

С.Э.Цыпленкова, Ю.Л.Мизерницкий

Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе как биологический маркер аллергических воспалений дыхательных путей у детей

ФГУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава", г. Москва

S.E.Tsyplenkova, Yu.L.Mizernitsky

Nitric oxide as a biomarker of allergic inflammation in children

Summary

The aim of this study was to analyze clinical importance of exhaled nitric oxide (NOex) measurement for early detection, differential diagnosis and control of treatment of chronic respiratory pathology in children. The study involved 412 children of 5 to 18 years old with different chronic bronchopulmonary diseases. Apart from a typical clinical, laboratory, and instrumental diagnostic methods, NOex was measured in all the children using the chemiluminescent gas analyzer 280i (Sievers, USA). The control group included 30 healthy children aged 5 to 18 with mean NOex 14.8 ± 1.4 ppb ($9.2 \div 21.4$ ppb). The majority of asthmatic children had high NOex (> 20 ppb in 284 (90 %) asthmatic children), $p < 0.01$, both in stable asthma and exacerbation. The NOex level was directly correlated to the severity and period of the disease (frequency of asthma attacks, time from the last asthma attack, lung function parameters), and blood levels of allergic markers (eosinophils, total IgE, circulating immune complexes, IL-4). Therefore, NOex monitoring was useful in evaluating the efficacy of different treatment modes. In other chronic respiratory diseases, NOex level was also elevated but to lesser degree. In children with primary ciliary dyskinesia, NOex was significantly below the normal level that could be used as a preliminary screening tool. In conclusion, NOex measurement is a reliable and objective method to control allergic inflammation in the airways. It is of great clinical importance and is helpful in differential diagnosis of chronic respiratory diseases and confirmation of the diagnosis. It allows individual choice of therapy, control of the patient's adherence to treatment and prognosis of future exacerbations.

Резюме

Исходя из задачи исследования — определить клиническую значимость уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе (ВВ) для ранней диагностики, дифференциального диагноза и контроля эффективности терапии, было обследовано 412 детей в возрасте 5–18 лет с различными хроническими заболеваниями бронхолегочной системы. Помимо стандартного клинико-лабораторного и инструментального обследования, всем детям проводилось измерение уровня NO в ВВ в режиме *on-line* (50 мл/с) хемилюминесцентным газоанализатором 280i (Sievers, США). В качестве группы сравнения обследованы 30 практически здоровых детей в возрасте 5–18 лет, средний уровень выдыхаемого NO у них составил $14,8 \pm 1,4$ ppb ($9,2 \div 21,4$ ppb). У большинства пациентов с бронхиальной астмой (БА) уровень NO в выдыхаемом воздухе был достоверно повышен (у 284 пациентов с БА, т. е. у 90 %, уровень NO в ВВ — выше 20 ppb; $p < 0,01$) как в период обострения, так и в ремиссии заболевания и напрямую зависел от степени тяжести и периода заболевания. Данный маркер прямо коррелировал с отдельными показателями степени тяжести (частотой приступов удушья, давностью последнего приступа, основными параметрами функции внешнего дыхания), различными маркерами аллергического воспаления в крови (уровнем эозинофилии, общего IgE, циркулирующих иммунокомплексов (ЦИК), ИЛ-4). Убедительно показана целесообразность мониторинга уровня NO в ВВ для контроля эффективности терапии БА у детей при разных схемах лечения. Приведены сравнительные данные по уровню NO при других хронических заболеваниях органов дыхания, при которых он, как правило, был повышен в меньшей степени, чем при БА. В то же время у детей с первичной цилиарной дискинезией уровень выдыхаемого NO был достоверно ниже нормальных значений, что может быть использовано для предварительного скрининга. Таким образом, показано, что измерение уровня NO в ВВ является одним из надежных объективных способов контроля над уровнем аллергического воспаления дыхательных путей. Данный метод имеет высокую клиническую значимость, так как помогает в дифференциальной диагностике хронических заболеваний легких и верификации диагноза, позволяет осуществлять индивидуальный подбор необходимой терапии, контроль за выполнением врачебных рекомендаций, а также прогнозировать возможные обострения.

Одними из наиболее трудных задач детской пульмонологии являются ранняя диагностика хронических заболеваний бронхолегочной системы у детей и своевременный подбор адекватной терапии, направленной на предупреждение обострений, профилактику тяжелого течения болезни. Аллергические заболевания респираторного тракта относятся к самым распространенным хроническим болезням легких у детей [1]. Большое внимание в последнее время уделяется такому чувствительному маркеру аллергического воспаления дыхательных путей, как

уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе [2, 3]. Однако в отечественной педиатрической пульмонологии этому современному методу посвящены лишь единичные работы [4, 5]. Задачей настоящего исследования стало выявление клинической значимости определения данного маркера для ранней диагностики, дифференциального диагноза и контроля эффективности терапии хронических заболеваний легких у детей.

Оксид азота (NO) присутствует в воздухе в чрезвычайно малых концентрациях — от 1 до 600 ppb

(1 ppb — одна частица газа на миллиард частиц газовой смеси). В организме человека он играет важную биологическую роль, определяемую его медиаторными функциями в разнообразных физиологических и патофизиологических процессах в большинстве систем: сердечно-сосудистой (регулирует тонус и структуру сосудов, оказывает антитромботическое действие), дыхательной (оказывает бронхорасширяющее действие), нервной (регулирует тонус гладких мышц сосудов, бронхов, пищеварительной и мочеполовой систем, возможно, участвует в функции памяти и болевой рецепции), иммунной (регулирует воспаление и иммунную защиту). Фермент NO-синтазы присутствует во многих клетках организма: в эндотелии, в нейронах, в миоцитах сосудов, скелетных мышцах, миокарда, в тромбоцитах, фибробластах, иммунных клетках, нейтрофилах, тучных клетках, гепатоцитах [2–6].

В легких NO синтезируется в клетках эндотелия артерий и вен, нейронах неадренергической холинергической ингибирующей нервной системы (НАНХ), эпителиоцитах, макрофагах, нейтрофилах. Эндогенный NO образуется из аминокислоты аргинина при помощи NO-синтазы, которая существует в 3 изоформах: 2 конститутивные изоформы находятся в эндотелиальных клетках и нейронах и активируются при увеличении концентрации внутриклеточного кальция (обычно в ответ на физиологические стимулы), 3-я изоформа является индуцибельной и начинает синтезироваться в некоторых типах клеток в ответ на присутствие провоспалительных цитокинов и эндотоксина, причем эта индукция блокируется кортикостероидами. Все эти изоформы NO-синтазы были обнаружены в респираторном тракте человека. Имеются сведения о генетической гетерогенности уровней NO-синтаз, что, в частности, может обуславливать особенности клинического течения и степень активности бронхиальной астмы (БА), определяя различный уровень контроля и прогноз течения данного заболевания [5, 7–10].

Оксид азота выполняет в респираторном тракте определенную функцию в физиологических и патофизиологических реакциях. Высокая концентрация NO в околоносовых пазухах имеет защитное значение для слизистых оболочек верхних дыхательных путей, так как он токсичен для бактерий, вирусов и паразитов. В нижних отделах респираторного тракта NO играет, по-видимому, сходную роль в связи с тем, что быстрая экспрессия индуцибельной синтазы в эпителиоцитах может обеспечивать неспецифическую защиту респираторного тракта. И хотя считается, что эндогенный NO у человека является важным бронхорасширяющим нейротрансмиттером и мощным вазодилататором, его роль в регуляции бронхиальной проходимости и вентиляционно-перфузионных отношений нуждается в уточнении [3, 11–18].

Оксид азота определяют непосредственно при анализе воздушной смеси, выдыхаемой испытуемым. Об уровне NO можно также судить, измеряя

концентрацию его метаболитов в конденсате выдыхаемого воздуха, так как сам NO очень нестоек и быстро метаболизируется. Последняя методика весьма трудоемка. Поэтому во всем мире предпочтение отдается первому варианту анализа. Процедура измерения NO в выдыхаемом воздухе (ВВ) является неинвазивной, безопасной, воспроизводимой у пациентов практически любого возраста, не требует длительного времени для анализа полученных результатов, что делает ее особо ценной в педиатрической практике. Для детей старше 6 лет и взрослых измерение обычно производят в режиме *on-line* (т. е. непосредственно в потоке ВВ), требующем определенной кооперации действий пациента и врача для выполнения дыхательных маневров. Для дошкольников предложен способ определения NO в ВВ в режиме *off-line* (анализируется газовая смесь из специального резервуара-баллона, куда испытуемый делает несколько выдыхов), однако ввиду высокой погрешности эта методика применяется реже. У младенцев используют метод непрерывной оценки уровня NO при каждом выдохе через специальную маску, соединенную с газоанализатором [2, 3].

В большинстве случаев выдыхаемый NO измеряется газоанализаторами методом хемилюминесценции. При этом в результате реакции NO с озоном, генерируемым анализатором, образуется молекула диоксида азота (NO₂) с высокоэнергетическим электроном, впоследствии испускающим фотон, регистрируемый датчиком. Современные газовые анализаторы способны определять концентрацию NO менее 1 ppb, что вполне достаточно для клинических исследований ВВ. В норме самые высокие концентрации NO обнаруживаются в верхних отделах респираторного тракта (до 1000 ppb в носоглотке и околоносовых пазухах), наименьшие (около 7 ppb) — в нижних отделах дыхательных путей, что подтверждено при обследовании пациентов с трахеостомой. В среднем, уровень NO в выдыхаемом воздухе у здоровых лиц колеблется от 10 до 20 ppb при соблюдении стандартов измерений, рекомендованных Европейским респираторным и Американским торакальным обществами [19, 20]. Многими исследователями были выявлены различные причины, ведущие к изменению содержания NO в ВВ [3, 11, 12, 21–29].

В клинике пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава было обследовано 412 детей с различными хроническими заболеваниями бронхолегочной системы в возрасте 5–18 лет, в том числе 316 — с БА, 30 — с пороками развития бронхолегочной системы, 22 — с экзогенным аллергическим альвеолитом, 24 — с аллергическим трахеобронхитом, 14 — с первичной цилиарной дискинезией (ПЦД) и 6 — с легочной формой муковисцидоза. Подавляющее большинство среди обследованных составили мальчики — 278 (67 %) детей, девочек было 134 (33 %). Преобладали дети среднего и старшего школьного возраста. Наряду со стандартным клинико-лабораторным и инструментальным

обследованием всем детям проводилось измерение уровня NO в ВВ в режиме *on-line* хемилюминесцентным газоанализатором 280i (Sievers, США). Для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) выполняли спирометрию и бодиплетизмографию на приборе *Master Screen* (Jaeger, Германия). Диагноз и тяжесть течения БА устанавливались в соответствии с критериями Национальной программы "Бронхиальная астма у детей". Стратегия лечения и профилактики [1]. Диагнозы других бронхолегочных заболеваний верифицировались согласно "Классификации неспецифических бронхолегочных болезней у детей" [30]. У детей с пороками развития бронхолегочной системы характер поражения был подтвержден результатами рентгенологического, томографического, а в ряде случаев — бронхологического и ангиографического обследований. Диагноз муковисцидоза устанавливался по совокупности анамнестических данных, результатов комплексного обследования, а также специфических тестов (определение хлоридов пота биохимическим способом и на аппарате "Макродакт", разницы назальных потенциалов, ДНК-диагностика). Диагноз ПЦД у детей был подтвержден отсутствием движения ресничек при исследовании биоптатов назального и бронхиального эпителия при фазово-контрастной и световой компьютеризированной микроскопии.

В качестве группы сравнения обследованы 30 практически здоровых детей в возрасте 5–18 лет без острых и хронических заболеваний, с неотягощенным аллергоанамнезом. Функциональные параметры испытуемых не выходили за пределы колебаний общепринятых нормальных значений, а средний уровень выдыхаемого NO у них составил $14,8 \pm 1,4$ ppb (с колебаниями от 9,2 до 21,4 ppb) при стандартной скорости потока 50 мл/с [20, 22].

Среди наблюдавшихся в клинике 316 детей с БА различной степени тяжести в возрасте 5–18 лет преобладали пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. В зависимости от периода течения и степени тяжести бронхиальной астмы (БА) на момент обследования, пациенты были распределены в следующие подгруппы (рис. 1): легкая БА (ЛБА), период ремиссии, — 18 чел.; ЛБА, период обострения, — 10 чел.; БА средней степени тяжести (СБА), период ремиссии, — 65 чел.; СБА, период

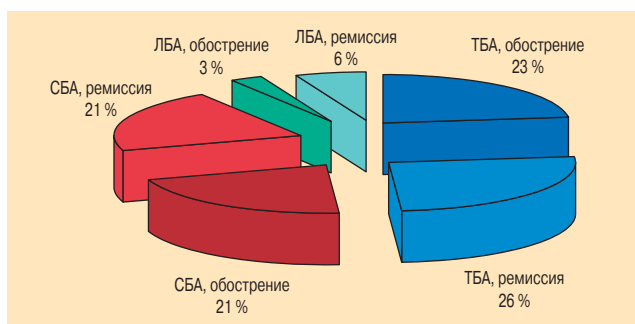


Рис. 1. Распределение обследованных больных БА по степени тяжести

Таблица 1
Уровень NO в ВВ у детей с БА в зависимости от тяжести и периода течения заболевания

Тяжесть течения БА	Уровень NO в ВВ, ppb	
	в период обострения	в период ремиссии
Легкая	$52,7 \pm 3,9^*$ (36,0 ÷ 73,1) (n = 10)	$20,1 \pm 1,7^*$ (6,5 ÷ 36,7) (n = 18)
Средняя	$82,6 \pm 3,3^*$ (10,2 ÷ 262) (n = 66)	$36,2 \pm 3,7^*$ (5 ÷ 207) (n = 65)
Тяжелая	$94,1 \pm 4,6^*$ (9 ÷ 270) (n = 73)	$28,1 \pm 1,9^*$ (7,4 ÷ 94,6) (n = 83)

Примечание: * — $p < 0,05$.

обострения, — 66 чел.; тяжелая БА (ТБА), период ремиссии, — 83 чел.; ТБА, период обострения, — 73 чел. Средний возраст обследованных детей составил $11,7 \pm 0,2$ года (5 ÷ 18) и достоверно не различался во всех подгруппах. Средний рост ($152,1 \pm 1,1$ см, 102 ÷ 198) и масса ($45,1 \pm 1,0$ кг, 16 ÷ 122) также были сопоставимы во всех подгруппах.

Уровень выдыхаемого NO у детей с БА различной степени тяжести в среднем составил $52,1 \pm 4,6$ ppb (10,3 ÷ 270,0) и напрямую зависел как от периода течения, так и от тяжести заболевания: при обострении заболевания он был увеличен в среднем до $65,3 \pm 3,4$ ppb (17,4 ÷ 270), а в период ремиссии — до $34,9 \pm 2,4$ ppb (10,3 ÷ 157), что достоверно превышало границы нормальных значений данного показателя ($p < 0,01$). Зависимость уровня выдыхаемого NO от тяжести и периода течения заболевания представлена в табл. 1 и на рис. 2.

Следует отметить, что у детей с БА в период ремиссии уровень выдыхаемого NO приближался к верхним значениям нормы. Исключение составляла группа пациентов с СБА в период ремиссии, у которых уровень выдыхаемого NO почти в 2 раза превышал

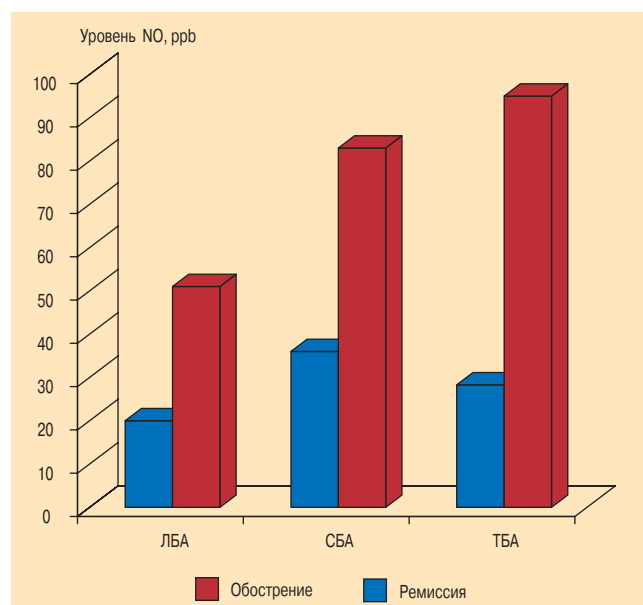


Рис. 2. Зависимость уровня выдыхаемого оксида азота от тяжести и периода течения БА у детей

нормальное значение. По-видимому, это объясняется тем, что традиционно большая часть пациентов данной группы вне обострения заболевания в качестве базисной терапии получала нестероидные противовоспалительные препараты, которые, по данным литературы и собственным наблюдениям, в меньшей степени влияют на содержание NO в ВВ. Таким образом, у большинства пациентов с БА уровень выдыхаемого NO достоверно повышен (у 284 пациентов с БА, т. е. у 90 %, уровень NO в ВВ — выше 20 ppb при $p < 0,01$) как в период обострения, так и на стадии ремиссии и напрямую зависит от степени тяжести заболевания.

Для сопоставления уровней выдыхаемого NO при хронических неспецифических бронхолегочных заболеваниях были обследованы 96 детей, сопоставимых по возрасту и росту с основной группой пациентов: средний возраст составил $11,7 \pm 0,3$ года ($5 \div 17$), средний рост ($148,7 \pm 1,9$ см, $110 \div 192$). Средняя масса пациентов была достоверно ниже, чем в основной группе ($40,2 \pm 1,5$ кг, $16 \div 94$), что обусловлено тяжелым хроническим заболеванием ($p = 0,01$). Почти 50 % обследованных детей составили девочки (47 чел.).

Измерение уровня NO в ВВ оказалось полезным при дифференциации аллергических заболеваний дыхательных путей от других хронических воспалительных бронхо-легочных заболеваний у детей. При аллергическом трахеобронхите уровень выдыхаемого NO в период обострения заболевания составил $25,5 \pm 3,6$ ppb ($11,6 \div 79,8$), в период ремиссии (на

фоне терапии кромоном, задитеном) — $17,7 \pm 3,9$ ppb ($8,6 \div 36,4$; $p > 0,05$). Умеренно повышенный уровень NO в ВВ при данном заболевании косвенно отражал степень выраженности аллергического воспаления дыхательных путей. На фоне противовоспалительной терапии параллельно с клиническим улучшением отмечался регресс уровня выдыхаемого NO вплоть до нормальных значений.

При экзогенном аллергическом альвеолите у детей с хронической формой заболевания уровень выдыхаемого NO в среднем составил $28,1 \pm 5,7$ ppb ($2,4 \div 100$): в период обострения заболевания NO в ВВ достигал $37,1 \pm 6,7$ ppb ($12,8 \div 101,1$) ($p < 0,01$), в период ремиссии на фоне адекватно подобранной терапии системными или ингаляционными кортикостероидами он становился близким к нижней границе нормы — $13,4 \pm 3,8$ ppb ($6,8 \div 58,4$; $p < 0,01$).

У пациентов с пороками развития бронхолегочной системы уровень NO в ВВ был сопоставим с таковым у здоровых детей ($16,4 \pm 1,8$ ppb; $4,4 \div 43,4$) и не зависел от степени активности основного заболевания и объема терапии, однако у пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями он обратимо умеренно повышался (на 25–30 % от исходного) на фоне обострения заболевания, что трактовалось как вклад аллергической составляющей и учитывалось при назначении противовоспалительной терапии.

Уровень выдыхаемого NO у детей с муковисцидозом составил $7,5 \pm 2,5$ ppb ($4,4 \div 17,6$) и был значительно ниже показателей у здоровых детей, однако

Таблица 2

Сравнительные уровни NO в ВВ (ppb) при различных хронических бронхолегочных заболеваниях у детей

Группы детей	ЛБА	СБА	ТБА	АТБ	ЭАА	Пороки БЛС	МВ	ПЦД	Здоровые
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
В фазу обострения	$52,7 \pm 3,9^*$ $36,0 \div 73,1$ (n = 10)	$82,6 \pm 3,3^*$ $10,2 \div 262$ (n = 66)	$94,1 \pm 4,6^*$ $9 \div 270$ (n = 73)	$25,5 \pm 3,6$ $11,6 \div 79,8$ (n = 13)	$37,1 \pm 6,7^*$ $12,8 \div 101,1$ (n = 18)	$24,7 \pm 2,6^{**}$ $17,8 \div 34,7$ (n = 7)	–	–	–
	$P_{1-2} < 0,01$	$P_{2-1} < 0,01$	$P_{3-1} < 0,01$	$P_{4-1} < 0,01$	$P_{5-1} < 0,01$	$P_{6-1} < 0,01$			
	$P_{1-3} < 0,01$	$P_{3-1} = 0,03$	$P_{3-2} = 0,03$	$P_{4-2} < 0,01$	$P_{5-2} < 0,01$	$P_{6-2} < 0,01$			
	$P_{1-4} < 0,01$	$P_{4-1} < 0,01$	$P_{3-4} < 0,01$	$P_{4-3} < 0,01$	$P_{5-3} < 0,01$	$P_{6-3} < 0,01$			
	$P_{1-5} < 0,01$	$P_{5-1} < 0,01$	$P_{3-5} < 0,01$						
	$P_{1-6} < 0,01$	$P_{6-1} < 0,01$	$P_{3-6} < 0,01$						
В фазу ремиссии	$20,1 \pm 1,7^*$ $6,5 \div 36,7$ (n = 18)	$36,2 \pm 3,7^*$ $5,0 \div 207$ (n = 65)	$28,1 \pm 1,9^*$ $7,4 \div 94,6$ (n = 83)	$17,7 \pm 3,9$ $8,6 \div 36,4$ (n = 24)	$13,4 \pm 3,8^*$ $6,8 \div 58,4$ (n = 22)	$16,4 \pm 1,8^*$ $4,4 \div 43,4$ (n = 23)	$7,5 \pm 2,5$ $4,4 \div 17,6$ (n = 6)	$6,7 \pm 0,7$ $3,7 \div 11,4$ (n = 14)	$14,8 \pm 1,4$ $9,2 \div 21,4$ (n = 30)
	$P_{1-2} = 0,03$	$P_{2-1} = 0,03$	$P_{3-2} = 0,04$	$P_{4-2} < 0,01$	$P_{5-2} < 0,01$	$P_{6-2} < 0,01$	$P_{7-1} < 0,01$	$P_{8-1} < 0,01$	$P_{9-1} = 0,03$
	$P_{1-7} < 0,01$	$P_{2-3} = 0,04$	$P_{3-4} < 0,02$	$P_{4-3} < 0,02$	$P_{5-3} < 0,01$	$P_{6-3} < 0,02$	$P_{7-2} < 0,01$	$P_{8-2} < 0,01$	$P_{9-2} < 0,01$
	$P_{1-8} < 0,01$	$P_{2-4} < 0,01$	$P_{3-5} < 0,01$	$P_{4-8} = 0,04$		$P_{6-7} = 0,03$	$P_{7-3} < 0,01$	$P_{8-3} < 0,01$	$P_{9-3} < 0,01$
	$P_{1-9} = 0,03$	$P_{2-5} < 0,01$	$P_{3-6} < 0,02$			$P_{6-8} < 0,01$		$P_{8-4} < 0,01$	$P_{8-8} < 0,01$
		$P_{2-6} < 0,01$	$P_{3-7} < 0,01$					$P_{8-6} < 0,01$	
		$P_{2-7} < 0,01$	$P_{3-8} < 0,01$					$P_{8-9} < 0,01$	
		$P_{2-8} < 0,01$	$P_{3-9} < 0,01$						
		$P_{2-9} < 0,01$							

Примечание: БА — бронхиальная астма, АТБ — аллергический трахеобронхит, ЭАА — экзогенный аллергический альвеолит, БЛС — бронхолегочная система, МВ — муковисцидоз, ПЦД — первичная цилиарная дискинезия; * — $p < 0,05$.

достоверность различий оказалась невысокой ($p = 0,056$) [13, 24, 29]. Уровень выдыхаемого NO у пациентов с ПЦД составил $6,7 \pm 0,7$ ppb ($3,7 \div 11,4$), что было достоверно ниже нормальных значений данного показателя в других группах обследованных детей ($p < 0,01$). Этот факт может быть успешно использован в комплексном обследовании для скрининга пациентов с целью выявления ПЦД [25, 26, 31]. Результаты исследования представлены в табл. 2.

В соответствии с задачами исследования особое внимание было уделено группе детей с БА. Следует напомнить, что у подавляющего числа пациентов с БА уровень NO в выдыхаемом воздухе был достоверно повышен и находился в тесной зависимости от степени тяжести, фазы заболевания и объема получаемой терапии [21, 28, 32–36]. При анализе зависимости степени тяжести заболевания и уровня NO в ВВ у пациентов с ЛБА выявлена достоверная корреляция ($r = 0,38$) между частотой приступов удушья и уровнем выдыхаемого NO. Вне зависимости от объема терапии у детей с ЛБА в периоде обострения и при малом сроке ремиссии уровень NO в ВВ значительно превышал границы нормальных значений, с увеличением продолжительности ремиссии заболевания он снижался вплоть до нормы. Повышение уровня NO в ВВ сопровождалось умеренным снижением показателей ФВД, полностью обратимым при пробе с сальбутамолом, или при высоких исходных показателях ФВД — положительной реакцией на пробу с физической нагрузкой. Пациенты с нормальными значениями уровня NO в ВВ, как правило, имели ЛБА, более длительную ремиссию и нормальные показатели ФВД.

При обострении СБА отмечалось значительное повышение уровня выдыхаемого NO, сопровождавшееся умеренно выраженными вентиляционными нарушениями по обструктивному типу, увеличенным внутригрудным объемом и значительным нарастанием остаточного объема легких. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем NO в ВВ и отдельными параметрами ФВД (ПОС, ОФВ₁, МОС₂₅, ОЕЛ) ($r = 0,35; 0,41; 0,36$ и $0,41$ соответственно), содержанием в крови общего IgE ($r = 0,43$). В период ремиссии СБА уровень выдыхаемого NO был умеренно повышен и сопровождался нормальными функциональными показателями при умеренно увеличенном остаточном объеме легких (ООЛ). Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем NO в ВВ и частотой приступов удушья ($r = 0,48$), бронхиальным сопротивлением ($r = 0,35$), количеством эозинофилов периферической крови ($r = 0,37$), содержанием в крови общего IgE ($r = 0,35$), IL-4 ($r = 0,68$).

При обострении ТБА отмечалось резкое увеличение уровня выдыхаемого NO, сопровождающееся вентиляционными нарушениями по обструктивному типу (от умеренных до выраженных), умеренно увеличенным внутригрудным объемом и резким нарастанием остаточного объема легких. Выявлена об-

ратная корреляционная связь между уровнем NO в ВВ и давностью последнего приступа удушья ($r = -0,34$), и прямая — с показателем общей емкости легких (ОЕЛ) ($r = 0,33$), содержанием IL-4 в крови ($r = 0,43$).

В период ремиссии ТБА уровень выдыхаемого NO оставался несколько увеличенным и сопровождался незначительным снижением основных функциональных показателей, а также умеренным увеличением ООЛ. При ТБА в фазе ремиссии выявлена прямая корреляционная связь между содержанием ЦИК в крови и уровнем NO в ВВ ($r = 0,31$).

Таким образом, уровень NO в ВВ прямо коррелировал с отдельными показателями степени тяжести (частотой приступов удушья, давностью последнего приступа, основными параметрами ФВД), различными маркерами аллергического воспаления (уровнем эозинофилии периферической крови, содержанием общего IgE, ЦИК, IL-4 в сыворотке крови) при БА у детей в зависимости от фазы заболевания и объема противовоспалительной терапии, отражая всю палитру различных звеньев патогенеза данного заболевания [37–48].

Нами также была предпринята попытка оценить клиническую значимость мониторинга уровня NO в ВВ для контроля эффективности терапии БА у детей при разных схемах лечения [49–59]. Уровень выдыхаемого NO в ремиссии СБА и при легкой персистирующей БА практически не различался у пациентов, не получающих базисную терапию, и у детей, лечившихся кромоновыми препаратами, но был достоверно ниже у детей, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). В то же время частота приступов удушья оказалась минимальной у пациентов, принимающих иГКС, и была значимо большей у детей, получающих кромоны, и максимальной — у пациентов, к которым не применялась базисная терапия. Это, в свою очередь, выявило преимущества базисной противовоспалительной терапии иГКС перед другими схемами лечения ЛБА и СБА. Уровень NO в ВВ и показатели ФВД в периоде ремиссии ТБА достоверно не различались у пациентов, получавших в качестве базисной терапии иГКС или комбинированную терапию (иГКС + β_2 -агонист пролонгированного действия). Однако при обострении ТБА уровень NO был достоверно ниже у детей, получавших терапию иГКС, в сравнении с пациентами, получавшими комбинированные препараты, при сопоставимой частоте приступов удушья и выраженности функциональных нарушений.

Наибольшее количество наблюдений относилось к терапии иГКС (или их комбинации с пролонгированными β_2 -агонистами). При наблюдении в динамике у пациентов с исходно высоким уровнем NO в ВВ под действием противовоспалительной терапии иГКС отмечался быстрый и дозозависимый регресс его уровня вплоть до нормальных значений. Во многих случаях контроль уровня NO в ВВ позволял индивидуализировать терапию. В частности, у пациентов

с тяжелой непрерывно рецидивирующей БА на фоне индивидуальной коррекции базисной терапии иГКС под контролем уровня NO в ВВ удалось добиться стабилизации состояния в более короткие сроки, чем при использовании стандартных схем лечения. При этом темпы падения уровня NO в ВВ напрямую зависели от дозы получаемых иГКС. С другой стороны, нередко у пациентов с БА повышение уровня NO в ВВ опережало клинико-функциональные признаки обострения заболевания (кашель, одышка, сухие свистящие хрипы при аускультации, снижение пиковой скорости выдоха и других показателей ФВД), что позволило отнести этот показатель к наиболее ранним и достоверным маркерам активности аллергического воспаления дыхательных путей и служило основанием для пересмотра тактики лечения этих больных [55, 57, 58].

Как свидетельствуют проведенные на протяжении 12 мес. катamnестические исследования, дети с БА, у которых к моменту выписки на фоне индивидуально подобранной базисной терапии было достигнуто значимое снижение уровня NO в ВВ (на 50 % и более от исходного), при дальнейшем соблюдении рекомендаций имели достоверно лучшие отдаленные результаты лечения в виде урежения приступов удушья (в среднем в 8 раз), в том числе — ночных (в 6 раз), более легкого течения приступов, уменьшения в 9,5 раз потребности в дополнительных ингаляциях β_2 -агонистов, улучшения переносимости физических и психоэмоциональных нагрузок [33, 38, 57].

В ряде случаев объективная оценка уровня NO в ВВ у пациентов с БА позволяла выяснить степень комплайенса, то есть приверженность больных врачебным рекомендациям в целом [28]. При выявлении высокого уровня NO у пациентов, получающих оптимальные с клинической точки зрения дозы иГКС, обычно были необходимы корректировка ингаляционной техники, проведение дополнительной разъяснительной работы о важности регулярного базисного лечения и проверка соблюдения элиминационного режима, после чего отмечалась быстрая стабилизация клинического состояния (без изменения объема терапии) и регресс уровня NO в ВВ вплоть до нормальных значений, даже опережающий нормализацию функциональных показателей. Это особенно важно в отношении некоторых подростков, больных БА, порой недостаточно критично оценивающих свое состояние.

В качестве иллюстрации приводим 2 клинических наблюдения.

Клинический пример 1

В пульмонологическом отделении находилась Анастасия Т., 15 лет, для планового обследования и коррекции базисной терапии. Из анамнеза известно, что девочка из семьи с неотягощенной наследственностью по аллергическим заболеваниям, от 1-й беременности, протекающей с токсикозом 2-й поло-

вины, от 1-х срочных физиологических родов, с массой 3 370 г, длиной тела 52 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 б. Находилась на грудном вскармливании до 1 мес., с рождения отмечались распространенные проявления атопического дерматита. Раннее развитие — без отклонений. С 1,5 года относилась к часто болеющим детям, многократно перенесла обструктивный бронхит. В 4 года впервые возник типичный приступ удушья при контакте с кошкой. В последующем заболевание быстро прогрессировало, приобрело тяжелое течение: приступы удушья стали ежедневными, для купирования их требовалось в/м введение эуфиллина, преднизолона. Терапия кромолиновыми препаратами, пролонгированными теофилинами была безуспешной. С 7 лет ребенок признан инвалидом детства. По тяжести состояния в последние 7 лет получала иГКС (Альдецин, Бекотид, Фликсотид) в постепенно нарастающих дозах. За 1 год до поступления переведена на прием Серетиды (50 / 250 мкг × 2 р/сут), на фоне которого приступы удушья стали протекать легче, но все же были ежедневными, иногда — ночными, была резко снижена переносимость физических нагрузок. Пикфлоуметрия не проводилась. Бытовой анамнез не отягощен.

При поступлении состояние тяжелое по основному заболеванию. Жалобы на ежедневные приступы удушья, возникающие при незначительной физической и эмоциональной нагрузке, купирующиеся ингаляцией 10–15 капель Беродуала через небулайзер или 1–2 дозами сальбутамола.

При осмотре девочка правильного телосложения, достаточного питания. Кожа бледная, с распространенными проявлениями атопического дерматита. Перiorбитальный цианоз. Видимые слизистые оболочки обычной окраски, чистые. Носовое дыхание умеренно затруднено, отделяемого нет. Одышки в покое, кашля нет. Грудная клетка несколько вздута. Перкуторный звук над всей поверхностью легких коробочный, дыхание равномерно ослаблено, хрипы не выслушиваются. Сердечные тоны звучные, акцент второго тона над легочной артерией, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный, паренхиматозные органы не увеличены. Физиологические отправления в норме.

При обследовании в общем анализе крови относительный уровень эозинофилов составил 2 %, при иммунологическом обследовании уровень общего IgE был резко увеличен (2 190 МЕ/мл при норме до 83 МЕ/мл), умеренно повышен уровень ЦИК (до 0,113 ед. опт. пл. при норме до 0,110 ед. опт. пл.). Выявлены специфические IgE к клещам домашней пыли двух типов, эпидермису кошки и собаки (средняя степень сенсибилизации). Отмечалось значительное увеличение уровней ИЛ-4 и ТНФ- α до 611 и 277 пкг/мл соответственно (при норме до 50 пкг/мл). При рентгенографии легких определялись признаки выраженного обструктивного синдрома. По результатам функционального обследования отмечались признаки незначительного смешанного нарушения

вентиляции (ЖЕЛ 88 %, ФЖЕЛ 89 %, ОФВ₁ 93 %, ПСВ 86 %, МОС₂₅ 81 %, МОС₅₀ 77 %, МОС₇₅ 81 %), проба с Вентолином — положительная. По данным бодиплетизмографии выявлены значительно повышенные бронхиальное сопротивление (158 %) и внутригрудной объем (165 %), резко увеличенный остаточной объем легких (263 %), общая емкость легких (ОЕЛ) была близка к верхней границе нормы (121 %). Уровень NO в выдыхаемом воздухе составил 176 ppb (при норме 10–20 ppb). Следует отметить, что у данного ребенка, несмотря на отсутствие характерной аускультативной картины и выраженных функциональных изменений, имелась высокая активность заболевания, одним из ярких маркеров которой являлся резко повышенный уровень NO в ВВ. По результатам обследования была диагностирована тяжелая БА, к базисной терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом (50 / 250 мкг × 2 р/сут) был добавлен флутиказона пропионат (500 мкг/сут). На фоне получаемой терапии состояние ребенка значительно улучшилось: дыхание над легкими стало везикулярным, возросла переносимость физических нагрузок. При повторном обследовании через 5 дней уровень NO в ВВ составил 43 ppb, к моменту выписки еще через 10 дней — 26 ppb, в то время как параметры ФВД оставались еще практически неизменными. Катамнестическое наблюдение данной

пациентки через 1 год выявило урежение приступов удушья до 1 раза в неделю (купируются 1–2 вдохами сальбутамола), отсутствие ночных приступов и тяжелых обострений, лучшую переносимость физических нагрузок. Уровень NO у данной пациентки на фоне продолжения подобранной терапии (сальметерол / флутиказона пропионат 50 / 500 мкг/сут + флутиказона пропионат 500 мкг / сут) составил 28 ppb. Таким образом, мониторинг уровня NO в ВВ у данного ребенка с тяжелой БА позволило быстро подобрать адекватную базисную терапию, ориентируясь на объективные показатели активности аллергического воспаления дыхательных путей (рис. 3).

Клинический пример 2

В пульмонологическое отделение поступил Станислав С., 12 лет, для уточнения тяжести БА и решения вопроса о необходимости базисной терапии. При детальном расспросе выяснилось, что ребенок из семьи с отягощенным аллергоанамнезом (у матери — атопический дерматит, у отца — экзема кистей рук, у родственников по отцовской линии — БА), родился от 1-й беременности, протекавшей с выраженным обострением атопического дерматита, от 1-х срочных физиологических родов с массой 3 250 г, длиной тела 51 см, оценкой по шкале Апгар 8/8 б. Находился на грудном вскармливании до 1,5 мес., в возрасте 1 года отмечались проявления атопического дерматита. Раннее развитие — без отклонений. Со 2-го года жизни у мальчика отмечались повторные стенозы гортани, рецидивирующие обструктивные бронхиты, в 3 года по месту жительства был установлен диагноз БА, по результатам скарификационных проб выявлена сенсibilизация к компонентам домашней пыли, тараканам, получал лечение кропозом курсами по 3–4 мес. в весенне-осенний период с положительным эффектом. За последние 2 года родители отметили облегчение течения БА: приступы удушья средней степени тяжести на фоне ОРЗ отмечались 3–4 раза в год, купировались амбулаторно приемом эуфиллина или 2–4 дозами сальбутамола, а легкие приступы возникали круглогодично, 1 раз в 2–3 мес., провоцировались контактом с пылью, физической нагрузкой, проходили самостоятельно. В связи с отсутствием приступов удушья родители длительно не обращались за медицинской помощью. Последние 10 мес. до госпитализации базисную терапию ребенок не получал. Пикфлоуметрия никогда не проводилась. Бытовой анамнез отягощен пассивным курением, запыленностью квартиры.

При поступлении состояние средней тяжести по основному заболеванию. Активно жалоб не предъявлял, однако при детальном расспросе выяснилось, что мальчик ограничивал себя в физических нагрузках в связи с плохой их переносимостью (в школе давно освобожден от занятий физкультурой из-за БА), предпочитал сидячий образ жизни, быстро уставал, часто отмечалась одышка. Гиперстеничного телосложения, несколько повышенного питания. Кожа

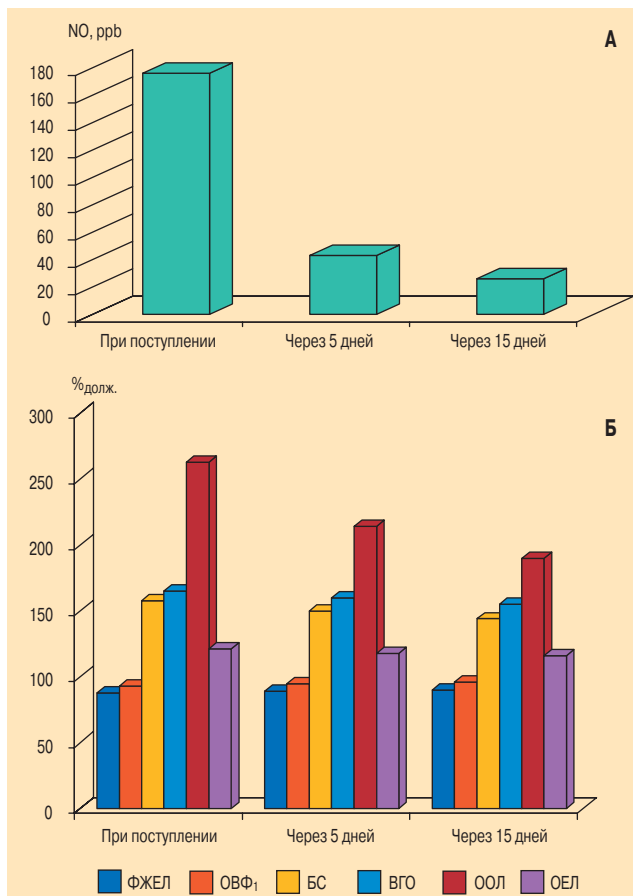


Рис. 3. Динамика уровня оксида азота (А) и функциональных показателей (Б) Анастасии Т., 15 лет, ТБА

бледная, периорбитальный цианоз. Видимые слизистые оболочки обычной окраски, чистые. Носовое дыхание умеренно затруднено, отделяемого нет. Одышки в покое, кашля нет. Грудная клетка бочкообразно вздута, плечи приподняты. Перкуторный звук над всей поверхностью легких коробочный, на фоне ослабленного дыхания выслушиваются немногочисленные рассеянные сухие хрипы. Сердечные тоны звучные, акцент второго тона над легочной артерией, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный, паренхиматозные органы не увеличены. Физиологические отправления в норме.

При обследовании в общем анализе крови отмечалась умеренная относительная эозинофилия (8 %), при иммунологическом обследовании уровень общего IgE в крови составил 210 МЕ/мл (при норме до 83 МЕ/мл), ЦИК 0,124 ед. опт. пл. (при норме до 0,110 ед. опт. пл.), были выявлены специфические IgE к клещам домашней пыли двух типов, эпидермису кошки, пыльце деревьев и трав в следовых количествах. При рентгенографии легких определялись признаки обструктивного синдрома, бронхита. По результатам функционального обследования отмечались признаки умеренно выраженных смешанных нарушений вентиляции с преобладанием обструктивного компонента (ЖЕЛ 78 %, ФЖЕЛ 79,6 %, ОФВ₁ 73,8 %, ПСВ 78,3 %, МОС₂₅ 80,1 %, МОС₅₀ 55,8 %, МОС₇₅ 38,4 %), проба с Вентолином положи-

тельная. По данным бодиплетизмографии выявлены умеренно увеличенное бронхиальное сопротивление (141 %) и внутригрудной объем (143 %), значительно увеличенный ООЛ (178,4%), ОЕЛ была близка к верхней границе нормы (127 %). Уровень NO в ВВ составил 156 ppb (при норме 10–20 ppb). По данным ЭКГ и ЭХО-КГ отмечались признаки объемной перегрузки правых отделов сердца.

Следует отметить, что у данного ребенка, несмотря на кажущееся благополучие в виде длительной ремиссии БА при отсутствии базисной терапии, сохранялась выраженная активность заболевания, одним из ярких маркеров которой являлся высокий уровень NO в ВВ. По результатам обследования была диагностирована среднетяжелая БА, в качестве базисной терапии назначен Фликсотид в суточной дозе 250 мкг. На фоне получаемой терапии состояние ребенка быстро улучшилось: уменьшилось вздутие грудной клетки, дыхание над легкими стало везикулярным, исчезли хрипы, возросла переносимость физических нагрузок. При повторном обследовании через 1 нед. уровень NO в ВВ составил 56 ppb (снизился почти в 3 раза!), а еще через 1 нед. — 21 ppb. Следует отметить, что нормализация функциональных параметров шла более медленными темпами: ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁ приблизились к должным величинам лишь к 10-му дню терапии, и через 2 нед. лечения показатели ВГО и ООЛ еще оставались умеренно увеличенными. Ребенок был выписан с рекомендациями по продолжению терапии Фликсотидом в суточной дозе 250 мкг. Катамнестическое наблюдение данного пациента подтвердило правильность сделанных выводов и назначений.

Таким образом, мониторинг уровня NO в ВВ у этого ребенка позволило не только правильно оценить степень тяжести БА, но и подтвердить адекватность назначенной базисной противовоспалительной терапии (рис. 4).

Заключение

Как подтвердило наше исследование, измерение уровня NO в ВВ является одним из надежных объективных способов контроля над уровнем аллергического воспаления дыхательных путей. Данный метод имеет высокую клиническую значимость, так как помогает в дифференциальной диагностике хронических заболеваний легких и верификации диагноза, позволяет осуществлять индивидуальный подбор необходимой терапии, контролировать выполнение врачебных рекомендаций и прогнозировать возможные обострения. Учитывая высокую информативность, а также простоту и неинвазивность данной процедуры, возможность использования в детском возрасте, ее целесообразно включить в комплексное обследование пациентов детских пульмонологических отделений как с диагностической целью, так и для мониторинга эффективности базисной терапии БА у детей.

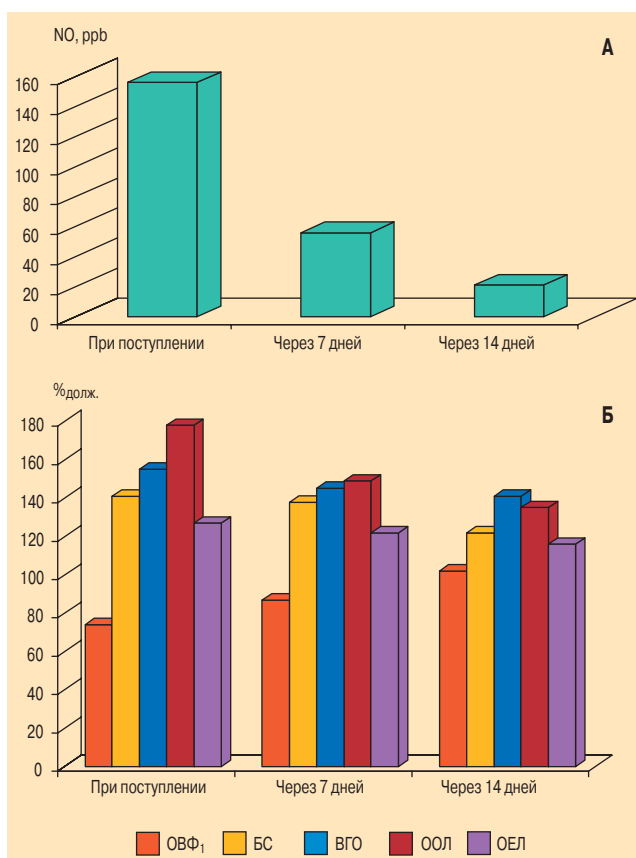


Рис. 4. Динамика уровня оксида азота (А) и функциональных показателей (Б) пациента Станислава С. с СБА на фоне терапии Фликсотидом (250 мкг/сут)

Литература

1. Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактики. Национальная программа. 2-е изд. М.; 2006.
2. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С. Окись азота и легкие. Пульмонология 1998; 8 (2): 7–10.
3. Харитонов С.А., Барнс П.Дж., Чучалин А.Г. Окись азота (NO) в выдыхаемом воздухе: новый тест в пульмонологии. Пульмонология 1997; 7: 7–13.
4. Ляпунов А.В., Балаболкин И.И., Смирнов И.Е. Биологические маркеры аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей. Рос. аллергол. журн. 2004; 1: 10–16.
5. Петровская Ю.А., Петровский Ф.И., Кулманакова И.М. Взаимосвязь синтеза оксида азота с некоторыми количественными показателями атопического воспаления в семьях детей, больных бронхиальной астмой. Бюл. эксперим. биол. 2000; 129 (прил. 1): 38–39.
6. Лев Н.С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 4: 48–51.
7. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петрова И.В. Полиморфизмы генов NO-синтазы и их ассоциация с бронхиальной астмой и патогенетическими признаками болезни у детей. В кн.: Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. (ред.). Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.; 2004; вып. 4: 144–147.
8. Петровский Ф.И. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме. Бюл. сиб. мед. 2002; 1: 70–73.
9. Петровский Ф.И. Роль эндогенного оксида азота в регуляции атопического воспаления при бронхиальной астме у детей. Бюл. эксперим. биол. 2001; 1, прил.: 57–59.
10. Guo F.H., Comhair S.A., Zheng S. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-translational regulation of NO synthesis. J. Immunol. 2000; 164: 5970–5980.
11. Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Клиническое значение определения оксида азота в выдыхаемом воздухе при заболеваниях легких у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2005; 50 (6): 16–21.
12. Alving K., Weitzberg E., Higenbottam T. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. Eur. Resp. J. 1993; 8: 1368–1370.
13. Heinen V., Claeys M., Louis R. Exhaled nitric oxide: a new biomarker for respiratory pathologies. Rev. Med. Liege 2006; 61 (1): 37–42.
14. Ignarro L.J. Nitric oxide. Curr. Top Med. Chem. 2005; 5 (7): 595.
15. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled nitric oxide: a marker of airway inflammation? Curr. Opin. Anaesthesiol. 1996; 9: 542–548.
16. Ratnawati R., Thomas P.S. Exhaled nitric oxide in paediatric asthma. Chron. Respir. Dis. 2005; 2 (3): 163–174.
17. Rolla G., Heffler E., Ferrero N. Exhaled nitric oxide as a marker of diseases. Recent Progr. Med. 2005; 96 (12): 634–640.
18. Silkoff P.E. Exhaled nitric oxide and asthma. N. Engl. J. Med. 2005; 353 (7): 732–733.
19. 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 (8): 912–930.
20. Baraldi E., de Jongste J.C. Measurements of exhaled nitric oxide in children. Eur. Resp. J. 2001; 20 (1): 223–237.
21. Alving K., Baraldi E., Barnes P.J. et al. NO in clinical practice. (Team: NO monitoring in children). Aerocrine 2003; 1: 1–52.
22. Buchvald F., Baraldi E., Gaston B. Feasibility and normal values of exhaled nitric oxide in healthy children and adolescents between 4–17 y. measured with NIOX. In: World asthma meeting. Bangkok; 2004. 1–21.
23. Chatkin I.M., Ansarin K., Silkoff P.E. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 1810–1813.
24. Elphick H.E., Demoncheaux E.A., Ritson S. Exhaled NO is reduced in infants with cystic fibrosis. Thorax 2001; 56: 151–152.
25. van's Gravesande K.S., Omran H. Primary ciliary dyskinesia: clinical presentation, diagnosis and genetics. Ann. Med. 2005; 37 (6): 439–449.
26. Karadag B., James A.J., Gultekin E. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with ciliary dyskinesia. Eur. Resp. J. 1999; 13: 1402–1405.
27. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled nitric oxide: a marker of airway inflammation? Curr. Opin. Anaesthesiol. 1996; 9: 542–548.
28. Milgrom H., Bender B. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1996; 98: 1051–1057.
29. de Winter-de Groot K.M., van der Ent C.K. Nitric oxide in cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2005; 4 (suppl. 2): 25–29.
30. Классификация неспецифических бронхолегочных болезней у детей. Педиатрия 1996; 1: 7–9.
31. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 169: 459–467.
32. Avital A., Berkman N., Godfrey S. Exhaled nitric oxide and asthma in young children. Pediatr. Pulm. 2001; 32: 308–313.
33. Covar R.A., Szeffler S.J., Martin R.J. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. J. Pediatr. 2003; 142: 469–475.
34. Franc T.L., Adisesh A., Pickering A.C. Relation between exhaled nitric oxide and childhood asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1032–1036.
35. De Diego A., Senent L. Airway inflammation and cough sensitivity in cough-variant asthma. Allergy 2005; 60 (11): 1407–1411.
36. Gabazza E.C., Taguchi O. Role of nitric oxide in airway remodeling. Clin. Sci. 2002; 98: 291–294.
37. Cardinale F., de Benedictis F.M., Muggeo V., Armenio L. Exhaled nitric oxide, total serum IgE and allergic sensitization in childhood asthma and allergic rhinitis. Pediatr. Allergy Immunol. 2005; 16 (3): 236–242.
38. Ehre P.O., Sundblad B.M., Larsson K. Quality of life and inflammatory markers in mild asthma. Chest 2006; 129 (3): 624–631.
39. Franklin P.J., Turner S.W., Le Souef P.N. Exhaled NO and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and sputum in a community population of children. Thorax 2003; 58 (12): 1048–1052.
40. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. Asthma exacerbation and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. Lancet 2002; 360 (9360): 1715–1721.

41. *Gronke L., Robinson J.* 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 (1): 57–63.
42. *Kharitonov S.A., Evans D.J., Barnes P.J.* Allergen-induced late asthmatic is associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (6): 1894–1899.
43. *Langley S.J., Goldthorpe S., Custovic A.* — Relationship among pulmonary function, bronchial reactivity and exhaled nitric oxide in a large group of asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 398–404.
44. *Leuppi J.D., Downs S.H., Downie S.R.* Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitization, AHR, and respiratory symptoms. *Thorax* 2002; 57 (6): 518–523.
45. *Olin A.C., Alving K., Toren K.* Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 221–226.
46. *Payne D.N., Adcock J.M.* 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: 376–381.
47. *Smith A.D., Cowan J.O., Filsell S.* Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide and conventional tests. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 473–478.
48. *Strunk R.S., Szefler S.J., Phillips B.R.* Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 883–892.
49. *Beck-Ripp J., Griese M., Arenz S.* Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 19 (6): 1015–1019.
50. *Brightling C.E., Green R.H., Pavord I.D.* Biomarkers predicting response to corticosteroid therapy in asthma. *Treat. Respir. Med.* 2005; 4 (5): 309–316.
51. *Buchvald F., Eiberg H., Bisgaard H.* Heterogeneity of FeNo response in inhaled steroid in asthmatic children. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33: 1735–1740.
52. *Currie G.P., Bates C.E., Lee D.K.* Effects of fluticasone plus salmeterol versus twice the dose of fluticasone in asthmatic patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59: 11–15.
53. *Gill M., Walker S., Krauss B.* Exhaled nitric oxide levels during acute asthma exacerbation. *Acad. Emerg. Med.* 2005; 12 (7): 579–586.
54. *de Jongste J.C.* Yes to NO: the first studies on exhaled nitric oxide-driven asthma treatment. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 379–381.
55. *Sippel J.M., Holden W.E., Tilles S.A.* Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (4): 645–650.
56. *Taylor D.R.* Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (2): 259–262.
57. *Jones S.L., Kittelson J., Cowan J.O.* The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 738–743.
58. *Pijnenburg M.W., Bakker E.M., Hop W.C., De Jongste J.C.* Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (7): 831–836.

Поступила 29.03.07

© Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., 2007

УДК 616.2-053.2-07:616.24-008.7-074