

# Возрастные особенности концентрации выдыхаемого оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой

М.А. Мокроносова, А.Ю. Конищева, С.А. Мазурина, Т.М. Желтикова ✉

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А

## Резюме

Концентрация оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе (*Fractional exhaled nitric oxide concentration* – FeNO) является биомаркером эозинофильного воспаления дыхательных путей (ДП) и служит надежным предиктором эффективности терапии глюкокортикостероидами. **Целью** исследования явилась оценка FeNO у больных бронхиальной астмой (БА) различной степени тяжести в зависимости от возраста пациентов. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты ( $n = 489$ ) с аллергическими заболеваниями в возрасте 4–68 лет. На основании клинических признаков и данных лабораторно-инструментального обследования у 305 (62 %) пациентов диагностирована БА. Группу сравнения составили 184 (38 %) пациента. Все пациенты были распределены на 7 возрастных групп: до 7 лет, 8–10, 11–14, 15–18, 19–30, 31–55 и 56 лет и старше. Определение FeNO во выдыхаемом воздухе проводилось с помощью портативного ручного монитора окиси азота NOBreath (*Bedfont Scientific Ltd*, Великобритания) в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS) / Американского торакального общества (*American Thoracic Society* – ATS). Статистическая обработка количественных данных выполнялась с помощью статистических формул программы *Microsoft Office Excel 2016* и *Statistica 10.0*. **Результаты.** Установлены возрастные особенности концентрации FeNO у пациентов с БА. Показано, что у детей до 7 лет независимо от наличия БА, а также тяжести ее течения концентрация FeNO не превышала 35 ppb, у больных БА старше 8 лет – в 2 раза выше, чем в молодом возрасте. У пациентов с БА в возрасте 19–68 лет показатели FeNO были сравнимы, при этом разброс значений FeNO (M; 95%-ный доверительный интервал) у лиц пожилого возраста (старше 55 лет) значительно шире, что может быть связано с большим числом коморбидных факторов и сопутствующих заболеваний. Среди взрослых пациентов с БА легкой степени превышение концентрации FeNO выявлялось в 1,6–2 раза реже, чем у пациентов с БА средней и тяжелой степени. У детей при этом наблюдались разнонаправленные тенденции. **Заключение.** Повышенная концентрация FeNO, особенно у маленьких детей, может служить чувствительным биомаркером, отражающим изменения в слизистой оболочке ДП.

**Ключевые слова:** оксид азота в выдыхаемом воздухе, FeNO, бронхиальная астма, дети, взрослые.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Работа одобрена Локальным советом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (выписка из протокола № 8 от 22.11.22).

© Мокроносова М.А. и соавт., 2025

Для цитирования: Мокроносова М.А., Конищева А.Ю., Мазурина С.А., Желтикова Т.М. Возрастные особенности концентрации выдыхаемого оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 491–499. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-491-499

# Age-related differences in the fractional exhaled nitric oxide concentration in patients with asthma

Marina A. Mokronosova, Anna Yu. Konishcheva, Svetlana A. Mazurina, Tatyana M. Zheltikova ✉

Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Malyy Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia

## Abstract

Fractional exhaled nitric oxide concentration (FeNO) is a biomarker of eosinophilic airway inflammation and a reliable predictor of corticosteroid therapy. **The aim** was to assess the concentration of FeNO in patients with asthma of different severity, depending on age. **Methods.** Our study involved 489 patients with asthma aged 4 to 68 years. 305 (62%) patients were diagnosed with asthma based on clinical symptoms and laboratory and instrumental diagnostics. The control group included 184 (38%) patients without asthma. All patients were divided into age groups: under 7 years, 8 – 10, 11 – 14, 15 – 18, 19 – 30, 31 – 55 years, and 56 years and older. FeNO level was measured according to the American Thoracic Society/European Respiratory Society recommendations using a portable hand-held nitric oxide monitor NOBreath (*Bedfont Scientific Ltd*, UK). Statistical processing of quantitative data was performed using Microsoft Office Excel 2016 and Statistica 10.0. **Results.** FeNO concentration in patients with asthma was age-related. It did not exceed 35 ppb regardless of the presence of asthma and its severity in children under 7 years of age. FeNO concentration was 2 times higher in patients with asthma over 8 years of age than in the younger patients. FeNO values were comparable in the patients aged 19 – 68 years, while the range of FeNO values (M; 95% CI) in elderly people (over 55 years) was significantly wider, which may be associated with many comorbid factors and concomitant diseases. Elevated FeNO concentrations were detected 1.6 – 2 times less frequently among adult patients with mild asthma than in patients with moderate and severe asthma. The opposite trends were observed in children. **Conclusion.** Elevated FeNO levels in young children can serve as a sensitive biomarker reflecting changes in the respiratory mucosa.

**Key words:** fractional exhaled nitric oxide (FeNO), bronchial asthma, children, adults.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study was not sponsored.

**Ethical review.** The work was approved by the Local Ethics Council at the Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Extract from protocol No.8 dated November 22, 2022.

© Mokronosova M.A. et al., 2025

For citation: Mokronosova M.A., Konishcheva A.Yu., Mazurina S.A., Zheltikova T.M. Age-related differences of the fractional exhaled nitric oxide concentration in patients with asthma. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 491–499 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-491-499

Бронхиальная астма (БА) — это гетерогенное хроническое заболевание, которое представляет серьезную угрозу для здоровья более 358 млн человек всех национальностей и возрастных групп, приводя к значительной инвалидизации и являясь второй по значимости причиной смерти среди хронических респираторных заболеваний [1].

Первичная диагностика БА имеет ряд сложностей, поскольку зачастую симптомы неспецифичны, а формирование воспалительного процесса предшествует появлению первых проявлений заболевания, при этом бронхообструкция может быть незаметна и трудно выявляется. У детей дошкольного возраста это особенно затруднительно, поскольку клинические проявления (свистящее дыхание и др.) неспецифичны, а провоцирующие факторы неоднородны [2–4]. Диагностическая ценность функциональных проб и спирометрии может быть ограниченной, особенно у пациентов с БА легкой формы. Выполнение бронхиальной провокации при исследовании функции внешнего дыхания является трудоемким, дорогостоящим и может быть реализовано только в специализированных лабораториях [5, 6].

Эндогенный оксид азота (NO) — газообразная молекула с коротким периодом распада, участвующая в качестве сигнальной молекулы во многих биологических процессах, таких как воспаление, апоптоз и старение. Синтез осуществляется с участием индуцируемого типа NO-синтазы (iNOS), присутствующей в клетках дыхательных путей (ДП), преимущественно макрофагах, нейтрофилах, эпителиальных, эндотелиальных и гладкомышечных клетках, при этом регуляция гена *iNOS* усиливается в ответ на воспаление ДП. Показано, что экспрессия iNOS в эпителиоцитах индуцируется провоспалительными цитокинами, включая фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкины-1b, -4, -13 [7, 8].

Механизмы сигналинга NO-синтазы имеют общие точки перекреста с путями многих ключевых молекул Th2-воспаления при БА, что позволяет рассматривать концентрацию NO в выдыхаемом воздухе (*Fractional exhaled nitric oxide concentration* — FeNO) наряду с эозинофилами в качестве 2 основных биомаркеров при БА и других воспалительных заболеваниях респираторной системы, связанных с Th2-механизмами [9–11].

Первые данные о возможности оценки данного биомаркера с помощью хемилюминесцентного анализатора были представлены в 1990-х годах [12] и к настоящему времени с усовершенствованием технических аспектов продолжается активное внедрение данной методики в клиническую практику.

Существует строго стандартизированная методика измерения FeNO, описанная в совместных рекомендациях Европейского респираторного общества

(*European Respiratory Society* — ERS) / Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS), которые опубликованы и в настоящее время являются стандартом для проведения данной процедуры [13]. Согласно этому документу, а также многим другим регламентирующим документам международных научных сообществ [14, 15] при интерпретации результатов теста на FeNO у здоровых взрослых людей условно нормальным значением считается FeNO < 25 частей на 1 млрд (ppb), а у детей — < 20 ppb. Пороговым значением, подтверждающим диагноз БА, у взрослых принято считать 50 ppb, а у детей — 35 ppb. Промежуточные показатели (25–50 ppb у взрослых и 20–35 ppb — у детей) рекомендуется расценивать с учетом клинической картины и вероятности развития Th2-эозинофильного воспаления в ДП [13, 16, 17]. В рекомендациях указано, что возраст является важным фактором для детей моложе 12 лет. Однако более подробных клинических рекомендаций по уровням FeNO у детей с БА в этом возрасте не существует.

Результаты детекции FeNO не рекомендованы для подтверждения или опровержения диагноза БА изолированно. Тем не менее ведущими международными согласительными документами признается его исключительная значимость для диагностики БА при сочетанном использовании совместно с другими методами или в качестве первоначального скринингового теста [5].

Целью исследования явилась оценка концентрации FeNO у больных БА различной степени тяжести в зависимости от возраста.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты ( $n = 489$ ) с аллергическими заболеваниями в возрасте 4–68 лет, получавшие лечение в клинко-диагностических центрах Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и Общества с ограниченной ответственностью «Центр аллергологии имени Адо А.Д.». Диагноз и степень тяжести БА устанавливалось на основании клинических признаков и данных лабораторно-инструментального обследования согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации (2021) (протокол от 23.06.21).

На основании клинических признаков и данных лабораторно-инструментального обследования у 305 (62 %) пациентов диагностирована БА. Группу сравнения составили 184 (38 %) пациента. Все пациен-

ты были разделены на 7 возрастных групп: до 7 лет, 8–10, 11–14, 15–18, 19–30, 31–55 лет, а также 56 лет и старше.

**Критерии включения в исследование:**

- отсутствие системной антибактериальной терапии на протяжении предшествующих 3 нед.;
- подписание информированного согласия.

**Критерии исключения:**

- заболевания и состояния, сопровождающиеся декомпенсацией жизненно важных функций организма.

Определение FeNO во выдыхаемом воздухе проводилось с помощью портативного ручного монитора окиси азота NOBreath (*Bedfont Scientific Ltd*, Великобритания).

Измерения проводились при первичном обследовании пациента до выполнения спирометрии и в соответствии с методикой, рекомендованной ATS / ERS. Все обследуемые воздерживались от еды и питья как минимум за 1 ч до исследования. При выполнении процедуры выдоха каждый пациент осуществлял 3 попытки, максимальные значения FeNO принимались за конечный результат.

Работа одобрена Локальным советом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (выписка из протокола № 8 от 22.11.22).

**Статистическая обработка** количественных данных выполнялась с помощью статистических формул программы *Microsoft Office Excel 2016* и *Statistica 10.0*. Весь числовой ряд предварительно проверялся на подчинение закону нормального распределения. Рассчитывалась средняя арифметическая величина (M), ошибка средней величины (SE) и стандартное (среднеквадратичное) отклонение (SD), на основа-

нии которого определялся 95%-ный доверительный интервал (ДИ) ( $1,96 \cdot SD$ ). При анализе различий непрерывных данных между 2 группами в зависимости от параметров распределения использовался либо *t*-критерий для независимых выборок, либо *U*-критерий Манна–Уитни. Категориальные данные, полученные в результате подсчета, выражались в процентах, а различия между группами анализировались с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Статистическая значимость разницы принималась при  $p < 0,05$ .

## Результаты

У 305 (62 %) обследованных пациентов с респираторной аллергией диагностирована БА. Легкое течение заболевания отмечено у 147 (99 детей и 48 взрослых), среднее – у 127 (75 и 52 соответственно) и тяжелое – у 31 (17 и 14 соответственно). У 184 (38 %) пациентов диагноз БА не подтвержден. Эти пациенты составили группу сравнения.

Все пациенты были распределены на следующие возрастные группы:

- дети дошкольного возраста (до 7 лет включительно);
- дети младшего школьного возраста (8–10 лет);
- подростки (11–14 лет);
- юноши и девушки (15–18 лет);
- взрослые молодого возраста (19–30 лет);
- взрослые среднего возраста (31–55 лет);
- пожилые лица (56 лет и старше).

У всех пациентов при первичном обследовании определялась концентрация FeNO. По результатам исследования показано, что частота выявления повышенного уровня FeNO ( $> 35$  ppb – у детей в возрасте 4–14 лет и  $> 50$  ppb – у взрослых в возрасте 15–68 лет) у больных БА значительно (19–47 %) превышала таковую у пациентов группы сравнения. Наименьшее ее значение наблюдалось у детей с БА до 7 лет – 4 (19 %),

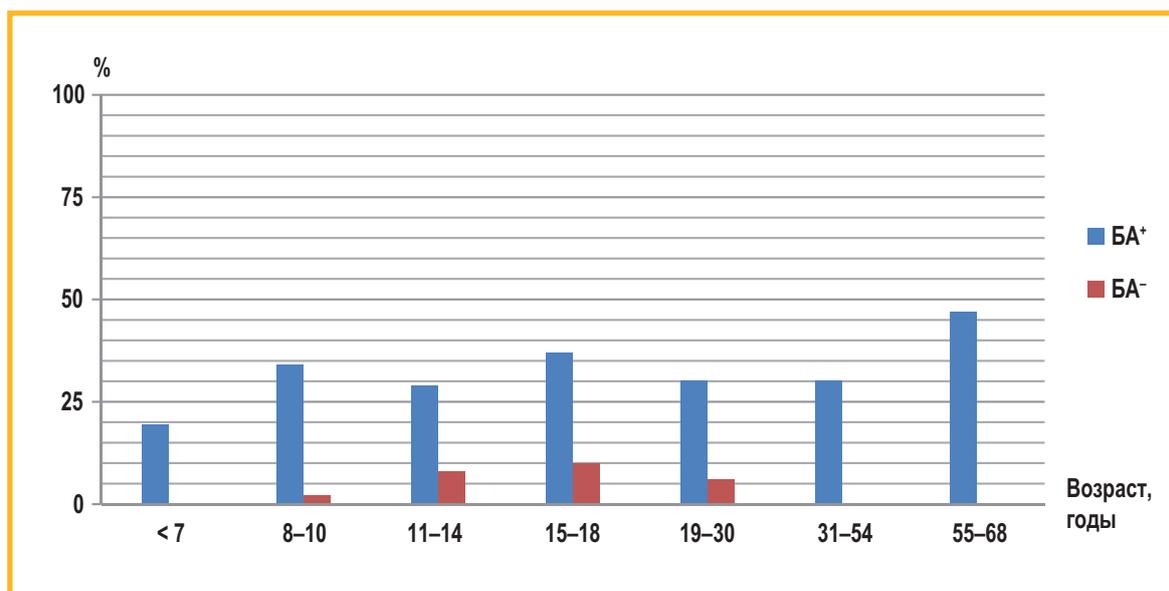


Рис. 1. Частота выявления (%) пациентов с повышенным уровнем концентрации выдыхаемого оксида азота ( $> 35$  ppb – для пациентов 4–14 лет,  $> 50$  ppb – 15–68 лет)

Figure 1. Prevalence (%) of elevated exhaled nitric oxide concentration ( $> 35$  ppb – for patients 4 – 14 years old,  $> 50$  ppb – 15 – 68 years old)

**Таблица 1**  
**Концентрация выдыхаемого оксида азота у пациентов с аллергическими заболеваниями различных возрастных групп**

**Table 1**  
**Fractional exhaled nitric oxide concentration in patients with allergy of different age groups**

Возраст, годы	Концентрация FeNO (M ± SE), ppb		Коэффициент превышения	p
	БА <sup>+</sup> (n = 305)	БА <sup>-</sup> (n = 184)		
< 7	18,40 ± 3,70	9,30 ± 2,10	1,98	0,06
8–10	32,20 ± 3,30	7,90 ± 1,20	3,94	0,00253
11–14	44,00 ± 4,56	14,00 ± 2,80	3,14	0,00528
15–18	43,60 ± 6,16	18,40 ± 5,62	2,36	0,0036
19–30	60,40 ± 12,50	20,40 ± 6,10	2,98	0,001
31–55	47,80 ± 5,17	14,30 ± 1,03	3,34	0,0079
≥ 56	59,20 ± 19,00	12,60 ± 1,56	4,69	0,002

Примечание: FeNO – концентрация выдыхаемого оксида азота; БА – бронхиальная астма.

наибольшее – у пожилых лиц – 7 (47 %). В группе сравнения повышенная концентрация FeNO зафиксирована только у больных в возрасте 7–30 лет (с частотой < 10 %) (рис. 1).

Средняя концентрация FeNO у пациентов с БА и группы сравнения представлена в табл. 1. Значения концентрации FeNO у больных БА в 1,98–4,69 раза выше, чем у пациентов без таковой (как у детей, так и взрослых). У детей до 7 лет, вне зависимости от наличия БА, показатели FeNO были сравнимы и не превышали пороговых значений (35 ppb). Средние значения FeNO у пациентов без БА также оказались ниже порогового уровня (35 ppb и 50 ppb соответственно).

У пациентов с БА разброс показателей FeNO имел возрастные особенности (рис. 2). Так, у детей с БА

до 7 лет уровень FeNO был статистически достоверно ниже (в 1,75 ( $p = 0,048$ ); 2,4 ( $p = 0,005$ ) и 2,36 ( $p = 0,003$ ) раза) по сравнению с таковым у детей других возрастных групп (7–10, 11–14 и 15–18 лет соответственно).

У взрослых пациентов с БА показатели FeNO были сопоставимы. Обращает на себя внимание широкий разброс значений FeNO (M; 95%-ный ДИ) у лиц пожилого возраста (старше 55 лет) – от 18 до 100 ppb.

Показано, что встречаемость повышенного содержания FeNO у больных БА различной степени тяжести составляла 10–70 % (рис. 3). При этом среди взрослых пациентов с БА средней и тяжелой степени повышенная концентрация FeNO встречалась в 1,6–3,5 раза чаще, чем среди пациентов с БА легкой степени тя-

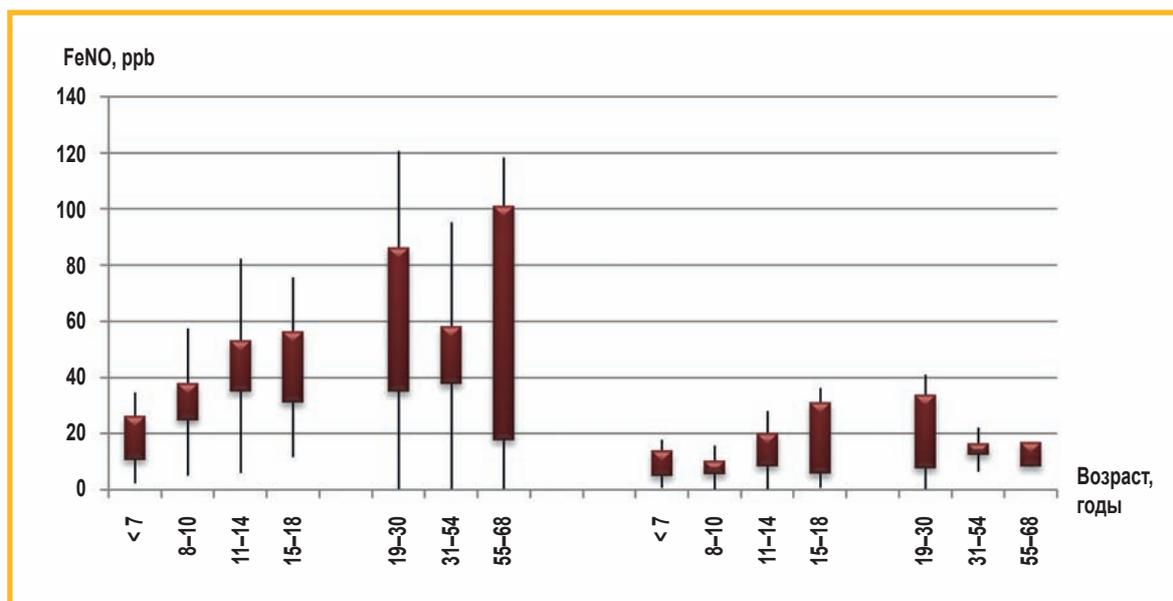


Рис. 2. Концентрация выдыхаемого оксида азота (M; 95%-ный доверительный интервал ± SD) у пациентов с аллергическими заболеваниями различных возрастных групп

Примечание: FeNO – концентрация выдыхаемого оксида азота.

Figure 2. Fractional exhaled nitric oxide concentration (M; 95% confidence interval ± SD) in patients with allergic diseases of different age

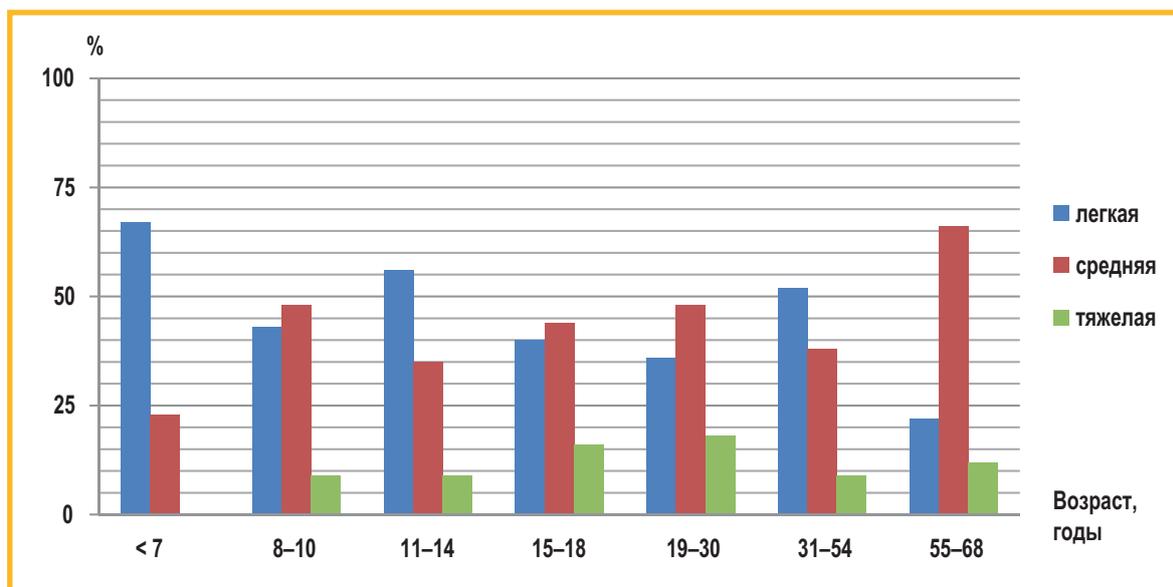


Рис. 3. Частота выявления (%) больных бронхиальной астмой различной степени тяжести с повышенной концентрацией выдыхаемого оксида азота (> 35 ppb – для пациентов 4–14 лет, > 50 ppb – 15–68 лет)

Примечание: FeNO – концентрация выдыхаемого оксида азота; БА – бронхиальная астма.

Figure 3. Prevalence (%) of increased concentration of exhaled nitric oxide in patients with bronchial asthma of varying severity (> 35 ppb – for patients 4 – 14 years old, > 50 ppb – 15 – 68 years old)

**Таблица 2**  
**Концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с бронхиальной астмой различной степени тяжести в зависимости от возраста**

**Table 2**  
**Fractional exhaled nitric oxide concentration in exhaled air in patients with asthma of varying severity depending on age**

Возраст, годы	Концентрация FeNO (M ± SE), ppb, у пациентов с БА			p		
	легкая (n = 147)	средняя (n = 127)	тяжелая (n = 31)	легкая / средняя	средняя / тяжелая	легкая / тяжелая
< 7	16,80 ± 4,24	20,30 ± 6,37	–	0,053	–	–
8–10	26,24 ± 4,30	28,57 ± 4,05	51,90 ± 11,89	0,062	0,007	0,0075
11–14	42,40 ± 1,07	55,57 ± 9,40	46,15 ± 8,14	0,006	0,045	0,06
15–18	30,50 ± 5,60	45,40 ± 11,18	63,30 ± 14,80	0,006	0,005	0,007
19–30	25,90 ± 4,19	64,47 ± 13,40	83,70 ± 27,70	0,004	0,005	0,004
31–55	28,00 ± 5,00	56,44 ± 14,60	74,80 ± 16,70	0,003	0,004	0,002
≥ 56	29,16 ± 3,80	60,70 ± 22,70	71,00 ± 17,80	0,001	0,004	0,001

Примечание: FeNO – концентрация выдыхаемого оксида азота; БА – бронхиальная астма.

жести. Среди детей со средней и тяжелой БА наблюдалась тенденция к увеличению частоты выявления повышения уровня FeNO с возрастом по сравнению с таковой при легкой БА.

При распределении показателей FeNO среди детей и взрослых с БА показаны повышенные значения средней величины у больных средней и тяжелой степени по сравнению с таковыми при легком течении заболевания (табл. 2). При этом наименьшие значения концентрации FeNO обнаружены у детей младшего возраста, независимо от степени тяжести БА. Обращает на себя внимание более высокое содержание FeNO у детей 11–14 лет с БА легкой степени ( $p = 0,025$ ;  $p = 0,03$  и  $0,04$  соответственно) по сравнению с другими детьми. У пациентов старше 11 лет с БА

средней и тяжелой степени все различия показателей FeNO в выдыхаемом воздухе между различными возрастными группами не достоверны.

По результатам анализа разброса показателей FeNO у пациентов с БА при последовательном сравнении групп (больные разного возраста – 8–10, 11–14 и 15–18 лет) достоверных различий при сравнении групп с БА легкого течения заболевания с группами БА среднего и тяжелого течения не выявлено (рис. 4). В то же время диапазон значений FeNO у детей с БА легкой и средней степени тяжести моложе 7 лет оказался сравним только с таковым в возрастной группе 8–10 лет. В совокупности эти данные могут свидетельствовать о влиянии возрастного фактора на уровень FeNO у детей.

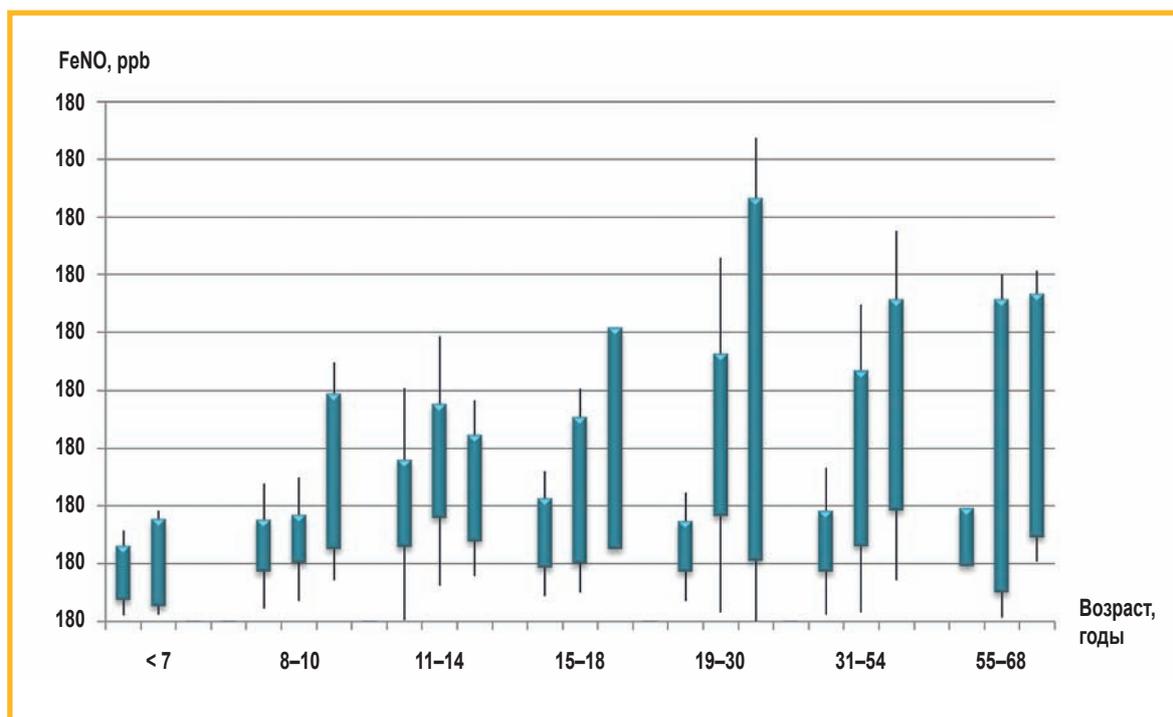


Рис. 4. Концентрация выдыхаемого оксида азота (M; 95%-ный доверительный интервал  $\pm$  SD) у пациентов с бронхиальной астмой различной степени тяжести в зависимости от возраста (слева направо в каждой возрастной группе: легкая, средняя и тяжелая) Примечание: FeNO – концентрация выдыхаемого оксида азота.

Figure 4. Fractional exhaled nitric oxide concentration (M; 95% confidence interval  $\pm$  SD) in patients with asthma of different severity depending on age (from left to right in each age group: mild, moderate, and severe)

Таким образом, показано, что уровни FeNO достоверно выше у пациентов с БА по сравнению с пациентами без БА в 1,98–4,69 раза. При этом можно отметить некоторые возрастные особенности. У детей до 7 лет независимо от наличия БА, а также тяжести ее течения концентрация FeNO не превышала 35 ppb. У пациентов с БА 8 лет и старше концентрация FeNO значительно выше, чем у детей моложе 8 лет. У взрослых больных БА показатели FeNO были сопоставимы, при этом разброс значений FeNO (M; 95%-ный ДИ) у лиц пожилого возраста (старше 55 лет) значительно шире, что может быть связано с большим числом коморбидных факторов и сопутствующих заболеваний. Среди взрослых пациентов с легкой БА превышение концентрации FeNO в выдыхаемом воздухе выявлялось в 1,6–3,5 раза реже, чем у пациентов с БА средней и тяжелой степени. У детей при этом наблюдались разнонаправленные тенденции.

## Обсуждение

FeNO – биомаркер воспаления ДП, изначально предназначенный для выявления эозинофильного воспаления и прогнозирования реакции на терапию глюкокортикостероидами. Однако при проведении многочисленных исследований по интерпретации результатов теста на FeNO для контроля над БА и оценке эффективности терапии получены противоречивые данные. На уровень FeNO могут влиять факторы, не связанные с заболеванием, например курение или прием лекарственных препаратов. Существуют противоречивые данные о влиянии пола, возраста, массы

тела, расы, атопии, социальных привычек (курение) и т. д. [18–20]. Утверждается, что у взрослых больных БА нет постоянной связи между уровнем FeNO и возрастом, однако у детей и пожилых лиц эта связь прослеживается [13, 20–23].

Задачей исследования явилось отслеживание зависимости концентрации FeNO от возраста пациентов с учетом тяжести течения БА. Пациенты основной группы были рандомизированы на возрастные подгруппы.

Проведен сравнительный анализ показателей FeNO с учетом возраста, наличия диагноза БА и тяжести ее течения, а также между различными возрастными категориями. Показано, что у детей в возрасте до 7 лет независимо от наличия БА, а также тяжести ее течения уровень FeNO не превышал нормативных значений (35 ppb). У пациентов с БА 8 лет и старше концентрация FeNO в 2 раза выше, чем у детей моложе 8 лет. Разброс показателей FeNO у взрослых больных БА был сопоставим, при этом у лиц пожилого возраста (старше 55 лет) 95%-ные ДИ среднего значения значительно шире, что может быть связано с большим числом коморбидных факторов и сопутствующих заболеваний.

Среди взрослых пациентов с БА легкой степени превышение концентрации FeNO выявлялось в 1,6–3,5 раза реже, чем у пациентов с БА средней и тяжелой степени. При этом у детей наблюдались разнонаправленные тенденции: снижение частоты выявления повышенного уровня FeNO при легкой БА и увеличение – при средней и тяжелой степени. Последнее косвенно может свидетельствовать об из-

менениях со стороны слизистых оболочек ДП до появления клинических симптомов.

Полученные результаты согласуются с таковыми ряда зарубежных исследований. Более высокие значения концентрации фракции выдыхаемого NO при скорости потока 50 мл / с (FeNO<sub>50</sub>), 200 мл / с (FeNO<sub>200</sub>) и CaNO были обнаружены у азиатских детей и подростков по сравнению с американскими и европейскими; у детей в возрасте 6–11 лет показатели FeNO<sub>50</sub> положительно коррелируют с показателями возраста и роста, у детей в возрасте 12–18 лет – с показателями роста [23].

Продемонстрирована положительная корреляционная связь между возрастом и уровнем FeNO у детей 6–14 лет. Диапазон концентраций различался от 15 ppb у детей младшего возраста до 25 ppb – у подростков, при этом среднее увеличение составило 1 ppb в год [20]. Причиной этого может быть то, что общая площадь поверхности слизистой оболочки ДП, доступной для диффузии NO, увеличивается с возрастом. Тем не менее установлено, что высокая концентрация FeNO, наблюдаемая у американских детей с диагнозами БА, аллергический ринит, атопический дерматит и аллергия по сравнению со здоровыми не зависела от пола, возраста или индекса массы тела [18].

Многие зарубежные исследования были направлены на установление минимального возраста, при котором концентрацию FeNO можно было расценивать как диагностический маркер. Так, по данным датских ученых, измерение FeNO во время контролируемого дыхания предлагается проводить у детей с 2 лет [24], во Франции – с 1,5–3 лет [25], в Нидерландах – с 1 года – 5 лет [26]. Однако по-прежнему существует большая неопределенность относительно потенциальной клинической полезности FeNO у младенцев [27].

Измерение FeNO может представлять особый интерес у детей с подозрением на БА. Сообщалось, что у детей в возрасте до 4 лет, страдающих одышкой, уровень FeNO был значительно выше у пациентов с частыми рецидивирующими приступами одышки и строгим индексом для прогнозирования БА [28]. По данным другого исследования повышенная концентрация FeNO у детей младшего возраста связывалась с риском развития БА в школьном возрасте [29]. Также показано, что при уровне FeNO  $\geq 10,1$  ppb у дошкольников риск развития БА в школьном возрасте был в 9 раз выше, чем у ребенка с низким уровнем FeNO (0,5–5,2 ppb) [30].

Таким образом, можно полагать, что концентрация выдыхаемого FeNO может служить прогностическим маркером, свидетельствующим об изменениях со стороны слизистых оболочек ДП. Особенно информативен этот показатель у детей на ранних этапах развития БА.

Развитие патологических изменений со стороны нижних ДП – процесс длительный, часто стартовый в раннем детском возрасте. В связи с этим диагностическая ценность теста на FeNO состоит еще и в том, что его можно использовать у детей, у которых затруднительно проводить спирометрию [20, 26]. В более

старшем возрасте, когда триггерами БА могут быть вирусная или бактериальная инфекция, поллютанты, курение и другое. FeNO может также отражать формирование изменений со стороны слизистых оболочек ДП. Особое внимание уделяется назначению теста пациентам, подверженным частым респираторным заболеваниям и аллергическим реакциям на ингаляционные аллергены, а также лицам с отягощенной наследственностью по БА. Единственным препятствием для проведения процедуры определения FeNO является ранний детский возраст, когда регистрируется недостаточный объем выдоха при выполнении форсированного выдоха.

Определение концентрации FeNO – удобный, легковоспроизводимый и неинвазивный метод для оценки Th2-опосредованного воспаления. Кроме того, определение концентрации FeNO представляет собой качественный метод для вспомогательной диагностики БА, является биомаркером адекватного ответа на назначенную терапию и оценки комплаенса пациента [31]. Этот тест признан наиболее чувствительным (85 %) и специфичным (90 %) для дифференциации фенотипа БА, обусловленного эозинофильным воспалением ДП [32].

## Заключение

Таким образом, измерение FeNO в выдыхаемом воздухе представляет собой ценный диагностический тест для верификации БА в ранних возрастных группах, оценки риска формирования заболевания и его течения как у детей, так и у взрослых.

## Литература / References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2024. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/>
2. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (3): 133–138. DOI: 10.1056/NEJM199501193320301.
3. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L., Martinez F.D. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (4, Pt 1): 1403–1406. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9912111.
4. Leonardi N.A., Spycher B.D., Strippoli M.P. et al. Validation of the asthma predictive index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (6): 1466–1472. e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.001.
5. Schneider A., Gindner L., Tilemann L. et al. Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. *BMC Pulm. Med.* 2009; 9: 31. DOI: 10.1186/1471-2466-9-31.
6. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma. *Lancet.* 2018; 391 (10122): 783–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1.
7. Cavicchi M., Whittle B.J. Potentiation of cytokine induced iNOS expression in the human intestinal epithelial cell line, DLD-1, by cyclic AMP. *Gut.* 1999; 45 (3): 367–374. DOI: 10.1136/gut.45.3.367.
8. Poljakovic M., Karpman D., Svanborg C., Persson K. Human renal epithelial cells express iNOS in response to cytokines but not bacteria. *Kidney Int.* 2002; 61 (2): 444–455. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00138.x.
9. George L., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2016; 7 (1): 34–51. DOI: 10.1177/2040622315609251.

10. Ricciardolo F.L., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol. Rev.* 2004; 84 (3): 731–765. DOI: 10.1152/physrev.00034.2003.
11. Diamant Z., Vijverberg S., Alving K. et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: an EAACI position paper. *Allergy.* 2019; 74 (10): 1835–1851. DOI: 10.1111/all.13806.
12. 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 (2): 852–857. DOI: 10.1016/0006-291x(91)91268-h.
13. 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 (8): 912–930. DOI: 10.1164/rccm.200406-710ST.
14. Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469773/>
15. Plaza V., Alobid I., Alvarez C. et al. [Translated article]. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) v.5.1. Highlights and controversies. *Arch. Bronconeumol.* 2022; 58 (2): T150–158. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.05.032 (in English, Spanish).
16. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (5): 602–615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
17. Loewenthal L., Menzies-Gow A. FeNO in Asthma. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 43 (5): 635–645. DOI: 10.1055/s-0042-1743290.
18. Czubaj-Kowal M., Nowicki G.J., Kurzawa R. et al. Factors influencing the concentration of exhaled nitric oxide (FeNO) in school children aged 8–9-years-old in Krakow, with high FeNO values  $\geq 20$  ppb. *Medicina (Kaunas).* 2022; 58 (2): 146. DOI: 10.3390/medicina58020146.
19. Taylor E.S., Smith A.D., Cowan J.O. et al. Effect of caffeine ingestion on exhaled nitric oxide measurements in patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (9): 1019–1021. DOI: 10.1164/rccm.200310-1473OC.
20. 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 (6): 1130–1136. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.03.020.
21. Tsang K.W., Ip S.K., Leung R. et al. Exhaled nitric oxide: the effects of age, gender and body size. *Lung.* 2001; 179 (2): 83–91. DOI: 10.1007/s004080000050.
22. Ekroos H., Tuominen J., Sovijärvi A.R. Exhaled nitric oxide and its long-term variation in healthy non-smoking subjects. *Clin. Physiol.* 2000; 20 (6): 434–439. DOI: 10.1046/j.1365-2281.2000.00277.x.
23. Liu Y., Zhang H., Wang J. et al. Reference values for exhaled nitric oxide in healthy children aged 6–18 years in China: a cross-sectional, multicenter clinical study. *Respir. Res.* 2024; 25 (1): 340. DOI: 10.1186/s12931-024-02938-4.
24. Buchvald F., Bisgaard H. FeNO measured at fixed exhalation flow rate during controlled tidal breathing in children from the age of 2 yr. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (3, Pt 1): 699–704. DOI: 10.1164/ajrccm.163.3.2004233.
25. Ghdifan S., Verin E., Couderc L. et al. Exhaled nitric oxide fractions are well correlated with clinical control in recurrent infantile wheeze treated with inhaled corticosteroids. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010; 21 (7): 1015–1020. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01076.x.
26. van der Heijden H.H., Brouwer M.L., Hoekstra F. et al. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1–5 years using off-line tidal breathing. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49 (3): 291–295. DOI: 10.1002/ppul.22796.
27. van Mastrigt E., Gabriele C., de Jongste J.C. Exhaled nitric oxide in infants – what is a nice test like FeNO doing in a place like this? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28 (3): 264–271. DOI: 10.1055/s-2007-981647.
28. Moeller A., Diefenbacher C., Lehmann A. et al. Exhaled nitric oxide distinguishes between subgroups of preschool children with respiratory symptoms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (3): 705–709. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.11.008.
29. Caudri D., Wijga A.H., Hoekstra M.O. et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax.* 2010; 65 (9): 801–807. DOI: 10.1136/thx.2009.126912.
30. Singer F., Luchsinger I., Inci D. et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy.* 2013; 68 (4): 531–538. DOI: 10.1111/all.12127.
31. Yang Q., Cai C., Xu Q. et al. Can the Chinese study on the normal range of FeNO in children evaluate standardized asthma treatment efficacy in 6- to 12-year-old children? *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1189496. DOI: 10.3389/fped.2023.1189496.
32. Escamilla-Gil J.M., Fernandez-Nieto M., Acevedo N. Understanding the cellular sources of the fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and its role as a biomarker of type 2 inflammation in asthma. *Biomed. Res. Int.* 2022; 2022: 5753524. DOI: 10.1155/2022/5753524.

Поступила: 27.06.24

Принята к печати: 28.03.25

Received: June 27, 2024

Accepted for publication: March 28, 2025

#### Информация об авторах / Authors Information

**Мокроносова Марина Адольфовна** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (916) 195-59-86; e-mail: mmokronosova@mail.ru (SPIN-код: 9147-7938; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2123-8440>)

**Marina A. Mokronosova**, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Allergy Diagnostics, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (916) 195-59-86; e-mail: mmokronosova@mail.ru (SPIN-code: 9147-7938; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2123-8440>)

**Конищева Анна Юрьевна** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 917-86-51; e-mail: ankon81@list.ru (SPIN-код: 4489-3655; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3623-4293>)

**Anna Yu. Konishcheva**, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Allergy Diagnostics, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 917-86-51; e-mail: ankon81@list.ru (SPIN-code: 4489-3655; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3623-4293>)

**Мазурина Светлана Александровна** – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 917-20-26; e-mail: S.Mazurina@gmail.com (SPIN-код: 7011-3524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4692-9897>)

**Svetlana A. Mazurina**, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Allergy Diagnostics, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 917-20-26; e-mail: S.Mazurina@gmail.com (SPIN-code: 7011-3524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4692-9897>)

**Желтикова Татьяна Михайловна** – д. б. н., профессор, заведующая лабораторией аллергодиагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (916) 195-59-86; e-mail: t-zheltikova@yandex.ru (SPIN-код: 2666-6960; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5394-7132>)

**Tatyana M. Zheltikova**, Doctor of Biology, Professor, Head of Laboratory of Allergy Diagnostics, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (916) 195-59-86; e-mail: t-zheltikova@yandex.ru (SPIN-code: 2666-6960; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5394-7132>)

**Участие авторов**

**Мокроносова М.А.** — идея написания статьи, сбор материала, постановка задачи, написание и редактирование текста

**Конищева А.Ю.** — написание и редактирование текста, перевод

**Мазурина С.А.** — обработка материала, описание результатов, редактирование текста

**Желтикова Т.М.** — обработка материала, описание результатов, написание и редактирование текста

Все авторы внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

**Authors Contribution**

**Mokronosova M.A.** — idea of the article, collecting the material, formulation of the problem, writing the text, editing the article

**Konishcheva A.Yu.** — writing and editing the text, translation

**Mazurina S.A.** — processing the material, description of the results, editing the article

**Zheltikova T.M.** — processing the material, description of the results, writing and editing the text

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.