

Измерение оксида азота в выдыхаемом воздухе для диагностики бронхолегочных заболеваний

По материалам: Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (F_{ENO}) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (5): 602–615.

Measurement of nitric oxide in the exhaled breath in diagnosis of pulmonary disease

Key words: nitric oxide, asthma, inflammation, airway disease, exhaled breath, clinical application.

Ключевые слова: оксид азота, астма, воспаление, заболевания дыхательных путей, выдыхаемый воздух, клиническое применение.

Сегодня оксид азота (NO) известен как биологический медиатор в организме животных и человека. У человека NO вырабатывается в легких и присутствует в выдыхаемом воздухе. Он участвует в патофизиологии легочных заболеваний, включая бронхиальную астму (БА). Измерение выдыхаемого NO стандартизовано для клинического применения. Использование измерения NO в клинической практике имеет обширную доказательную базу. Определены критерии выполнения этого исследования, его преимущества и недостатки. Данные клинические рекомендации основаны на полученных доказательствах и разработаны для того, чтобы помочь клиницистам использовать и интерпретировать уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (F_{ENO}).

Качество доказательств и рекомендаций

Эти рекомендации могут меняться в зависимости от особенностей популяции, в которой они применяются (варианты также включены в данный документ). В целом они предназначены для больных БА.

- Рекомендуется использовать F_{ENO} для диагностики эозинофильного воспаления в дыхательных путях (сильные рекомендации, среднее качество доказательств).
- Рекомендуется применять F_{ENO} для прогнозирования эффективности терапии глюкокортикостероидами (ГКС) у лиц с длительно существующими симптомами респираторной патологии, вероятно обусловленной воспалительным процессом в дыхательных путях (сильные рекомендации, низкое качество доказательств).
- При необходимости F_{ENO} можно использовать для объективного подтверждения диагноза БА (слабые рекомендации, среднее качество доказательств).
- При интерпретации F_{ENO} следует пользоваться пороговыми значениями, а не должными величинами (слабые рекомендации, низкое качество доказательств).

нами (слабые рекомендации, низкое качество доказательств).

- Рекомендуется учитывать возраст пациента как фактор, влияющий на F_{ENO} у детей моложе 12 лет (сильные рекомендации, высокое качество доказательств).
- Низкое значение F_{ENO} (< 25 ppb у взрослых и < 20 ppb у детей) может расцениваться как показатель того, что наличие эозинофильного воспаления в дыхательных путях маловероятно и ГКС будут менее эффективны (сильные рекомендации, среднее качество доказательств).
- Высокое значение F_{ENO} (> 50 ppb у взрослых и > 35 ppb у детей) означает, что наличие эозинофильного воспаления в дыхательных путях вероятно и при клинических проявлениях заболевания ГКС будут более эффективны (сильные рекомендации, среднее качество доказательств).
- F_{ENO} от 25 до 50 ppb (у детей – 20–35 ppb) должна интерпретироваться с осторожностью и с учетом клинической ситуации (сильные рекомендации, низкое качество доказательств).
- Рекомендуется учитывать массивное или персистирующее воздействие аллергенов как фактор, связанный с высокой F_{ENO} (сильные рекомендации, среднее качество доказательств).
- Использование F_{ENO} рекомендуется для мониторинга воспаления в дыхательных путях у больных БА (сильные рекомендации, низкое качество доказательств).
- Значительным повышением F_{ENO} считается его увеличение более чем на 20 % при исходном значении > 50 ppb и более чем на 10 ppb – при исходном значении < 50 ppb между 2 посещениями пациента (слабые рекомендации, низкое качество доказательств).
- Достоверным эффектом противовоспалительной терапии считается снижение F_{ENO} как минимум на 20 % при исходном значении > 50 ppb или более чем на 10 ppb – при исходном значении

< 50 ppb (слабые рекомендации, низкое качество доказательств).

Достижения техники и стандартизации упростили измерение $F_{E_{NO}}$, что позволило использовать этот показатель как дополнительный критерий диагностики и мониторинга заболеваний дыхательных путей. Данные клинические рекомендации по интерпретации результатов измерений $F_{E_{NO}}$ направлены на более активное его использование в клинической практике, однако по-прежнему требуется немало усилий для установления роли $F_{E_{NO}}$ в различных клинических ситуациях.

Введение

NO давно известен как атмосферный загрязнитель, присутствующий в выхлопных газах автомобилей и сигаретном дыме. Только недавно было открыто его клиническое значение как биологического медиатора в организме человека и животных [1, 2]. NO присутствует практически во всех органах млекопитающих и вырабатывается в легких человека, он обнаруживается в выдыхаемом воздухе [3]. Известно, что NO играет ключевую роль практически во всех аспектах биологии легких и в патофизиологии многих заболеваний легких, в т. ч. БА [4]. Функции и эффекты NO в легких / дыхательных путях отражают его роль как вазодилатора, бронходилататора, нейротрансмиттера и воспалительного медиатора [3]. У пациентов с БА повышен уровень экспрессии фермента индуцибельной NO-синтазы (NOS_2) в эпителиальных клетках дыхательных путей, что свидетельствует о роли NO в патогенезе данного заболевания [5]. NO является высокореактивной молекулой (свободным радикалом) и обладает оксидантными свойствами как непосредственно, так и в форме более токсичного пероксинитрита. Эти свойства обуславливают бактерицидный и цитотоксический эффекты NO и его защитные качества, которые проявляются в стимуляции антимикробной активности и цитотоксичном влиянии на опухолевые клетки [4]. Патофизиологическое влияние NO на дыхательные пути является сложным [4, 6–8]. С одной стороны, он может действовать как провоспалительный медиатор, способствующий развитию бронхиальной гиперреактивности (БГР) [4, 9]. С другой стороны, в нормальных физиологических условиях NO выступает как слабый медиатор релаксации гладких мышц и препятствует БГР [4, 10]. В выдыхаемый воздух NO попадает из эпителия дыхательных путей [5, 11–15], где образуется в результате активации NOS_2 на фоне воспаления [5, 12, 13, 16]. Таким образом, NO в выдыхаемом воздухе может рассматриваться как косвенный маркер активации воспаления в дыхательных путях.

Измерение NO в выдыхаемом воздухе значительно усовершенствовалось за последние 15 лет. Применение хемилюминесцентных анализаторов позволило определять NO в выдыхаемом воздухе в начале 1990-х гг. [17]. Было обнаружено, что у больных БА

$F_{E_{NO}}$ в выдыхаемом воздухе повышена [18–20] и снижается в ответ на терапию ГКС [21]. Это открытие способствовало внедрению измерения $F_{E_{NO}}$ как неинвазивного метода диагностики БА и мониторинга эффективности противовоспалительной терапии.

Преимуществами оценки $F_{E_{NO}}$ являются неинвазивный характер метода, простота повторных измерений и относительно легкое использование у больных с тяжелой бронхиальной обструкцией, которая ограничивает применение многих других методик [22]. Предоставляя информацию о воспалении в дыхательных путях, $F_{E_{NO}}$ расценивается как дополнение к традиционным методам клинической диагностики (анамнез, врачебный осмотр, исследование легочной функции).

Прежде чем внедрить $F_{E_{NO}}$ в клиническую диагностику, потребовалось уточнить несколько аспектов [25]. В частности, методика и оборудование для измерения $F_{E_{NO}}$ нуждались в стандартизации [26, 27]. Для оценки влияния сопутствующих факторов и определения границ нормы либо пороговых значений были необходимы крупные популяционные исследования [22, 25]. В настоящее время большинство этих аспектов либо уже изучены, либо находятся в стадии исследования, что позволяет перенести измерения $F_{E_{NO}}$ из области науки в клиническую практику. Наконец, было необходимо разработать принципы интерпретации для различных ситуаций и областей применения [28]. С этой целью и разрабатывался данный документ.

По возможности рекомендации основывались на опубликованном материале, включая абстракты, но эти данные были дополнены несистематизированными наблюдениями экспертов. Учитывалось, что эта область современной медицины быстро развивается и требует периодического обновления.

Структура документа

Данные рекомендации представляют собой доказательный обзор существующей сегодня информации о применении и интерпретации результатов измерений $F_{E_{NO}}$ в клинической практике. Рекомендации по интерпретации сконцентрированы вокруг конкретных проблем; качество доказательств оценивалось в соответствии с системой GRADE [29, 30]. Темы разделов и проблемы были определены членами комитета по этике и конфликтам интересов Американского торакального общества (ATS). Обзор существующих доказательств был выполнен на основе независимого систематического обзора литературы с использованием баз данных PubMed и OVID. Каждый член комитета оценивал литературу, отобранную для конкретного раздела, и самостоятельно решал вопросы о включении статей в обзор. Поиск в базе NEDLINE с 1993 г. по декабрь 2008 г. выполнялся с периодическими обновлениями в период написания документа. Поиск в литературе ранее 1993 г. не был систематическим, т. к. первая публикация о роли NO при БА датирована 1993 г. Использовали

только рандомизированные контролируемые, когортные исследования, исследования "случай—контроль" и одномоментные исследования, опубликованные на английском языке. Разделы, не содержащие конкретных рекомендаций, были написаны после тщательного анализа опубликованной литературы в формате ограниченного обзора.

Качество доказательств и сила рекомендаций

Качество доказательств определяли в соответствии с критериями GRADE ATS [30]. По каждому положению комитет классифицировал качество доказательств как высокое, среднее, низкое или очень низкое и вырабатывал рекомендации за или против. Итоговые рекомендации были получены путем соглашения всех членов комитета. Рекомендации классифицировали как сильные или слабые. Их сила отражает степень гарантии того, что у различных пациентов, для которых предназначена данная рекомендация, желательный эффект перевесит нежелательные [30]. Сила рекомендаций важна для врачей, пациентов и руководителей здравоохранения [30].

Сильные рекомендации

- Пациенты: большинство людей в подобной ситуации желали бы рекомендуемого развития событий, и только малая часть людей не хотели бы этого.
- Врачи: у большинства больных должна применяться рекомендуемая последовательность действий.
- Руководители здравоохранения: в большинстве ситуаций рекомендации должны быть приняты в качестве официальной политики.

Слабые рекомендации

- Большинство людей в подобной ситуации желали бы рекомендуемого развития событий, но многие не хотели бы этого.
- Врачи: рекомендации подготовлены в основном для того, чтобы помочь пациентам принять решение, соответствующее их собственным ценностям.
- Руководители здравоохранения: существует необходимость дальнейшего обсуждения проблемы с участием всех заинтересованных сторон.

Зачем нужно исследовать Fe_{NO} ?

Наиболее частые причины измерения Fe_{NO} :

- выявление этиологии респираторных симптомов;
- определение эозинофильного фенотипа БА;
- оценка эффективности противовоспалительной терапии, в первую очередь ингаляционных ГКС (иГКС);
- выяснение исходного уровня Fe_{NO} в стабильном состоянии пациента с персистирующей БА с целью последующего мониторинга;
- как критерий изменения дозы противовоспалительных препаратов (шаг вниз, шаг вверх или полная отмена);

- контроль выполнения пациентом врачебных рекомендаций по противовоспалительной терапии;
- оценка вклада воспаления в дыхательных путях в недостаточный контроль БА, особенно при наличии других факторов, затрудняющих контроль заболевания (риносинусита, тревожности, гастро-эзофагеального рефлюкса, ожирения, постоянного воздействия аллергенов).

Может ли Fe_{NO} использоваться в диагностике БА?

Диагноз БА — клинический, он не может устанавливаться по одному-единственному критерию. В основе патофизиологии БА часто, хотя и не всегда, лежит эозинофильное воспаление в дыхательных путях. Крайне важна правильная интерпретация результата измерения Fe_{NO} . По мнению многих экспертов, Fe_{NO} является диагностическим тестом для БА, но при форме заболевания, не связанной с эозинофильным воспалением в дыхательных путях, Fe_{NO} может оставаться низким. Аналогичным образом роль Fe_{NO} при прогнозировании эффективности терапии ГКС будет сохраняться даже при отсутствии эозинофилии в индуцированной мокроте.

Рекомендации

Рекомендуется использовать Fe_{NO} для диагностики эозинофильного воспаления в дыхательных путях (сильные рекомендации, среднее качество доказательств).

Рекомендуется использовать Fe_{NO} для прогнозирования эффективности терапии ГКС у лиц с длительно существующими симптомами респираторной патологии, вероятно обусловленной воспалительным процессом в дыхательных путях (сильные рекомендации, низкое качество доказательств).

Fe_{NO} может использоваться для объективного подтверждения диагноза БА, если это требуется (слабые рекомендации, среднее качество доказательств).

Связь Fe_{NO} с эозинофильным воспалением в дыхательных путях

Существует несколько фенотипов БА, которые чаще всего описывают как эозинофильный, нейтрофильный, смешанный и фенотип с нормальным количеством эозинофилов нейтрофилов [32]. Определение фенотипа помогает подобрать эффективную терапию и прекратить неэффективную [33–35]. Учитывая давно известную взаимосвязь между эозинофильным воспалением и эффективностью ГКС при заболеваниях дыхательных путей, корреляция Fe_{NO} с эозинофильным воспалением позволяет использовать этот маркер не только как косвенный показатель эозинофильного воспаления, но как потенциальный прогностический фактор эффективности ГКС, что более важно [36–42].

Сегодня существует мало прямых доказательств того, что эозинофильное воспаление дыхательных путей повышает Fe_{NO} за счет усиления экспрессии или активности NOS_2 [43]. Однако эозинофильное воспаление дыхательных путей может косвенным

образом влиять на F_{ENO} через NOS_2 или другие ферментные пути. Взаимосвязь между F_{ENO} и эозинофильным воспалением в дыхательных путях описана во многих исследованиях. Определяют уровень эозинофилов в мокроте, бронхоальвеолярных смывах и биоптатах. Также описана корреляция между F_{ENO} и эозинофилией крови [44–46]. *T.J. Warke et al.* сообщают, что корреляция между F_{ENO} и эозинофилией бронхоальвеолярного смыва составила 0,78 ($p < 0,001$) [40]. *D.N. Payne et al.* получили корреляцию между F_{ENO} и эозинофилией в бронхиобиоптатах, равную 0,54 ($p = 0,03$) [47], но *S. Lim et al.* не смогли обнаружить достоверную корреляционную взаимосвязь между этими показателями в биоптатах [48]. В индуцированной мокроте корреляция между F_{ENO} и эозинофилией колеблется от 0,35 ($n = 25$; $p = 0,09$) [36] до 0,48 ($n = 35$; $p = 0,003$) [49] и 0,62 ($n = 78$; $p < 0,001$) [50]. В крупнейшем на сегодняшний день исследовании ($n = 566$) степень корреляции была примерно такой же (0,59; $p < 0,001$) [39]. В этой же работе величина F_{ENO} , равная 36 ppb (при скорости экспираторного потока 50 мл / с), имела чувствительность 78 % и специфичность 72 % для числа эозинофилов в мокроте > 3 % (пороговое значение, которое, по мнению авторов, было клинически значимым). В исследовании *D.E. Shaw et al.* уровень $F_{ENO} < 26$ ppb имел отрицательную прогностическую ценность, равную 85 %, для эозинофилии мокроты < 3 % [51]. Аналогичным образом *S. Porsbjerg et al.* сообщают, что при $F_{ENO} < 27$ ppb маловероятно, что эозинофилия мокроты превысит 1 % [52]. Таким образом, низкое значение F_{ENO} является важным для установления отсутствия эозинофильного воспаления и, следовательно, вероятного отсутствия эффекта ГКС.

Приведенные ограниченные корреляции отражают тот факт, что, поскольку эозинофилия мокроты всегда является признаком патологии, NO присутствует в выдыхаемом воздухе даже здоровых лиц с распределением, смещенным вправо. Всегда необходимо помнить, что положительная и отрицательная прогностическая значимость приложима не ко всем ситуациям, т. к. зависит от распространенности изучаемого состояния в данной популяции. Важно, что в 2 исследованиях была показана взаимосвязь между F_{ENO} и эозинофилией дыхательных путей независимо от диагноза БА и получена у больных с ХОБЛ [53] и эозинофильным бронхитом [54]. Более того, NO и его метаболиты (например, пероксинитрит) нарушают окислительно-восстановительный баланс в дыхательных путях и могут вызывать воспаление и в некоторой степени — чувствительность к ГКС, поэтому продукция NO в определенной степени не зависит от эозинофильного воспаления [4].

F_{ENO} прогнозирует эффективность ГКС

Эффективность терапии при БА гетерогенна [55]. Не все пациенты отвечают на терапию ГКС, и важной причиной измерения F_{ENO} является выделение группы больных, которые могут получить положительный результат от назначения стероидов, и груп-

пы больных, которым следует назначить другие лекарственные препараты (например, антагонисты лейкотриеновых рецепторов). F_{ENO} также можно использовать для идентификации пациентов, которым можно безопасно отменить стероидную терапию. F_{ENO} прогнозирует эффективность ГКС более стабильно, чем спирометрия, бронходилатационный ответ, колебания пиковой скорости выдоха или гиперчувствительность дыхательных путей к метахолину [56–58]. Оптимальным пороговым значением F_{ENO} в исследовании *A.D. Smith et al.* [56] было 47 ppb при отрицательном прогностическом значении 89 % для изменений объема формированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) в ответ на иГКС. Для других конечных показателей прогностические значения были аналогичными. Даже при отсутствии эозинофилии в мокроте F_{ENO} сохраняла высокую прогностическую значимость в отношении эффективности ГКС (с пороговым значением 33 ppb) [31]. Эти данные близки к результатам исследований, в которых высокая F_{ENO} (> 47 ppb) прогнозировала утрату контроля над заболеванием при снижении дозы или отмене ГКС у детей с подтвержденным диагнозом БА [59]. Напротив, низкая F_{ENO} (< 22 ppb) свидетельствовала об успешном результате снижения дозы или отмены иГКС с положительным прогностическим значением 92 % [60]. Эти результаты могут меняться в зависимости от популяции больных, т. к. в большинстве получены у пациентов с легкой или среднетяжелой БА. В итоге в зависимости от распространенности эозинофильного воспаления в дыхательных путях в популяции больных F_{ENO} помогает дифференцировать больных с астмоподобными симптомами, у которых терапия ГКС будет или не будет эффективной.

F_{ENO} помогает подтвердить диагноз БА

Диагностика БА подробно описана. В основе этого заболевания часто, хотя и не всегда, лежит эозинофильное воспаление дыхательных путей. В давних исследованиях, включавших в основном больных с эозинофильной БА, изучались характеристики F_{ENO} как диагностического теста. Прогностическое значение F_{ENO} (как правило, при пороговом значении > 25 ppb) было достаточно высоким, что позволяло использовать этот показатель для диагностики [23, 61, 62]. Более того, прогностическое значение F_{ENO} превышало таковое для многих традиционных диагностических тестов, например пикфлоуметрии и спирометрии [23], и было близким к прогностическим значениям бронхопровокационных тестов [62]. Однако в целом у больных с кашлем, хрипами и затрудненным дыханием повышение уровня F_{ENO} позволяет скорее подтвердить, а не установить диагноз БА. Диагностические ограничения измерения F_{ENO} связаны с тем, что при БА воспаление в дыхательных путях может достигать разной степени и не всегда сопровождается повышением F_{ENO} (например, нейтрофильным). Аналогичным образом у пациентов, уже получавших иГКС, тест может быть ложноотрицательным. Таким образом, значение F_{ENO} больше

состоит в его способности выявить стероидочувствительных больных, а не в точной клинической диагностике. Эта информация особенно важна для клиницистов, поскольку позволяет обойтись без эмпирической "пробной" стероидной терапии или избежать необоснованно длительного лечения ГКС.

F_{ENO} может прогнозировать БГР

Независимо от особенностей воспаления в дыхательных путях, F_{ENO} отражает динамические взаимосвязи между ответом на действие аллергена или других триггеров и включением эозинофильного воспаления в дыхательных путях / БГР [4, 7, 8, 63]. Повторные измерения F_{ENO} выявляют прогрессивное повышение этого показателя при воздействии аллергена и развитии симптомов [63]. В связи с практическими трудностями оценки БГР, особенно у детей, первоначально считали, что F_{ENO} может использоваться как суррогатный маркер БГР. Взаимосвязь метаболизма NO с БГР при БА сложна [64]. Исследователи, применявшие F_{ENO} для прогнозирования наличия БГР, получали неоднозначные взаимосвязи, а корреляции в целом были слабыми. Клиническая интерпретация F_{ENO} по отношению к БГР еще более проблематична у лиц, принимавших и ГКС [9, 65], и при длительно существующей БА по сравнению с недавно возникшей [66]. Это показано в исследованиях, изучавших патофизиологические взаимосвязи при БА с применением факторного анализа: БГР, воспаления в дыхательных путях и F_{ENO} принадлежали к разным группам [66–68]. Однако в одном исследовании F_{ENO} использовали как суррогатный маркер БГР для подтверждения диагноза БА у детей, и результаты подтвердили возможность его применения в этом контексте [62].

Существуют ли нормальные величины для F_{ENO}?

В этом разделе обсуждаются нормальные величины F_{ENO}, а также клинически значимые пороговые значения и обоснование их выбора при интерпретации повышенного или пониженного уровня F_{ENO}. Важно выбирать соответствующие пороговые значения этого показателя в зависимости от клинической ситуации.

Рекомендации

При интерпретации результатов измерения F_{ENO} предпочтительнее использовать пороговые, а не нормальные значения (слабые рекомендации, низкое качество доказательств).

У детей моложе 12 лет рекомендуется учитывать возраст как фактор, влияющий на F_{ENO} (сильные рекомендации, высокое качество доказательств).

Нормальные и пороговые значения F_{ENO}

В данном разделе обсуждаются нормальные и клинически значимые пороговые значения F_{ENO}, которые должны применяться при интерпретации повышенного или сниженного уровня F_{ENO}. Пред-

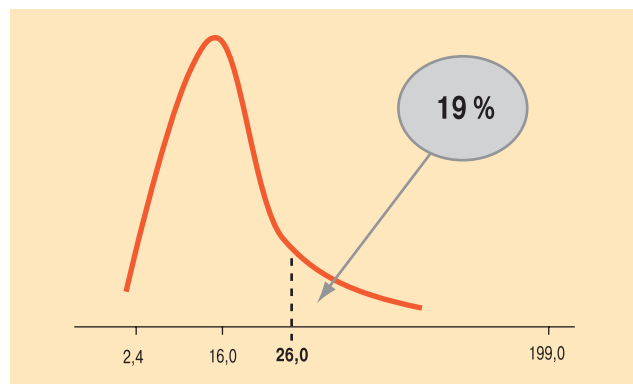


Рис. 1. Схематическое представление распределения концентраций F_{ENO} в неселекционированной популяции, состоящей из 2 200 мужчин и женщин: медиана F_{ENO} составила 16,0 ppb (с разбросом от 2,4 до 199 ppb)

Пороговое значение 26 ppb оптимально с клинической точки зрения для эозинофилии мокроты; это означает, что до 20 % лиц с F_{ENO} > 25 ppb не обязательно будут иметь эозинофилию мокроты, и необходимо учитывать клиническую ситуацию. Данные, использованные для построения этого рисунка, были получены D.E.Shaw et al. [51] и A.C.Olin et al. [73].

ставляется маловероятным, что должны величины этого показателя, полученные в "нормальной" популяции, будут аналогичны пороговым значениям у пациентов с заболеваниями дыхательных путей. Распределение F_{ENO} в обычной неселекционированной популяции смещено вправо (рис. 1). Даже после исключения лиц с БА и атопией верхняя граница "нормы" будет составлять 27–57 ppb в зависимости от пола [69]. Этот интервал значений пересекается с разбросом F_{ENO}, полученным в популяции больных с БА и эозинофилией мокроты (рис. 1). В клиническом исследовании D.E.Shaw et al. показали, что оптимальным клинически значимым пороговым значением F_{ENO} (при числе эозинофилов в мокроте ≥ 2 %) является 26 ppb [51]. Аналогичным образом в исследованиях по определению оптимального порогового значения F_{ENO} при подтвержденной БА было получено диагностическое пороговое значение

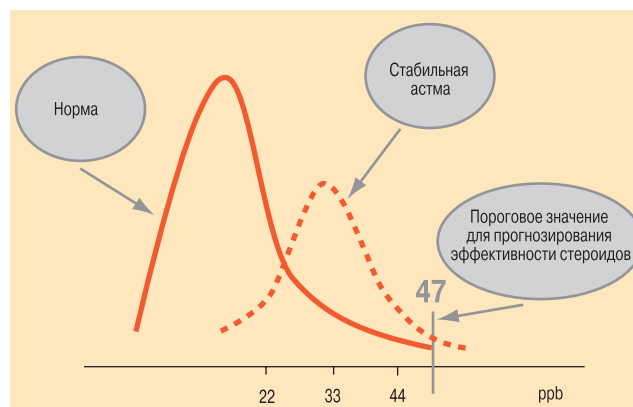


Рис. 2. Дополнение к рис. 1: распределение F_{ENO} при стабильной астме показано пунктирной линией

Взято из исследования A.C.Olin et al. [73], в котором 95%-ный доверительный интервал для F_{ENO} при стабильной астме составил 22–44 ppb. Пороговое значение в 47 ppb было оптимальным для прогнозирования эффективности стероидов у больных с неспецифическими респираторными симптомами. Другие данные, использованные для построения этого рисунка, были получены A.D.Smith et al. [56].

этого показателя в пределах 20–25 ppb [23, 70–72]. Однако у больных со стабильной, хорошо контролируемой БА $F_{E_{NO}}$ составляла от 22 до 44 ppb [73]. Очевидно, что существует значительный перекрест среднего уровня $F_{E_{NO}}$ у здоровых лиц и пациентов со стабильной БА, что отражено на рис. 2.

Сопутствующие факторы, которые могут влиять на $F_{E_{NO}}$

На величину $F_{E_{NO}}$ могут влиять различные факторы, в т. ч. методика измерения, скорость потока выдыхаемого воздуха, примесь назального NO, тип NO-анализатора [74], возраст, рост, курение и противовоспалительные лекарственные препараты. Во многих публикациях приводятся должные величины $F_{E_{NO}}$ для взрослых [69, 75–79] (табл. 1) и детей [76, 80–83]. Однако эти исследования имеют существенные различия по размеру обследованной популяции и числу включенных статистический анализ показателей [76, 77, 80–83]. К факторам, влияющим на уровень $F_{E_{NO}}$ в популяции, могут относиться генетические особенности, возраст, пол, наличие атопии, вес, рост, активное курение и характер питания. Влияние активного курения и атопии на уровень $F_{E_{NO}}$ признано всеми исследователями [28], однако в отношении других факторов, которые должны учитываться при расчете и применении должных величин $F_{E_{NO}}$, существуют противоречия (табл. 1).

У детей большое значение имеет возраст [81], но относительно влияния возраста, пола и роста у взрослых пациентов мнения неоднозначны. В крупнейшем на сегодняшний день исследовании *A.C. Olin et al.* определили значение возраста и роста как факторов, влияющих на уровень $F_{E_{NO}}$, но не получили различий этого показателя у мужчин и женщин [69]. Напротив, *J.Travers et al.* [78] и *D.R.Taylor et al.* [84] сообщают о стабильно высокой $F_{E_{NO}}$ у мужчин. Роль этих факторов как в отдельности, так и в сочетании друг с другом теоретически имеет большое клиническое значение, что показано в табл. 2 (данные взяты из [69]).

Таким образом, имеющаяся сегодня информация о многочисленных факторах, влияющих на измерение $F_{E_{NO}}$, и перекрест между его значениями в нормальной популяции и у больных БА не позволяют использовать должные величины для этого показателя в повседневной клинической практике. Комитет экспертов считает, что для интерпретации уровня $F_{E_{NO}}$ более подходят клинически значимые пороговые значения, а не должные величины, но при этом следует помнить, что только некоторые из них хорошо валидизированы. В любом случае главным фактором, который следует учитывать, является наличие или отсутствие респираторных симптомов у больного или ранее подтвержденного диагноза

Таблица 1
Исследования $F_{E_{NO}}$ при скорости потока выдыхаемого воздуха 50 мл / с у здоровых лиц

Автор и ссылка	Количество больных	Группы, для которых были получены должные величины	"Нормальные" значения (ppb)	Анализатор
<i>S.A.Kharitonov</i> , 2003 [75]	59	Смешанная популяция взрослых и детей	Среднее значение – 16,3 ppb, ВДН-33	NIOX (Швеция)
<i>F.Buchvald</i> , 2005 [76]	405	Дети в возрасте 4–17 лет (также приведены данные для разных возрастных групп)	Среднее значение – 9,7 ppb, верхний 95%-ный ДИ – 25,5	NIOX (Швеция)
<i>M.Olivieri</i> , 2006 [77]	204	Некурящие мужчины без БА Некурящие женщины без БА (но наличие атопии не учитывалось!)	4,5–20,6 3,6–18,2 (но приведенные величины являются 5-м и 95-м центилями)	CLD88 (Швейцария)
<i>A.C.Olin</i> , 2007 [69]	3 376	Случайно отобранная популяция: 1 131 никогда не куривших человека, не имевших симптомов БА либо сухого кашля и не использовавших ИГКС	См. табл. 2	NIOX (Швеция)
<i>J.Travers</i> , 2007 [78]	3 500	Некурящие мужчины без атопии Некурящие мужчины с атопией Курящие мужчины без атопии Курящие мужчины с атопией Некурящие женщины без атопии Некурящие женщины с атопией Курящие женщины без атопии Курящие женщины с атопией	9,5–47,4 11,2–56,5 7,5–38,4 8,8–45,9 7,5–37,4 8,8–44,6 5,9–30,5 6,9–36,4 (но приведенные величины являются 90%-ным ДИ)	NIOX (Швеция)
<i>H.Dressel</i> , 2008 [79]	897	Некурящие мужчины без атопии, 165 см Некурящие мужчины с атопией, 165 см Курящие мужчины без атопии, 165 см Курящие мужчины с атопией, 165 см Некурящие женщины без атопии, 160 см Некурящие женщины с атопией, 160 см Курящие женщины без атопии, 160 см Курящие женщины с атопией, 160 см	19,5 29,1 12,2 18,3 15,7 23,5 9,9 14,7	NOA 280 (США)

Примечание: ВДН – верхняя граница нормы; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2
95%-ные значения от верхней границы для $F_{E_{NO}}$ в зависимости от роста, возраста, пола и наличия атопии, полученные у группы здоровых никогда не куривших лиц (1 131 человек)

Рост, см	Возраст 25–49 лет		Возраст 50–75 лет	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины
Лица без атопии (n = 845)				
150–159	25	27	34	32
160–169	26	30	36	35
170–179	28	33	39	39
180–189	30	37	41	44
190–199	–	42	–	49
Лица с атопией (n = 286)				
150–159	30	58	37	65
160–169	36	63	45	63
170–179	43	54	53	62
180–189	51	50	64	57
190–199	–	50	–	56

Примечание: данные взяты из [69].

бронхолегочной патологии, т. е. интерпретация $F_{E_{NO}}$ должна проводиться с учетом ситуации, в которой этот показатель был измерен.

Клинически значимые пороговые значения $F_{E_{NO}}$

Важно правильно выбрать пороговые значения в соответствии с клинической ситуацией и целью исследования. В этом разделе обсуждаются правила выбора этих пороговых значений (табл. 3–5).

Рекомендации

При низкой $F_{E_{NO}}$ (< 25 ppb у взрослых и < 20 ppb у детей) эозинофильное воспаление и эффективность ГКС маловероятны (сильные рекомендации, среднее качество доказательств).

При $F_{E_{NO}} > 50$ ppb у взрослых и > 35 ppb у детей вероятно эозинофильное воспаление, а при клинических проявлениях могут быть эффективными ГКС (сильные рекомендации, среднее качество доказательств).

Величины $F_{E_{NO}}$ между 25 и 50 ppb у взрослых (20 и 30 ppb у детей) следует интерпретировать осторожно с учетом клинической ситуации (сильные рекомендации, низкое качество доказательств).

Низкая $F_{E_{NO}}$ (< 25 ppb у взрослых и < 20 ppb у детей).

При отсутствии клинических проявлений у пациента с $F_{E_{NO}} < 25$ ppb (20 ppb у детей) эозинофильное воспаление в дыхательных путях маловероятно. Это пороговое значение получено из многочисленных источников, в т. ч. в исследовании *D.E.Shaw et al.* [51] и *C.Porsbjerg et al.* [52], в исследованиях, изучавших роль $F_{E_{NO}}$ в диагностике БА [23, 70–72], и работах, направленных на оптимизацию применения иГКС [56, 60]. Дифференциальный диагноз у больных с клиническими проявлениями и низкой $F_{E_{NO}}$ приведен в табл. 3. При неспецифических респираторных симптомах низкая $F_{E_{NO}}$ свидетельствует об

альтернативном состоянии, в котором отсутствует реакция на повышение доз иГКС или системных ГКС (сГКС).

Высокая $F_{E_{NO}}$ (> 50 ppb у взрослых и > 35 ppb у детей) может указывать на выраженное эозинофильное воспаление в дыхательных путях. Также это может означать, что при развитии клинических проявлений заболевания терапия стероидами будет эффективной [56, 57, 85, 86]. Клинически значимое пороговое значение $F_{E_{NO}}$ 50 ppb выбрано на основании практических исследований. Тем не менее это всего лишь общие рекомендации, и для отдельных больных они могут меняться. Пациенты с клиническими

Таблица 3
Низкий $F_{E_{NO}}$ (< 25 ppb, для детей – < 20 ppb) означает отсутствие эозинофильного или любого воспаления в дыхательных путях*

Диагноз
У больных с клиническими проявлениями (хронический кашель и / или хрипы, и / или затрудненное дыхание в течение > 6 нед.), появившимися впервые, а также при отсутствии эффекта от пробной терапии иГКС наиболее вероятные причины:
другие бронхолегочные заболевания:
риносинусит
БА без эозинофилии
синдром реактивной дисфункции дыхательных путей
ХОБЛ
бронхоэктазы
муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия
синдром дисфункции голосовых связок
синдром поствирусной бронхиальной гиперреактивности
внелегочные причины:
гипервентиляционный синдром с тревожностью
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
заболевания сердца / легочная гипертензия
тромбоэмболия легочной артерии
предрасполагающие факторы:
курение
ожирение
Мониторирование состояния
У больных с клиническими проявлениями и установленным диагнозом БА вероятными причинами являются:
БА
БА без эозинофилии (с возможной неэффективностью стероидов)
другие диагнозы:
синдром дисфункции голосовых связок
гипервентиляционный синдром с тревожностью
бронхоэктазы
заболевания сердца
риносинусит
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
У больных без клинических проявлений с установленным диагнозом БА:
убедиться в адекватной дозировке и соблюдении режима противовоспалительной терапии
можно снизить дозу иГКС (повторить замер $F_{E_{NO}}$ через 4 нед. для подтверждения этого решения; если она остается низкой – рецидив маловероятен)

Примечание: * – интерпретация $F_{E_{NO}}$ должна дополнять данные анамнеза, врачебного осмотра и исследования легочной функции. Для промежуточных значений $F_{E_{NO}}$ (25–50 ppb, для детей – 25–30 ppb) см. табл. 5.

проявлениями заболевания и высокой FE_{NO} , у которых ранее не применялась ГКС, с высокой вероятностью получают положительный результат при назначении этих препаратов вне зависимости от диагноза (БА или другое заболевание) при оптимальном пороговом значении 47 ppb [56]. При стабильной БА с отсутствием клинических проявлений вероятность обострения после отмены иГКС наиболее высока у тех больных, у которых FE_{NO} сохраняется выше 49 ppb в течение 4 нед. после того, как прием указанных препаратов прекращен [59]. Дифференциальный диагноз состояний с высокой FE_{NO} приведен в табл. 4.

Промежуточное значение FE_{NO} (25–50 ppb у взрослых и 20–35 ppb у детей). Приведенные выше данные показывают, что величина FE_{NO} между 25 и 50 ppb требует осторожной интерпретации в зависимости от того, проводилось ли измерение с диагностической целью у больного с клиническими симптомами при

отсутствии предшествующего лечения ГКС либо это клинически значимое повышение или снижение FE_{NO} по сравнению с предыдущим измерением у пациента, который наблюдается в течение некоторого времени.

Рекомендации

При повышении FE_{NO} рекомендуется учитывать вероятность продолжающегося интенсивного воздействия аллергена (сильные рекомендации, среднее качество доказательств).

Стабильно высокая FE_{NO} (> 50 ppb у взрослых и > 35 ppb у детей). У больного с недостаточно контролируемой БА симптомы могут возникать даже на фоне адекватной противовоспалительной терапии [87]. Обобщив опыт, эксперты комитета пришли к выводу, что частой причиной длительно сохраняющейся высокой FE_{NO} бывает несоблюдение режима терапии иГКС. Другие объяснения – некорректная ингаляционная техника или продолжающееся воздействие аллергена [7, 8].

Продолжение или усиление контакта с аэроаллергенами, к которым сенсibilизирован пациент, может привести к повышению FE_{NO} или длительному сохранению ее высокого уровня. Эту причину можно предполагать при повышении FE_{NO} > 50 ppb, при этом у некоторых пациентов клинические проявления заболевания могут отсутствовать [88–91]. Недавно получены подтверждения того, что длительное повышение FE_{NO} у больных БА, получающих кортикостероидную терапию, также может отражать высокореактивный фенотип патологии, и ведение таких пациентов должно быть крайне осторожным [35]. Однако при отсутствии клинических проявлений заболевания на фоне высокой FE_{NO} изменения в лечении не требуются. У небольшой части пациентов с БА значение FE_{NO} остается высоким, несмотря на хороший контроль над заболеванием. Возможно, это происходит потому, что, помимо эозинофильного воспаления в дыхательных путях, повышение FE_{NO} может быть связано и с другими факторами. Кроме того, высокий уровень FE_{NO} может объясняться стероиднечувствительной конститутивной NO-синтазой. Так или иначе, уровень FE_{NO} > 50 ppb у больных БА при отсутствии клинических проявлений на фоне адекватной терапии может быть "нормальным".

Может ли FE_{NO} применяться для мониторинга воспаления в дыхательных путях?

Динамика FE_{NO} на фоне терапии ГКС может быть более информативной, чем абсолютные значения этого показателя. Однако пока не установлено, какое изменение FE_{NO} является клинически значимым.

Рекомендации

Рекомендуется использовать FE_{NO} для мониторинга воспаления в дыхательных путях у больных БА (сильные рекомендации, низкое качество доказательств).

Таблица 4

Высокий FE_{NO} (> 50 ppb, у детей – > 35 ppb) либо нарастание уровня FE_{NO} (> 40 % от предшествующего стабильного уровня) означает отсутствие контроля или обострение эозинофильного воспаления в дыхательных путях*

Диагноз
У больных с клиническими проявлениями (хронический кашель и / или хрипы, и / или затрудненное дыхание длительностью > 6 нед.), развившимися впервые, вероятными причинами являются:
атопическая БА
эозинофильный бронхит
ХОБЛ с фенотипом смешанного воспаления
Пробная терапия иГКС, скорее всего, будет эффективной
Мониторирование состояния
У больных с клиническими проявлениями и установленным диагнозом БА вероятными причинами являются:
постоянно интенсивное воздействие аллергенов
проблемы терапии иГКС:
несоблюдение режима ингаляций
плохая ингаляционная техника
депонирование препарата в верхних дыхательных путях при отсутствии воздействия на воспаление в дистальных дыхательных путях и альвеолах
недостаточная доза иГКС
Возможен эффект от повышения дозы иГКС или назначения преднизолона
Редко: истинная стероидрезистентная БА (это подтверждается при пробной терапии системными стероидами, после которой FE_{NO} остается высоким)
Редко: синдром Чарджа–Стросса, легочная эозинофилия
У больных без клинических проявлений:
не следует менять дозы иГКС, но надо проследить динамику FE_{NO} у данного пациента в течение некоторого времени
отмена иГКС с высокой вероятностью повлечет обострение
усиление терапии показано при отсутствии клинических проявлений, но высоком FE_{NO} как факторе риска начинающегося обострения
*У некоторых лиц высокий FE_{NO} может быть нормой (рис. 1)

Примечание: * – интерпретация FE_{NO} должна дополнять данные анамнеза, врачебного осмотра и исследования легочной функции.

Для промежуточных значений FE_{NO} (25–50 ppb, для детей 25–30 ppb) см. табл. 5.

Значительным повышением считается повышение $F_{E_{NO}}$ более чем на 20 % для концентрации > 50 ppb и более чем на 10 ppb для концентрации < 50 ppb между 2 посещениями врача (слабые рекомендации, низкое качество доказательств).

Пороговым снижением, определяющим выраженный ответ на противовоспалительную терапию, считается снижение как минимум на 20 % для $F_{E_{NO}}$ > 50 ppb и более чем на 10 ppb для $F_{E_{NO}}$ < 50 ppb (слабые рекомендации, низкое качество доказательств).

Мониторинг воспаления в дыхательных путях при БА

Повторные измерения $F_{E_{NO}}$ у больного БА как при стабильном, так и при нестабильном течении позволяют определить лучшие для этого пациента показатели $F_{E_{NO}}$ и использовать их в дальнейшем как должные величины в его индивидуальном случае [92]. При этом активность воспаления в дыхательных путях будет оцениваться по тем же пороговым значениям, что описаны выше. При отсутствии клинических проявлений БА, в т. ч. при хорошем контроле заболевания, низкое значение $F_{E_{NO}}$ означает, что можно снизить дозу иГКС или полностью отменить препарат. В исследовании с участием детей со стабильной БА отмена иГКС не привела к возобновлению симптомов заболевания, если $F_{E_{NO}}$ оставалась на низком уровне (оптимальное пороговое значение – 22 ppb) при измерениях через 2–4 нед. после отмены препарата [60]. У пациентов с клиническими проявлениями БА и низкой $F_{E_{NO}}$ рекомендуется не повышать дозы иГКС, а подбирать другие лечебные стратегии. Таким образом, низкие и высокие показатели $F_{E_{NO}}$ являются информативными для установления этиологии симптомов, особенно при БА, плохо поддающейся терапии. Повторные измерения $F_{E_{NO}}$ позволяют оценить динамику состояния пациента. Относительно быстрое изменение $F_{E_{NO}}$ в ответ на терапию иГКС, возможно, помогает оценить степень соблюдения больным режима терапии и ответ на лечение [93]. Однако в отношении прогнозирования контроля БА показатель $F_{E_{NO}}$ не превосходит более привычную спирометрию [51, 87, 94, 95]. Однократное измерение $F_{E_{NO}}$ с прогностической целью для выявления утраты контроля над БА недостаточно чувствительно и специфично, чтобы оправдать такое использование этого параметра [51, 94, 95].

Минимальная значимая разница и прогностическое значение $F_{E_{NO}}$

Коэффициент вариабельности $F_{E_{NO}}$ у одного и того же здорового человека составляет ~ 10 %, или не более 4 ppb [75, 96]. У больного БА эта вариабельность возрастает до 20 % [75, 96, 97]. Поскольку разница в 20 % может быть связана с различиями в измерении $F_{E_{NO}}$, комитет экспертов рекомендует считать существенным снижение $F_{E_{NO}}$ не менее чем на 20 % в течение некоторого времени или на фоне лечения. Однако имеется очень мало сведений о том, что

можно расценивать как минимальную значимую разницу у конкретного пациента. В одном исследовании $F_{E_{NO}}$ во время обострения БА была на 50 % выше, чем при стабильном состоянии у того же пациента [98]. Данные, полученные в исследованиях по отмене ГКС, показывают, что среднее повышение $F_{E_{NO}}$, связанное с утратой контроля БА, колеблется от 16 ppb [99] до 25 ppb [50], что в последнем случае составляет 60%-ное повышение от исходного значения. Однако разброс степени повышения $F_{E_{NO}}$ от стабильного состояния БА до утраты контроля весьма велик (до 141 ppb) [50]. Недавно *A. Michils et al.* сообщили, что переход от хорошего контроля к отсутствию контроля БА может сопровождаться повышением $F_{E_{NO}}$ на ≥ 40 % [100]. Острое повышение $F_{E_{NO}}$ (в течение 12–24 ч) может наблюдаться после инфекции или воздействия аллергена, к которому сенсибилизирован данный пациент. Степень повышения может достигать 150 ppb. Можно предположить, что минимально значимые изменения $F_{E_{NO}}$ выше или ниже порогового уровня должны интерпретироваться особо. К сожалению, для такого подхода пока недостаточно информации. Скорее, следует принимать во внимание уровень $F_{E_{NO}}$ в данный момент, степень и направление ее недавней динамики и сопоставление этой динамики с пороговыми значениями ("высокая" или "низкая" $F_{E_{NO}}$).

В рандомизированных исследованиях регулярные измерения $F_{E_{NO}}$ использовали как ориентир для коррекции дозы иГКС, однако существенного улучшения исходов БА не было получено [51, 87, 95, 101, 102], хотя в одном исследовании снижение дозы иГКС под контролем $F_{E_{NO}}$ происходило легче, без ухудшения контроля заболевания [103]. Таким образом, измерение $F_{E_{NO}}$ с этой целью пока не может быть рекомендовано. При систематическом анализе опубликованных рандомизированных исследований по терапии БА под контролем $F_{E_{NO}}$ сделан вывод, что неоднозначные результаты таких работ (ASTRAL – сокращение от *Asthma randomized TRreatment ALgorithm*) обусловлены различиями в дизайне и методологии, которые могли привести к некорректным заключениям [104]. *P.G. Gibson* выделяет следующие проблемы: 1) взаимосвязь дозозависимых эффектов лекарств и оцениваемых исходов, 2) влияние степени соблюдения больным врачебных рекомендаций по лечению, 3) применявшийся в исследовании алгоритм лечения и его соответствие клинической практике, 4) выбор пороговых значений $F_{E_{NO}}$. *P.G. Gibson* считает, что в дальнейших исследованиях потребуется оценивать различия в дозах иГКС при использовании разных алгоритмов (традиционного и ориентированного на биомаркер) [104]. В одном из последних исследований изучалось использование $F_{E_{NO}}$ для выявления больных БА, трудно поддающихся терапии, у которых можно достичь контроля с помощью рекомендованного ступенчатого лечения [105]. У 102 больных с недостаточным (субоптимальным) контролем БА ступенчато наращивали объем терапии иГКС в течение 1 мес. Затем пациентам, у которых БА по-прежнему оставалась

неконтролируемой, назначали сГКС еще на 1 мес. При этом 53 больных (52 %) достигли контроля заболевания. Пороговое значение FE_{NO} 30 ppb имело чувствительность 88 % и специфичность 91 % для выявления пациентов, ответивших на лечение, а уровень $FE_{NO} < 30$ ppb имел отрицательное прогностическое значение для ответа на ГКС – 92 % [105]. Таким образом, использование оптимального дизайна в будущих исследованиях FE_{NO} поможет лучше оценить роль этого биомаркера в терапии БА [104].

Интерпретация и регистрация результатов измерения FE_{NO}

Необходимость правильной методологии. Совместные рекомендации ATS и Европейского респираторного Общества (ERS) по оценке FE_{NO} опубликованы и в настоящее время являются стандартом для этой процедуры [26, 27]. Для получения точных и воспроизводимых результатов эти рекомендации должны тщательно соблюдаться. Их следует применять вместе с инструкциями Агентства по безопасности лекарств и пищевых продуктов США (FDA), касающимися анализаторов NO. При появлении новых методов для измерения FE_{NO} эти рекомендации, равно как и позиция FDA, вероятно, будут меняться.

Необходимо оценить показания к исследованию и состояние пациента: имеет ли он клинические проявления, похожие на БА, или ранее установленный диагноз БА? Интерпретация FE_{NO} зависит от того, имеет ли пациент неспецифические респираторные симптомы, причина которых пока не установлена, либо подтвержденный диагноз БА. Эта предварительная разница между использованием FE_{NO} для диагностики или мониторинга позволяет интерпретировать результаты соответственно клинической ситуации (табл. 5). Также следует учитывать другие факторы:

курит ли пациент, получает ли он противовоспалительную терапию, а также рост, возраст и пол.

Интерпретация результатов измерения FE_{NO} : клинически значимые пороговые значения. Цель измерения FE_{NO} заключается в определении того, является ли полученная величина нормальной, высокой или низкой. Кроме того, при мониторинговании показателя за некоторый период времени необходимо установить, произошло ли его существенное изменение. После корректного измерения и с поправкой на факторы, способные влиять на результат (например, активное курение), интерпретация может быть следующей (табл. 5):

- < 25 ppb (< 20 ppb у детей) – эозинофильное воспаление и эффект от иГКС (определяется по постбронходилатационному $ОФВ_1$) маловероятны;
- > 50 ppb (> 35 ppb для детей) – эозинофильное воспаление и эффект от иГКС (определяется по постбронходилатационному $ОФВ_1$) более вероятны;
- величину между 25 и 50 ppb (20–35 ppb для детей) следует интерпретировать осторожно, поскольку возможна значительная вариабельность между разными измерениями у одного и того же пациента;
- минимальное значимое снижение FE_{NO} определяется как изменение более чем на 20 % для величин > 50 ppb или более чем на 10 ppb для величин < 50 ppb при 2 посещениях врача подряд. Снижение более чем на 20 % ранее повышенного FE_{NO} , которое наблюдается в течение 2–6 нед. после начала противовоспалительной терапии, свидетельствует об эффективности лечения.

Регистрация результатов измерения FE_{NO} . При документировании результатов измерения FE_{NO} следует отражать минимум сведений: дату, время, возраст,

Таблица 5
Общие сведения по интерпретации FE_{NO} при кашле и / или хрипах, и / или затрудненном дыхании *

	$FE_{NO} < 25$ ppb (для детей – < 20 ppb)	$FE_{NO} = 25–50$ ppb (для детей – 20–35 ppb)	$FE_{NO} > 50$ ppb (для детей – > 35 ppb)
Диагноз			
Длительность симптомов – ≥ 6 нед.	Эозинофильное воспаление дыхательных путей маловероятно	Интерпретировать осторожно	Наличие эозинофильного воспаления в дыхательных путях
	Альтернативный диагноз	Оценить клиническую картину в целом	Возможен эффект от иГКС
Мониторирование состояния (у больных с диагностированной БА)			
Симптомы присутствуют	Вероятный альтернативный диагноз	Продолжающееся воздействие аллергенов	Продолжающееся воздействие аллергенов
	Эффект от повышения дозы иГКС маловероятен	Неадекватная доза иГКС	Несоблюдение режима терапии или плохая техника ингаляций
Отсутствие симптомов	Адекватная доза иГКС	Несоблюдение режима терапии	Неадекватная доза иГКС
	Хорошее соблюдение режима лечения	Резистентность к стероидам	Риск обострений
	Постепенное снижение дозы иГКС	Адекватная доза иГКС	Резистентность к ГКС
		Корректное соблюдение режима лечения	Отмена или снижение дозы иГКС может вызвать обострение
		Мониторирование изменений FE_{NO}	Несоблюдение режима терапии или плохая техника ингаляций

Примечание: * – интерпретация FE_{NO} должна дополнять данные анамнеза, врачебного осмотра и исследования легочной функции. Подробности см. в табл. 3 и 4.

пол, этническую принадлежность, рост, статус курения, показания к исследованию, предшествующий диагноз (если он известен), использование иГКС или сГКС в период исследования. Следует также указывать прибор, на котором проводилось измерение, число выполненных измерений и скорость выдыхаемого воздушного потока (приборы, разрешенные FDA, используют скорость воздушного потока 50 мл / с). Каждый исследователь решает сам, отражать ли все полученные результаты или только среднее значение. Также рекомендуется указывать результаты предшествующих измерений (если они имеются), а также пороговые значения, соответствующие данной ситуации.

Другие ситуации, в которых может использоваться $F_{E_{NO}}$

Область использования $F_{E_{NO}}$ постепенно расширяется, но пока недостаточно данных для разработки соответствующих клинических рекомендаций [106].

ХОБЛ. Значение измерения $F_{E_{NO}}$ у больных с подтвержденным диагнозом ХОБЛ пока нуждается в уточнении. У многих пациентов существует "синдром перекреста", когда присутствуют симптомы как БА, так и ХОБЛ [53]. Воспаление в дыхательных путях может носить смешанный характер. В исследованиях показано, что у больных ХОБЛ с эозинофилией в мокроте [107, 108] или повышенной $F_{E_{NO}}$ [109] эффект ГКС иногда может быть более выраженным, чем при БА. Это дает возможность использовать $F_{E_{NO}}$ для прогнозирования ответа на ГКС у больных ХОБЛ. В небольшой группе из 19 больных *Z.Zietkowski et al.* получили достоверную корреляцию между исходным уровнем $F_{E_{NO}}$ и изменением $ОФВ_1$ в течение 2 мес. на фоне терапии ингаляционным будесонидом в дозе 800 мкг в сутки [109]. *G. de Laurentiis et al.* [110] выявили большую вариабельность $F_{E_{NO}}$ у больных ХОБЛ после недавно перенесенного обострения. Другие исследователи обнаружили, что исходное значение $F_{E_{NO}}$ может прогнозировать динамику бронхиальной обструкции на фоне терапии ГКС, хотя оно не коррелирует с улучшением переносимости физических нагрузок и качеством жизни [56]. Получены предварительные данные о том, что повышение $F_{E_{NO}}$ прогнозирует ответ $ОФВ_1$ на иГКС у больных ХОБЛ [111, 112].

Легочная гипертензия. NO – значимый патофизиологический медиатор легочной гипертензии [113, 114]. Однако NO является наиболее изученным, но не единственным продуктом NOS, и снижение активности при подавлении NOS не всегда обусловлено изменением концентрации NO [115–119]. При легочной гипертензии концентрация NO в 1 000 раз превышает концентрацию, создаваемую эндогенной NOS, которая присутствует в дыхательных путях здорового человека, и при лечении легочной гипертензии используют такую форму NO, как этилнитрит, который совсем не продуцирует NO [119]. Таким об-

разом, при данной патологии NO используют для определения активности NOS, помня, что NO – это биомаркер активности NOS, который не всегда является эффекторной молекулой. Помимо вазодилатации, NO регулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез и в целом отвечает за нормальное состояние сосудов [121, 122]. Интересно, что у больных с легочной гипертензией уровень $F_{E_{NO}}$, как правило, низкий [123]. Хотя легочная гипертензия – гораздо более сложная проблема, чем простой недостаток вазодилататоров [124], ингаляция NO дает хороший терапевтический эффект [125]. Лечение, направленное на механизмы, в которых участвует NO, преобразовало подход к этому заболеванию. Так, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 предотвращают разрушение эффекторной молекулы NO 3'5'-циклического гуанозинмонофосфата, тем самым пролонгируя эффекты NO [122]. Дефицит NO у больных с легочной гипертензией также уменьшается на фоне лечения, не имеющего непосредственной направленности на NO, например простациклином и антагонистами рецепторов эндотелина [125, 126]. Возможно, это имеет прогностическое значение, т. к. выживаемость среди больных, у которых уровень $F_{E_{NO}}$ повышается в ответ на терапию, выше, чем среди больных, у которых уровень $F_{E_{NO}}$ не меняется [127]. Низкие значения $F_{E_{NO}}$ у больных с легочной гипертензией и улучшение на фоне лечения позволяют предположить, что мониторинг концентрации NO может стать ценным неинвазивным маркером для оценки эффективности или неэффективности лечения [127].

Муковисцидоз и измерение назального NO. В носовой полости человека и околоносовых пазухах постоянно продуцируются большие количества NO [128, 129], который просто измерить с помощью неинвазивных методов [130]. Показано, что назальная концентрация NO меняется при некоторых респираторных заболеваниях, в т. ч. при первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) [129], муковисцидозе (МВ) [131, 132] и аллергическом рините [133, 134]. Это позволило предположить, что назальный NO может применяться в клинической практике для диагностики и мониторинга этих заболеваний. Концентрации назального NO всегда крайне низкие у больных ПЦД, при этом чувствительность и специфичность этого исследования весьма высоки [135–139]. Низкие уровни NO у больных МВ связаны с отсутствием экспрессии NOS₂ в эпителии дыхательных путей, что подтверждает концепцию о роли NOS₂ в продукции основных количеств NO, определяемых в выдыхаемом воздухе [140–142]. Сегодня получены многочисленные доказательства того, что на уровень NO при МВ влияют многие другие механизмы. Кроме NOS₂, концентрация NO в выдыхаемом воздухе определяется активностью аргиназы [143], уровнем перекиси водорода [144], метаболизмом S-нитрозотиола [145] и путями денитрификации / прокариотического метаболизма оксида азота [146, 147]. Таким образом, эти факторы тоже имеют важное

значение для клинической интерпретации $F_{E_{NO}}$ больных МВ. В связи с этим теоретически у больных МВ с помощью $F_{E_{NO}}$ можно мониторировать ответ на аргинин, антиоксиданты, ингаляционные нитрозоли и антимикробную терапию. При ПЦД уровень $F_{E_{NO}}$ низкий, но диагностическая точность гораздо выше при измерении назального NO, что делает этот метод перспективным для скрининга при подозрении на ПЦД перед проведением подтверждающих анализов, например, биопсии и исследования строения ресничек. В отличие от $F_{E_{NO}}$, метод измерения назального NO не стандартизован и не может рекомендоваться для применения в клинической практике.

Таким образом, использование $F_{E_{NO}}$ при ХОБЛ и легочной гипертензии и применение назального NO в диагностике и мониторинге других заболеваний органов дыхания (например, аллергического ринита, синуситов, назальных полипов, МВ) представляет большой интерес, но до внедрения этих методов в клиническую практику нужны дополнительные исследования.

Заключение и направление будущих исследований

Развитие технологии и стандартизации сделало измерение $F_{E_{NO}}$ простым, что позволяет использовать его как биомаркер при оценке воспалительных заболеваний дыхательных путей. Хорошо известно, что БА является гетерогенным заболеванием с разнообразными патофизиологическими механизмами. $F_{E_{NO}}$ играет важную роль в дифференциации этих фенотипов [4, 7, 8, 34, 35, 148]. $F_{E_{NO}}$ легко измерить в различных условиях и использовать в диагностике и мониторинге течения заболеваний. В исследованиях с вовлечением крупных популяций выявлены многочисленные факторы, влияющие на $F_{E_{NO}}$, включая пол, возраст, рост, статус курения и др. Показано, что у атопиков уровень $F_{E_{NO}}$ выше, а у курильщиков, наоборот, ниже [69, 76–78]. В крупных популяционных исследованиях были вычислены должные величины, но их применение на практике ограничено. Диагностическое значение имеют пороговые значения, имеющие хорошую доказательную базу. При мониторинге состояния отдельных пациентов с БА и определении требуемого объема терапии желательно использовать лучшие показатели данного пациента либо изменение $F_{E_{NO}}$ по сравнению с исходным уровнем. Сама по себе величина $F_{E_{NO}}$ не может подтвердить диагноз или необходимость изменений в лечении, а нуждается в интерпретации с учетом клинических данных. Оценка $F_{E_{NO}}$ помогает в ведении пациентов с БА, у которых респираторные симптомы обусловлены не только этим заболеванием (например, при сочетании астмы с ожирением, тревогой и т. д.). Другим потенциальным применением $F_{E_{NO}}$ могут стать ингаляционные провокационные тесты, при которых пациент ингалирует аллерген при спирометрическом контроле и измерении $F_{E_{NO}}$ до и после процедуры. Такой подход может применяться при диагностике профессиональной БА [149, 150].

Данные рекомендации по интерпретации результатов измерения $F_{E_{NO}}$ направлены на практическое применение, однако авторы сознают необходимость дальнейшего изучения этой проблемы в разных клинических ситуациях. Использование $F_{E_{NO}}$ как конечного показателя в клинических исследованиях поможет понять роль этого параметра в мониторинге ответа на лечение [151]. Более того, в крупных популяционных исследованиях, таких как NHANES, измерение $F_{E_{NO}}$ позволит получить информацию о должных величинах этого показателя [152]. По мере получения новых данных рекомендации будут пересматриваться и обновляться.

Литература

1. Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc. Natl Acad. Sci. USA 1987; 84: 9265–9269.
2. Palmer R.M., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature 1988; 333: 664–666.
3. Nathan C., Xie Q.W. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. Cell 1994; 78: 915–918.
4. Dweik R.A., Comhair S.A., Gaston B. et al. NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2001; 98: 2622–2627.
5. Guo F.H., Comhair S.A., Zheng S. et al. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and posttranslational regulation of NO synthesis. J. Immunol. 2000; 164: 5970–5980.
6. Ricciardolo F.L. Multiple roles of nitric oxide in the airways. Thorax 2003; 58: 175–182.
7. Khatri S.B., Hammel J., Kavuru M.S. et al. Temporal association of nitric oxide levels and airflow in asthma after whole lung allergen challenge. J. Appl. Physiol. 2003; 95: 436–440; discuss.: 435.
8. Khatri S.B., Ozkan M., McCarthy K. et al. Alterations in exhaled gas profile during allergen-induced asthmatic response. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 1844–1848.
9. Reid D.W., Johns D.P., Feltis B. et al. Exhaled nitric oxide continues to reflect airway hyperresponsiveness and disease activity in inhaled corticosteroid-treated adult asthmatic patients. Respirology 2003; 8: 479–486.
10. De Sanctis G.T., MacLean J.A., Hamada K. et al. Contribution of nitric oxide synthases 1, 2, and 3 to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma. J. Exp. Med. 1999; 189: 1621–1630.
11. Lane C., Knight D., Burgess S. et al. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. Thorax 2004; 59: 757–760.
12. Guo F.H., De Raev H.R., Rice T.W. et al. Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal human airway epithelium in vivo. Proc. Natl Acad. Sci. USA 1995; 92: 7809–7813.
13. Guo F.H., Erzurum S.C. Characterization of inducible nitric oxide synthase expression in human airway epithelium. Environ Health Perspect. 1998; 106: 1119–1124.
14. Dweik R.A., Erzurum S.C. Regulation of nitric oxide (NO) synthases and gas phase NO by oxygen. In: Marczin N., Kharitonov S.A., Yacoub M.H., Barnes P.J., eds. Disease

- markers in exhaled breath (lung biology in health and disease). New York: Marcel Dekker Inc.; 2003. 235–246.
15. Hansel T.T., Kharitonov S.A., Donnelly L.E. et al. A selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase inhibits exhaled breath nitric oxide in healthy volunteers and asthmatics. *FASEB J.* 2003; 17: 1298–1300.
 16. Guo F.H., Uetani K., Haque S.J. et al. Interferon gamma and interleukin 4 stimulate prolonged expression of inducible nitric oxide synthase in human airway epithelium through synthesis of soluble mediators. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 829–838.
 17. Gustafsson L.E., Leone A.M., Persson M.G. et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991; 181: 852–857.
 18. Alving K., Weitzberg E., Lundberg J.M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 1368–1370.
 19. Kharitonov S.A., Yates D., Robbins R.A. et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133–135.
 20. Gaston B., Drazen J., Chee C.B.E. et al. Expired nitric oxide concentrations are elevated in patients with reactive airways disease. *Endothelium* 1993; 1: 87–92.
 21. Silkoff P.E., McClean P., Spino M. et al. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest* 2001; 119: 1322–1328.
 22. Ozkan M., Dweik R.A. Nitric oxide and airway reactivity. *Clin. Pulm. Med.* 2001; 8: 199–206.
 23. Smith A.D., Cowan J.O., Filsell S. et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 473–478.
 24. Khalili B., Boggs P.B., Shi R., Bahna S.L. Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 124–129.
 25. Dweik R.A. The promise and reality of nitric oxide in the diagnosis and treatment of lung disease. *Cleveland Clin. J. Med.* 2001; 68: 486, 488, 490, 493.
 26. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 2104–2117.
 27. American Thoracic Society / European Respiratory Society. ATS / ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 912–930.
 28. Grob N.M., Dweik R.A. Exhaled nitric oxide in asthma. From diagnosis, to monitoring, to screening: are we there yet? *Chest* 2008; 133: 837–839.
 29. Guyatt G., Vist G., Falck-Ytter Y. et al. An emerging consensus on grading recommendations? *Evid. Based Med.* 2006; 11: 2–4.
 30. Schunemann H.J., Jaeschke R., Cook D.J. et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 605–614.
 31. Cowan D.C., Cowan J.O., Palmay R. et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax* 2010; 65: 384–390.
 32. Wenzel S.E. Phenotypes in asthma: useful guides for therapy, distinct biological processes, or both? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 579–580.
 33. Moore W.C., Bleecker E.R., Curran-Everett D. et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 405–413.
 34. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 315–323.
 35. Dweik R.A., Sorkness R.L., Wenzel S. et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 1033–1041.
 36. Mattes J., Storm van's Gravesande K., Reining U. et al. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1391–1395.
 37. Bousquet J., Chanaz P., Lacoste J.Y. et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1033–1039.
 38. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715–1721.
 39. Berry M.A., Shaw D.E., Green R.H. et al. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 1175–1179.
 40. Warke T.J., Fitch P.S., Brown V. et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002; 57: 383–387.
 41. Silkoff P.E., Lent A.M., Busacker A.A. et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 1249–1255.
 42. Brown H.M. Treatment of chronic asthma with prednisolone; significance of eosinophils in the sputum. *Lancet* 1958; 2: 1245–1247.
 43. Paoliello-Paschoalato A.B., Oliveira S.H., Cunha F.Q. Interleukin 4 induces the expression of inducible nitric oxide synthase in eosinophils. *Cytokine* 2005; 30: 116–124.
 44. Barreto M., Villa M.P., Monti F. et al. Additive effect of eosinophilia and atopy on exhaled nitric oxide levels in children with or without a history of respiratory symptoms. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16: 52–58.
 45. Strunk R.C., Szefler S.J., Phillips B.R. et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 883–892.
 46. van den Toorn L.M., Overbeek S.E., de Jongste J.C. et al. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 2107–2113.
 47. Payne D.N., Adcock I.M., Wilson N.M. et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1376–1381.
 48. Lim S., Jatakanon A., Meah S. et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma. *Thorax* 2000; 55: 184–188.

49. *Jatakanon A., Lim S., Kharitonov S.A. et al.* Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91–95.
50. *Jones S.L., Kittelson J., Cowan J.O. et al.* The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 738–743.
51. *Shaw D.E., Berry M.A., Thomas M. et al.* The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 231–237.
52. *Porsbjerg C., Lund T.K., Pedersen L., Backer V.* Inflammatory subtypes in asthma are related to airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO. *J. Asthma* 2009; 46: 606–612.
53. *Fabbri L.M., Romagnoli M., Corbetta L. et al.* Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 418–424.
54. *Brightling C.E., Symon F.A., Biring S.S. et al.* Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003; 58: 528–532.
55. *Szefler S.J., Martin R.J.* Lessons learned from variation in response to therapy in clinical trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 285–292; quiz.: 293–294.
56. *Smith A.D., Cowan J.O., Brassett K.P. et al.* Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 453–459.
57. *Szefler S.J., Martin R.J., King T.S. et al.* Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 410–418.
58. *Knuffman J.E., Sorkness C.A., Lemanske R.F. et al.* Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 411–416.
59. *Pijnenburg M.W., Hofhuis W., Hop W.C., De Jongste J.C.* Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005; 60: 215–218.
60. *Zacharasiewicz A., Wilson N., Lex C. et al.* Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1077–1082.
61. *Deykin A., Massaro A.F., Drazen J.M., Israel E.* Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1597–1601.
62. *Berkman N., Avital A., Breuer R. et al.* Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax* 2005; 60: 383–388.
63. *Ihre E., Gustafsson L.E., Kumlin M. et al.* Early rise in exhaled NO and mast cell activation in repeated low dose allergen challenge. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1152–1159.
64. *Meurs H., Maarsingh H., Zaagsma J.* Arginase and asthma: novel insights into nitric oxide homeostasis and airway hyperresponsiveness. *Trends Pharmacol. Sci.* 2003; 24: 450–455.
65. *Dupont L.J., Rochette F., Demedts M.G., Verleden G.M.* Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naïve patients with mild asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 894–898.
66. *Gronke L., Kannies F., Holz O. et al.* The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 57–63.
67. *Lapperre T.S., Snoeck-Stroband J.B., Gosman M.M. et al.* Dissociation of lung function and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 499–504.
68. *Rosi E., Ronchi M.C., Grazzini M. et al.* Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 232–237.
69. *Olin A.C., Bake B., Toren K.* Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest* 2007; 131: 1852–1856.
70. *Arora R., Thornblade C.E., Dauby P.A. et al.* Exhaled nitric oxide levels in military recruits with new onset asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27: 493–498.
71. *Deykin A., Massaro A.F., Coulston E. et al.* Exhaled nitric oxide following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1237–1240.
72. *Dupont L.J., Demedts M.G., Verleden G.M.* Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003; 123: 751–756.
73. *Olin A.C., Rosengren A., Thelle D.S. et al.* Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006; 130: 1319–1325.
74. *Borrill Z., Clough D., Truman N. et al.* A comparison of exhaled nitric oxide measurements performed using three different analysers. *Respir. Med.* 2006; 100: 1392–1396.
75. *Kharitonov S.A., Gonio F., Kelly C. et al.* Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 433–438.
76. *Buchvald F., Baraldi E., Carraro S. et al.* Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 1130–1136.
77. *Olivieri M., Talamini G., Corradi M. et al.* Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respir. Res.* 2006; 7: 94.
78. *Travers J., Marsh S., Aldington S. et al.* Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 238–242.
79. *Dressel H., de la Motte D., Reichert J. et al.* Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height. *Respir. Med.* 2008; 102: 962–969.
80. *Baraldi E., Azzolin N.M., Cracco A., Zacchello F.* Reference values of exhaled nitric oxide for healthy children 6–15 years old. *Pediatr. Pulmonol.* 1999; 27: 54–58.
81. *Kovesi T., Kulka R., Dales R.* Exhaled nitric oxide concentration is affected by age, height, and race in healthy 9- to 12-year-old children. *Chest* 2008; 133: 169–175.
82. *Wong G.W., Liu E.K., Leung T.F. et al.* High levels and gender difference of exhaled nitric oxide in Chinese schoolchildren. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 889–893.
83. *Malmberg L.P., Petays T., Haahtela T. et al.* Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children: determinants and height-adjusted reference values. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41: 635–642.
84. *Taylor D.R., Mandhane P., Greene J.M. et al.* Factors affecting exhaled nitric oxide measurements: the effect of sex. *Respir. Res.* 2007; 8: 82.
85. *Meijer R.J., Postma D.S., Kauffman H.F. et al.* Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 1096–1103.

86. *Szeffler S.J., Phillips B.R., Martinez F.D. et al.* Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 233–242.
87. *Pijnenburg M.W., Bakker E.M., Lever S. et al.* High fractional concentration of nitric oxide in exhaled air despite steroid treatment in asthmatic children. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 920–925.
88. *Piacentini G.L., Bodini A., Costella S. et al.* Allergen avoidance is associated with a fall in exhaled nitric oxide in asthmatic children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 1323–1324.
89. *Vahlkvist S., Sinding M., Skamstrup K., Bisgaard H.* Daily home measurements of exhaled nitric oxide in asthmatic children during natural birch pollen exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1272–1276.
90. *Pedroletti C., Millinger E., Dahlen B. et al.* Clinical effects of purified air administered to the breathing zone in allergic asthma: a double-blind randomized cross-over trial. *Respir. Med.* 2009; 103: 1313–1319.
91. *Bodini A., Peroni D., Loiacono A. et al.* Exhaled nitric oxide daily evaluation is effective in monitoring exposure to relevant allergens in asthmatic children. *Chest* 2007; 132: 1520–1525.
92. *Smith A.D., Cowan J.O., Taylor D.R.* Exhaled nitric oxide levels in asthma: personal best versus reference values. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124: 714–718.
93. *Buchvald F., Eiberg H., Bisgaard H.* Heterogeneity of Fe_{NO} response to inhaled steroid in asthmatic children. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33: 1735–1740.
94. *Gelb A.F., Flynn Taylor C., Shinar C.M. et al.* Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest* 2006; 129: 1492–1499.
95. *Szeffler S.J., Mitchell H., Sorkness C.A. et al.* Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1065–1072.
96. *Ekroos H., Karjalainen J., Sarna S. et al.* Shortterm variability of exhaled nitric oxide in young male patients with mild asthma and in healthy subjects. *Respir. Med.* 2002; 96: 895–900.
97. *Pijnenburg M.W., Floor S.E., Hop W.C., De Jongste J.C.* Daily ambulatory exhaled nitric oxide measurements in asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006; 17: 189–193.
98. *Massaro A.F., Gaston B., Kita D. et al.* Exhaled nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 800–803.
99. *Beck-Ripp J., Griese M., Arenz S. et al.* Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 1015–1019.
100. *Michils A., Baldassarre S., Van Muylem A.* Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 539–546.
101. *de Jongste J.C., Carraro S., Hop W.C., Baraldi E.* Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 93–97.
102. *Petsky H.L., Cates C.J., Lasserson T.J. et al.* A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2010.
103. *Smith A.D., Cowan J.O., Brassett K.P. et al.* Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2163–2173.
104. *Gibson P.G.* Using fractional exhaled nitric oxide to guide asthma therapy: design and methodological issues for Asthma Treatment ALgorithm studies. *Clin. Exp. Allergy* 2009; 39: 478–490.
105. *Perez-de-Llano L.A., Carballada F., Castro Anon O. et al.* Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1221–1227.
106. *Barnes P.J., Dweik R.A., Gelb A.F. et al.* Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest* 2010; 138: 682–692.
107. *Pizzichini E., Pizzichini M.M., Gibson P. et al.* Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1511–1517.
108. *Brightling C.E., Monteiro W., Ward R. et al.* Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1480–1485.
109. *Zietkowski Z., Kucharewicz I., Bodzenta-Lukaszyk A.* The influence of inhaled corticosteroids on exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2005; 99: 816–824.
110. *de Laurentiis G., Maniscalco M., Cianciulli F. et al.* Exhaled nitric oxide monitoring in COPD using a portable analyzer. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21: 689–693.
111. *Dummer J.F., Epton M.J., Cowan J.O. et al.* Predicting corticosteroid response in chronic obstructive pulmonary disease using exhaled nitric oxide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 846–852.
112. *Lehtimäki L., Kankaanranta H., Saarelainen S. et al.* Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 72–78.
113. *Giaid A., Saleh D.* Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 214–221.
114. *Ghamra Z.W., Dweik R.A.* Primary pulmonary hypertension: an overview of epidemiology and pathogenesis. *Cleveland Clin. J. Med.* 2003; 70: S2–S8.
115. *Mayer B., Pfeiffer S., Schrammel A. et al.* A new pathway of nitric oxide / cyclic GMP signaling involving S-nitrosoglutathione. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 3264–3270.
116. *Kim S.F., Huri D.A., Snyder S.H.* Inducible nitric oxide synthase binds, S-nitrosylates, and activates cyclooxygenase-2. *Science* 2005; 310: 1966–1970.
117. *Schmidt H.H., Hofmann H., Schindler U. et al.* NO from NO synthase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996; 93: 14492–14497.
118. *Lim K.H., Ancrile B.B., Kashatus D.F., Counter C.M.* Tumour maintenance is mediated by eNOS. *Nature* 2008; 452: 646–649.
119. *Gaston B., Singel D., Doctor A., Stamler J.S.* S-nitrosothiol signaling in respiratory biology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1186–1193.
120. *Moya M.P., Gow A.J., Califf R.M. et al.* Inhaled ethyl nitrite gas for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 2002; 360: 141–143.
121. *Archer S., Rich S.* Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "Work in progress". *Circulation* 2000; 102: 2781–2791.
122. *Dweik R.* Pulmonary hypertension and the search for the selective pulmonary vasodilator. *Lancet* 2002; 360: 886.
123. *Kaneko F.T., Arroliga A.C., Dweik R.A. et al.* Biochemical reaction products of nitric oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 917–923.

124. *Dweik R.A.* The lung in the balance: arginine, methylated arginines, and nitric oxide. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007; 292: L15–L17.
125. *Ozkan M., Dweik R.A., Laskowski D. et al.* High levels of nitric oxide in individuals with pulmonary hypertension receiving epoprostenol therapy. *Lung* 2001; 179: 233–243.
126. *Girgis R.E., Champion H.C., Diette G.B. et al.* Decreased exhaled nitric oxide in pulmonary arterial hypertension: response to bosentan therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 352–357.
127. *Machado R.F., Londhe Nerkar M.V., Dweik R.A. et al.* Nitric oxide and pulmonary arterial pressures in pulmonary hypertension. *Free Radic. Biol. Med.* 2004; 37: 1010–1017.
128. *Lundberg J.O.N., Farkas-Szallasi T., Weitzberg E. et al.* High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nature Med.* 1995; 1: 370–373.
129. *Lundberg J.O., Weitzberg E., Nordvall S.L. et al.* Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1501–1504.
130. *Palm J.P., Graf P., Lundberg J.O., Alving K.* Characterization of exhaled nitric oxide: introducing a new reproducible method for nasal nitric oxide measurements. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 236–241.
131. *Lundberg J.O.N., Nordvall S.L., Weitzberg E. et al.* Exhaled NO in pediatric asthma and cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 1996; 75: 323–326.
132. *Balfour-Lynn I.M., Laverty A., Dinwiddie R.* Reduced upper airway nitric oxide in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 1996; 75: 319–322.
133. *Arnal J.F., Didier A., Rami J. et al.* Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27: 358–362.
134. *Kharitonov S.A., Rajakulasingam K., O'Connor B. et al.* Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 58–64.
135. *Horvath I., Loukides S., Wodehouse T. et al.* Comparison of exhaled and nasal nitric oxide and exhaled carbon monoxide levels in bronchiectatic patients with and without primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2003; 58: 68–72.
136. *Karadag B., James A.J., Gultekin E. et al.* Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1402–1405.
137. *Wodehouse T., Kharitonov S.A., Mackay I.S. et al.* Nasal nitric oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 43–47.
138. *Bodini A., Rugolotto S., Pradal U. et al.* Nasal nitric oxide for early diagnosis of familial primary ciliary dyskinesia. *Arch. Dis. Child.* 2008; 93: 452–453.
139. *Stehling F., Roll C., Ratjen F., Grasmann H.* Nasal nitric oxide to diagnose primary ciliary dyskinesia in newborns. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* 2006; 91: F233.
140. *Zheng S., Xu W., Bose S. et al.* Impaired nitric oxide synthase-2 signaling pathway in cystic fibrosis airway epithelium. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004; 287: L374–L381.
141. *Kelley T.J., Drumm M.L.* Inducible nitric oxide synthase expression is reduced in cystic fibrosis murine and human airway epithelial cells. *J. Clin. Invest.* 1998; 102: 1200–1207.
142. *Meng Q.H., Springall D.R., Bishop A.E. et al.* Lack of inducible nitric oxide synthase in bronchial epithelium: a possible mechanism of susceptibility to infection in cystic fibrosis. *J. Pathol.* 1998; 184: 323–331.
143. *Grasmann H., Kurtz F., Ratjen F.* Inhaled L-arginine improves exhaled nitric oxide and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 208–212.
144. *Jones K.L., Hegab A.H., Hillman B.C. et al.* Elevation of nitrotyrosine and nitrate concentrations in cystic fibrosis sputum. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 30: 79–85.
145. *Snyder A.H., McPherson M.E., Hunt J.F. et al.* Acute effects of aerosolized S-nitrosoglutathione in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 922–926.
146. *Yoon S.S., Coakley R., Lau G.W. et al.* Anaerobic killing of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* by acidified nitrite derivatives under cystic fibrosis airway conditions. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 436–446.
147. *Gaston B., Ratjen F., Vaughan J.W. et al.* Nitrogen redox balance in the cystic fibrosis airway: effects of antipseudomonal therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 387–390.
148. *Lara A., Khatri S.B., Wang Z. et al.* Alterations of the arginine metabolome in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 673–681.
149. *Ferrazzoni S., Scarpa M.C., Guarnieri G. et al.* Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. *Chest* 2009; 136: 155–162.
150. *Hewitt R.S., Smith A.D., Cowan J.O. et al.* Serial exhaled nitric oxide measurements in the assessment of laboratory animal allergy. *J. Asthma* 2008; 45: 101–107.
151. *Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al.* An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 59–99.
152. *Hankinson J.L., Odencrantz J.R., Fedan K.B.* Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 179–187.

Поступила 12.12.11

УДК 616.233/24-07:616.24-008.7-074