

УДК 616.2-053.2

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФРАКЦИОННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ КАК ИНСТРУМЕНТА ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

*С. Э. Цыпленкова, Ю. Л. Мизерницкий**

*Научно-исследовательский клинический институт педиатрии Российского
научно-исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова,
г. Москва, Россия*

CLINICAL SIGNIFICANCE OF EXPIRED AIR NITRIC OXIDE FRACTIONAL DETERMINATION AS INSTRUMENT OF DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC EFFICIENCY ASSESSMENT OF PEDIATRIC CHRONIC RESPIRATORY DISEASES

*S. E. Tsyplenkova, Yu. L. Mizernitsky**

*Scientific-Research Clinical Institute of Pediatrics of Russian Scientific-Research University
of Medicine named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation*

Цель. Проанализировать новые возможности фракционного определения оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Материалы и методы. Обследовано 120 детей в возрасте от 2 до 18 лет с бронхиальной астмой, первичной цилиарной дискинезией и другими заболеваниями. Для фракционного определения оксида азота в выдыхаемом воздухе использовали прибор ANALYZER CLD88 (ECO MEDICS®, Швейцария). Оценка результатов альвеолярного теста (последовательное трехкратное определение Fe_{NO} при скорости выдоха 30, 100 и 300 л/мин) проводилась по нескольким параметрам: Ca_{NO} (концентрация NO в альвеолах); Ca_{wNO} (концентрация NO в тканях верхних дыхательных путей); Da_{wNO} (скорость диффузии NO); Ja_{wNO} (поток NO из тканей верхних дыхательных путей); Fe_{NO50} (экстраполированное Fe_{NO} значение при скорости выдоха 50 мл/с).

Результаты. Уровень Ca_{wNO} умеренно коррелировал ($r=0,58$) с уровнем назального оксида азота и находился в диапазоне от 5,7 ppb (у пациента с первичной цилиарной дискинезией) до 473,5 ppb (у ребенка с тяжелой бронхиальной астмой в сочетании с обострением аллергического ринита). Более высокая степень корреляции была выявлена между Ja_{wNO} (166,648815,8 pl/s) и уровнем Fe_{NO} и Fe_{NO50} ($r=0,82$ и $r=0,78$ соответственно).

Выводы. Показано дифференциально-диагностическое значение определяемых показателей при бронхиальной астме, первичной цилиарной дискинезии.

© Цыпленкова С. Э., Мизерницкий Ю. Л., 2014

e-mail: yulmiz@mail.ru

тел. 8 916 145 32 82

[Цыпленкова С. Э. – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хронических воспалительных и аллергических болезней легких; Мизерницкий Ю. Л. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких].

Ключевые слова. Дети, фракционное определение выдыхаемого оксида азота, бронхиальная астма, первичная цилиарная дискинезия, функциональная диагностика.

Aim. To analyze new possibilities of fractional determination of the expired air nitric oxide.

Materials and methods. 120 children aged 2–18, ill with bronchial asthma, primary ciliary dyskinesia (PCD) and other diseases were examined. To carry out fractional determination of the expired air nitric oxide, Analyzer CLD88 (ECO MEDICS®, Switzerland) was used. Estimation of the results of alveolar test (subsequent thrice-repeated determination of Fe_{NO} with the expiratory rate of 30, 100 and 300 l/min) was performed by the following parameters: Ca_{NO} (alveolar NO concentration); Caw_{NO} (NO concentration in the upper airway tissues); Daw_{NO} (NO diffusion rate); Jaw_{NO} (NO flow from the upper airway tissues); Fe_{NO50} (extrapolated Fe_{NO} value with the expiratory rate of 50 ml/s).

Results. Caw_{NO} level moderately correlated ($r=0,58$) with the nasal nitric oxide level and ranged from 5,7 ppb (in PCD patients) to 473,5 ppb (in a child with severe BA associated with exacerbated allergic rhinitis). Higher correlation degree was revealed between Jaw_{NO} level (166,6±8815,8 pl/s) and Fe_{NO} and Fe_{NO50} level ($r=0,82$ and $r=0,78$, respectively).

Conclusion. Differentially diagnostic significance of the determined indices in bronchial asthma and primary ciliary dyskinesia was shown.

Key words. Children, expired air nitric oxide fractional determination, bronchial asthma, primary ciliary dyskinesia, functional diagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

Оксид азота выдыхаемого воздуха (Fe_{NO}) является одним из маркеров аллергического воспаления дыхательных путей. Возможности неинвазивного определения этого метаболита у пациентов любого возраста все более совершенствуются, расширяя не только представления о характере патологических изменений дыхательных путей, но и уточняя топику их поражения.

На основании многочисленных исследований в настоящее время выявлены общие закономерности изменения уровня Fe_{NO} при различных патологических состояниях бронхолегочной системы. Доказано, что выдыхаемый оксид азота, продуцируемый в дыхательных путях активными воспалительными клетками – эозинофилами, нейтрофилами, макрофагами [1, 2, 13], является одним из маркеров аллергического воспаления дыхательных путей и позволяет дифференцировать характер поражения и оценить эффект назначаемой для предупреждения обострений терапии. Преимуществами методики определения уровня Fe_{NO} являются неинвазивность, быстрота исполнения, безопасность, высо-

кие воспроизводимость и специфичность, а также отсутствие возрастных ограничений, что позволяет рекомендовать его для широкого внедрения в клиническую практику [2, 5–10].

Цель работы – выявить клиническое значение фракционного определения оксида азота в выдыхаемом воздухе как инструмента диагностики и оценить эффективность лечения хронических заболеваний органов дыхания у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения уровня Fe_{NO} чаще всего используются высокоточные хемиллюминесцентные газоанализаторы (к примеру, NOA 280i® (Sievers, USA)). За единицу измерения уровня Fe_{NO} принят 1 ppb (1 частица газа на 10^9 частиц выдыхаемой воздушной смеси) [11]. В последнее время все большее распространение приобрели электрохимические газоанализаторы; единственным представителем таких приборов, официально зарегистрированным в России, на сегодняшний день является портативный газоанализатор NObreath® (Bedfont, England).

С 2008 г. метод определения уровня Fe_{NO} внедрен в работу отделения пульмонологии МНИИ педиатрии и детской хирургии (ныне – НИКИ педиатрии). В общей сложности обследовано более 6000 детей в возрасте от 5 до 18 лет с различными хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, из них 88% – с аллергическими заболеваниями (бронхиальной астмой (БА), аллергическим бронхитом и гиперчувствительным пневмонитом) и 12% – с неаллергическими заболеваниями бронхолегочной системы (пороками развития бронхолегочной системы, первичной цилиарной дискинезией и муковисцидозом).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе здоровых детей уровень Fe_{NO} составил $14,8 \pm 1,4$ ppb ($9,2 \div 21,4$ ppb). У 90% обследованных детей с бронхиальной астмой уровень Fe_{NO} превышал 20 ppb как в период обострения, так и в ремиссию заболевания, находясь в прямой зависимости от периода активности и степени тяжести заболевания. Выявлена прямая корреляция между уровнем Fe_{NO} и отдельными показателями тяжести течения БА у детей (преимущественно с частотой обострений заболевания ($r=0,49$; $p<0,05$), длительностью ремиссии ($r=-0,43$; $p<0,05$)) и лабораторными показателями, отражающими выраженность аллергического воспаления дыхательных путей (уровнем эозинофилии: $r=0,78$; $p<0,05$; содержанием ИЛ-4: $r=0,78$; $p<0,05$, общего IgE: $r=0,47$; $p<0,05$), что подтвердило важную роль определения уровня Fe_{NO} в объективизации оценки степени тяжести БА у детей [5, 8]. Мы сопоставили динамическое мониторирование уровня Fe_{NO} у детей с БА с разными схемами лечения. На фоне индивидуальной коррекции базисной терапии ИГКС под контролем уровня Fe_{NO} у 37% пациентов удалось в динамике достичь достоверно лучшего контроля над

течением БА и в более короткие сроки. Согласно полученным данным, мониторинг уровня Fe_{NO} при БА у детей позволяет индивидуально оценить степень активности заболевания, объем и длительность проведения противовоспалительной терапии.

С использованием методики определения уровня Fe_{NO} были получены два патента на изобретение [3]: первый из них (патент №200713583415 (039180)) касается способа прогнозирования тяжести течения и эффективности базисной терапии при БА у детей путем мониторирования уровня Fe_{NO} ; второй (№200713078314 (033541)) содержит способ прогнозирования обострения бронхиальной астмы у детей на фоне присоединения острой респираторной инфекции (ОРИ) путем мониторирования уровня Fe_{NO} .

Измерение уровня Fe_{NO} оказалось весьма полезным для дифференциации хронических аллергических и неаллергических заболеваний дыхательных путей. Так, в ходе исследования повышенный уровень Fe_{NO} был выявлен не только у пациентов с БА, но и у детей с обострением аллергического бронхита и гиперчувствительного пневмонита хронического течения. В периоде ремиссии данных заболеваний на фоне адекватно подобранной противовоспалительной терапии уровень Fe_{NO} снижался до нормальных значений. Оценка уровня Fe_{NO} при этих заболеваниях у детей использовалась в совокупности со стандартными методами исследований для уточнения диагноза и контроля эффективности противовоспалительной терапии. У детей с пороками развития бронхолегочной системы уровень Fe_{NO} был сопоставим с таковым у здоровых и не зависел от степени активности основного заболевания и объема получаемой терапии [5]. В то же время у детей с муковисцидозом и первичной цилиарной дискинезией отмечалось значительное снижение уровня Fe_{NO} , что может быть использовано в комплексной диагностике этих заболеваний [5, 10, 13, 15].

Таким образом, измерение уровня Fe_{NO} оказалось высокоинформативным для своевременной диагностики, оценки эффективности базисной терапии и степени комплайенса при бронхиальной астме, а также для дифференциации хронических заболеваний легких аллергической и неаллергической природы и в комплексной диагностике первичной цилиарной дискинезии и муковисцидоза.

Сходные результаты были получены с помощью портативного NO-анализатора NObreath® (Bedfont, England) при обследовании 150 пациентов с БА различной степени тяжести в возрасте от 6 до 17 лет, что позволило рекомендовать данный прибор для проведения скрининговых исследований с целью выявления пациентов с существенным увеличением уровня Fe_{NO} [3].

Следует отметить, что данный способ неинвазивного мониторинга воспаления дыхательных путей у пациентов с БА находит все большее распространение в мире (сейчас он успешно используется уже в 15 странах, входит в стандарты ERS/ATS), в том числе – в качестве инструмента для индивидуальной оптимизации базисной терапии данного заболевания [11, 12].

Новые возможности мониторинга уровня Fe_{NO} предоставляет прибор ANALYZER CLD88 (ECO MEDICS®, Швейцария), апробированный в нашем отделении; с его помощью обследовано 120 детей в возрасте от 2 до 18 лет. Из них было 99 пациентов с БА различной степени тяжести: 43 ребенка с тяжелой БА (из них 8 – в периоде обострения заболевания, остальные – в ремиссии), 33 – со среднетяжелой БА (10 – в периоде обострения, остальные – в ремиссии), 23 – с легкой БА. Обследовано также 12 детей с первичной цилиарной дискинезией (ПЦД), 3 – с гиперчувствительным пневмонитом хронического течения (ПП), 1 – с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА), 3 – с хроническим бронхитом (ХБ), 2 – с ал-

лергическим бронхитом (АБ). В возрасте от 2 до 7 лет – 14% (17 человек), 7–12 лет – 37% (44), старше 12 лет – 49% (59). В целом было проведено 294 теста по определению Fe_{NO} : 112 одиночных дыхательных тестов, 60 комплексных дыхательных тестов, 45 – альвеолярных, 77 – назальных.

По результатам одиночного дыхательного теста у 80 обследованных пациентов старше 5 лет (все – с БА) имелось значимое увеличение Fe_{NO} (свыше 30 ppb), что свидетельствовало об активности атопического воспаления дыхательных путей. В большинстве случаев при детальном анализе анамнеза и оценке техники ингаляций удавалось выяснить и устранить причины увеличения Fe_{NO} (низкий комплайнс, технические ошибки при ингаляции, несоблюдение режима элиминации причинно-значимых аллергенов), что было подтверждено нормализацией исследованного показателя в динамике наблюдения.

Однако у некоторых пациентов высокий Fe_{NO} был неожиданной находкой. Так, 13 человек с увеличенным Fe_{NO} (41,7÷168,7 ppb) имели лишь симптомы легкой интермиттирующей БА и вследствие этого не получали базисной противовоспалительной терапии. У 4 детей с БА, лечившихся на постоянной основе кромонами (интал, тайлед), уровень Fe_{NO} был увеличен в пределах 59,3÷185,1 ppb при хорошем самочувствии и отсутствии отклонений на спирограмме. Однако при проведении теста с дозированной физической нагрузкой все они демонстрировали симптомы бронхиальной гиперреактивности. В то же время у 19 детей с тяжелой БА, получавших комбинированные ИГКС в высоких дозах, имелись симптомы частично контролируемого течения заболевания и сохранялся повышенный уровень Fe_{NO} (33,5÷110,1 ppb), что свидетельствовало о недостаточном объеме базисной противовоспалительной терапии. Более того, двое пациентов с тяжелой БА, получавших пятую

ступень терапии (комбинированные ИГКС в высоких дозах + анти-IgE-терапию омализумабом), также демонстрировали высокий уровень Fe_{NO} (89,4 ppb и 60,7 ppb соответственно) при сохранении признаков нестабильного состояния, что, по-видимому, указывало на иные патогенетические механизмы, поддерживавшие столь высокий уровень аллергического воспаления дыхательных путей.

При сопоставлении результатов одиночного теста (средний уровень Fe_{NO} составил 113,3 ppb (27,1÷185,1 ppb при норме 10÷20 ppb)) и комплексного дыхательного теста (спокойное дыхание через маску в течение 1 мин) (средний уровень Fe_{NO} – 36,7 ppb (9,1÷100,5 ppb при норме 2÷8 ppb)) у 34 пациентов со значительным увеличением Fe_{NO} была получена достоверная прямая корреляция значений ($r=0,69$). Это свидетельствует о возможности успешного использования комплексного дыхательного теста для оценки уровня аллергического воспаления дыхательных путей, в том числе у пациентов младших возрастных групп (в нашем исследовании успешно участвовали дети от 2 лет).

Оценка результатов альвеолярного теста (последовательное трехкратное определение Fe_{NO} при скорости выдоха 30, 100 и 300 л/мин) проводилась по нескольким параметрам: Ca_{NO} (концентрация NO в альвеолах); Ca_{wNO} (концентрация NO в тканях верхних дыхательных путей); Daw_{NO} (скорость диффузии NO); Jaw_{NO} (поток NO из тканей верхних дыхательных путей); Fe_{NO50} (экстраполированное Fe_{NO} значение при скорости выдоха 50 мл/с).

Диапазон значений Ca_{NO} составил 0,4÷12 ppb ($n=45$), причем достоверной корреляции между Fe_{NO} и Ca_{NO} выявлено не было. Считается, что Ca_{NO} отражает выраженность альвеолярной дисфункции и наиболее высок при стероидзависимой тяжелой БА; однако нормативных значений для этого теста пока не опубликовано [11, 12]. По нашим данным, наиболее высокий уровень

Ca_{NO} был у пациентов с легкой БА, получавших кромоны (11 ppb и 12 ppb); умеренно увеличенный уровень Ca_{NO} зафиксирован у двух пациентов с частично контролируемой тяжелой БА (5,4 и 5,8 ppb), чуть меньший – у больных с ремиссией тяжелой и среднетяжелой БА (4,1÷4,4 ppb; $n=5$) и у больных с легкой БА (3÷3,9 ppb; $n=5$). У остальных обследованных пациентов ($n=31$), в том числе с ГП, БА различной степени тяжести, ПЦД, уровень Ca_{NO} не превышал 3,0 ppb (0,2÷2,8 ppb) и не зависел от объема получаемой терапии.

Уровень Ca_{wNO} умеренно коррелировал ($r=0,58$) с уровнем назального оксида азота и находился в диапазоне от 5,7 ppb (у пациента с ПЦД) до 473,5 ppb (у ребенка с тяжелой БА в сочетании с обострением аллергического ринита). Более высокая степень корреляции была выявлена между Jaw_{NO} (166,6÷8815,8 pl/s) и уровнем Fe_{NO} и Fe_{NO50} ($r=0,82$ и $r=0,78$ соответственно).

При изучении показателей Daw_{NO} обнаружена обратная корреляция ($r=-0,73$) с уровнем Ca_{NO} (2,3÷78,8 ml/s), а уровень Fe_{NO50} (3,3÷144,5 ppb) высоко коррелировал с результатами одиночного дыхательного теста ($r=0,89$).

Уровень назального оксида азота выходил за рамки нормальных значений лишь у 12 пациентов с БА (1018,3÷1485,2 ppb при норме 100÷1000 ppb), несмотря на то что жалобы на симптомы аллергического ринита предъявляли 85% обследованных с БА, в том числе получавших топические интраназальные стероиды. Резко сниженным оказался уровень назального оксида азота у пациентов с ПЦД: в среднем он составлял 31,3 ppb (7,7÷47,4 ppb; $n=12$). Следует отметить, что он напрямую коррелировал с показателями Fe_{NO} ($r=0,78$; 2,9÷6,6 ppb) и результатами комплексного дыхательного теста ($r=0,68$; 0,4÷1,3 ppb) у этих пациентов.

Кроме того, среди пациентов с низким уровнем Fe_{NO} (1,8÷7,8 ppb) по результатам

одиночного теста, помимо 12 детей с подтвержденным диагнозом ПЦД, было 11 пациентов с БА различной степени тяжести (4 – с тяжелой БА, 3 – со среднетяжелой БА, 3 – с легкой БА) и 4 ребенка с хроническим бронхитом. Однако лишь у детей с ПЦД, помимо значимо низкого уровня Fe_{NO} , регистрировались крайне низкие значения назального оксида азота, что может быть использовано в целях дифференциальной диагностики [15].

Выводы

Таким образом, неинвазивное определение различных фракций выдыхаемого оксида азота у детей расширяет возможности своевременной диагностики первичной цилиарной дискинезии и бронхиальной астмы, оценки эффективности базисной терапии и степени комплайенса при бронхиальной астме, а также дифференциации хронических заболеваний легких аллергической и неаллергической природы.

Библиографический список

1. Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика: национальная программа. 4-е изд., испр. и доп. М. 2012; 182.
2. Вознесенский Н.А. Выдыхаемый оксид азота: биомаркер бронхиальной астмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук М. 2000; 28.
3. Мизерницкий Ю.Л., Цытленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. М.: Медпрактика-М 2012; 121–142.
4. Фурман Е.Г., Корюкина И.П. Бронхиальная астма у детей: маркеры воспаления и состояние функции внешнего дыхания. Пермь: Пресстайм 2010; 183.
5. Цытленкова С.Э. Клиническое значение определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе при бронхиальной астме у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2007; 26.
6. Цытленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Клиническое значение определения оксида азота в выдыхаемом воздухе при заболеваниях легких у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2005; 50 (6): 16–21.
7. Цытленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Оксид азота в выдыхаемом воздухе: клинико-функциональные параллели при бронхиальной астме у детей. Аллергология 2006; 2: 48–53.
8. Цытленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе как биологический маркер аллергического воспаления дыхательных путей у детей. Пульмонология 2007; 4: 69–78.
9. Харитонов С.А., Барнс П.Дж., Чучалин А.Г. Окись азота (NO) в выдыхаемом воздухе: новый тест в пульмонологии. Пульмонология 1997; 7: 7–13.
10. Alving K, Baraldi E, Barnes P.J. [et al.] NO in clinical practice. (Team: NO monitoring in children). *Aerocrine* 2003; 1: 1–52.
11. ATS/ERS Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2005; 171 (8): 912–930.
12. Dweik R.A., Boggs P.B., Ersurum S.C. [et al.] An official ats clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (Fe_{NO}) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2011; 184 (5): 602–615.
13. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled biomarkers. *Chest* 2006; 130: 1541–1546.
14. Taylor D.R. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2006; 117 (2): 259–262.
15. 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.

Материал поступил в редакцию 20.01.2014