

Agnieszka Kowalczyk, Aneta Krogulska

ANALIZA PRZYDATNOŚCI POMIARÓW TLENKU AZOTU W POWIETRZU WYDYCHANYM W DIAGNOSTYCE ORAZ LECZENIU ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA I ASTMY U DZIECI I MŁODZIEŻY

USEFULNESS OF MEASUREMENT OF NITRIC OXIDE IN EXHALED AIR IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS AND ASTHMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

Streszczenie

Tlenek azotu, powstający przy udziale enzymów z grupy syntaz tlenku azotu, spełnia w organizmie człowieka szereg istotnych funkcji, ale produkowany w nadmiarze wykazuje działanie prozapalne. Pomiar stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym znajduje zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu nasilenia stanu zapalnego dróg oddechowych o podłożu eozynofilowym, nie powinny być jednak wykorzystywane jako samodzielny parametr w diagnozowaniu astmy lub monitorowaniu jej leczenia. Ocena stężeń tlenku azotu w powietrzu wydychanym znajduje również zastosowanie w ustalaniu patogenezы objawów u pacjentów z nieżytem nosa. Jest także pomocna w wykrywaniu i monitorowaniu współistniejącego eozynofilowego stanu zapalnego w dolnych drogach oddechowych u tych chorych. Wartości tlenku azotu w powietrzu wydychanym mogą być nieprawidłowe (zarówno obniżone, jak i podwyższone) w innych chorobach przewlekłych takich jak: mukowiscydoza, pierwotna dyskineza rzęsek oraz nieswoiste zapalenia jelit. Na wartości pomiaru wpływają liczne czynniki, takie jak: atopia, polimorfizmy genów syntaz tlenku azotu i parametry przemiany lipidowej organizmu. Oprócz pomiarów tlenku azotu w powietrzu wydychanym przydatne są także pomiary nosowego tlenku azotu, które znalazły zastosowanie w ocenie występowania oraz nasilenia zapalenia eozynofilowego w górnych drogach oddechowych.

Słowa kluczowe: tlenek azotu, FeNO, NOS, astma, alergiczny nieżyt nosa, nNO

Abstract

Nitric oxide is produced by enzymes called nitric oxide synthases. It fulfills many important functions in the human body, but produced in excess amount has a proinflammatory activity. Fractional exhaled nitric oxide measurements are used in the diagnosis and monitoring of eosinophilic inflammation in the lower airways, but should not be used as an independent parameter to make a diagnosis of asthma or for the monitoring of asthma treatment. Evaluation of fractional exhaled nitric oxide concentrations is also used to determine the pathogenesis of symptoms in patients with rhinitis. In addition, they are helpful in detecting and monitoring eosinophilic inflammation in the lower respiratory tract that coexists with inflammation in the upper airways. Fractional exhaled nitric oxide concentrations may be abnormal (lowered or elevated) in other chronic diseases, such as cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia and inflammatory bowel diseases. Many factors, e.g. atopy, genetic polymorphisms of NOS, and the lipid profile affect the fractional exhaled nitric oxide measurement. Nasal nitric oxide measurement is useful in assessing the prevalence and severity of eosinophilic inflammation in the upper respiratory tract.

Key words: nitric oxide, FeNO, NOS, asthma, allergic rhinitis, nNO

ZNACZENIE TLENKU AZOTU W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Tlenek azotu (NO – nitric oxide) jest produkowany w organizmie człowieka z L-argininy w reakcji katalizowanej przez enzymy z grupy syntaz tlenku azotu (NOS – nitric oxide synthase). Gaz ten pełni szereg fizjologicznych funkcji, m.in. działa relaksująco na mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych, hamuje agregację płytek krwi, bierze udział w przewodnictwie nerwowym oraz procesach immunologicznych [1, 2]. Niewielkie ilości NO, niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu są wytwarzane przez dwie konstytutywne izoformy enzymu – neuronalną (nNOS – neuronal nitric oxide synthase, NOS I) oraz śródbłonkową (eNOS – endothelial nitric oxide synthase, NOS III) [3, 4]. Ekspresję trzeciej izoformy NOS – indukowalnej (iNOS – inducible nitric oxide synthase, NOS II) wykazano m.in. na komórkach nacieku zapalnego. Kontakt z alergenem, na który pacjent jest uczulony, zapoczątkowuje reakcję alergiczną i wydzielanie cytokin prozapalnych (IL-1, IFN gamma, TNF alfa) pobudzających ekspresję iNOS. Prowadzi to do długotrwałego wydzielania dużych ilości NO [5, 6]. Na komórkach nabłonka oskrzeli stwierdzono obecność wszystkich trzech izoform NOS [3]. W błonie śluzowej nosa u osób zdrowych wykazano ekspresję form konstytutywnych syntazy, natomiast w śluzówce zatok przynosowych głównie izoformy iNOS [4]. Tlenek azotu w niewielkich stężeniach wywiera pozytywny wpływ na funkcjonowanie układu oddechowego, m.in. wykazuje działanie relaksujące na mięśniówkę gładką ścian oskrzeli [7-9]. Z kolei duże ilości NO działają prozapalnie i sprzyjają rozwojowi nadreaktywności oskrzeli [1, 8, 10]. W górnych drogach oddechowych NO wpływa na ruchomość rzęsek błony śluzowej i pomaga w prawidłowym oczyszczaniu zatok [11].

POMIARY FeNO U PACJENTÓW Z ASTMĄ

FeNO w diagnostyce astmy

ATS (Amerykańskie Towarzystwo Klatki Piersiowej) zaleca wykonywanie pomiarów stężenia NO w powietrzu wydechowym (*fractional exhaled nitric oxide* – FeNO) celem:

- diagnostyki stanów zapalnych dróg oddechowych o podłożu eozynofilowym,
- oceny prawdopodobieństwa odpowiedzi na sterydoterapię w grupie pacjentów z przewlekłymi objawami ze strony układu oddechowego, jeśli podejrzewamy że dolegliwości mają podłoże zapalne,
- monitorowaniu nasilenia stanu zapalnego w drogach oddechowych u pacjentów chorujących na astmę.

Należy podkreślić, że pomiary FeNO jako samodzielny parametr nie powinny być stosowane w diagnostyce astmy, w której podstawowe znaczenie mają kryteria kliniczne [12]. Najnowsze wytyczne GINA 2017 również wskazują, że wartości FeNO nie są użyteczne do potwierdzenia ani wykluczenia w toku diagnostyki astmy [13]. ATS zwraca jednak uwagę na przydatność pomiarów FeNO jako obiektywnego dowodu na obecność zapalenia eozyno-

filowego w drogach oddechowych w trakcie diagnostyki astmy. Należy przy tym pamiętać, że w przypadku stanu zapalnego o podłożu nieeozynofilowym wartości FeNO są zazwyczaj prawidłowe [12]. Wykazano, że w grupie dzieci do 4r.ż, wysokie wartości FeNO wraz z występowaniem nawracającego kaszlu i świstów, niezwiązanych z infekcją, mogą poprzedzać diagnozę astmy w wieku szkolnym [14]. Interpretację wartości FeNO opartą na zaleceniach ATS oraz najnowszych wynikach badań klinicznych przedstawia Tabela I [15]. Zatem obecnie pomiary FeNO są jedną ze składowych procesów diagnostycznego u pacjentów z objawami chorobowymi dotyczącymi dolnych dróg oddechowych i mogą wskazywać na istnienie stanu zapalnego o podłożu eozynofilowym. Należy podkreślić, że niezmiernie ważne jest by interpretować wyniki badania FeNO w ścisłej korelacji z obrazem klinicznym.

FeNO w leczeniu astmy

Reakcja alergiczna w przebiegu astmy jest mediowana przez komórki tuczne i limfocyty Th2. Wydzielane w jej trakcie cytokiny, w tym interleukiny IL-4 i IL-13, mają zdolność pobudzania ekspresji iNOS [16]. Sterydy oraz antagoniści receptora leukotrienowego (LTRA – Leukotrine receptor antagonists) hamując uwalnianie obu tych interleukin, powodują spadek wytwarzania NO w drogach oddechowych, a co za tym idzie obniżenie wartości FeNO [17]. Hanania i wsp. sugerują, że pomiary FeNO mogą być przydatne w przewidywaniu odpowiedzi na omalizumab. Wyższe wartości FeNO u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą, prognozują lepszą odpowiedź na leczenie omalizumabem niż w przypadku pacjentów z niskimi stężeniami FeNO przed włączeniem leku [18]. By dokładniej określić rolę FeNO podczas tej terapii niezbędne są jednak dalsze badania. Neelamegan i wsp. sugerują, że pomiary FeNO mogą być przydatne do monitorowania stanu zapalnego w drogach oddechowych u pacjentów chorujących na astmę, natomiast nie pozwalają na ocenę stopnia jej ciężkości i prognozowania odpowiedzi na sterydoterapię (beklometazon) [19].

Wg wytycznych ATS za znaczący z punktu widzenia klinicznego uważa się wzrost wartości FeNO u danego pacjenta pomiędzy kolejnymi pomiarami o:

- więcej niż 20% dla wartości początkowych >50 ppb lub
- więcej niż 10 ppb w przypadku wartości początkowych <50 ppb.

Z kolei za znaczącą odpowiedź na leczenie sterydami uważa się zmniejszenie wartości kontrolnego FeNO o:

- co najmniej 20% gdy wartości wynosiły >50 ppb lub
- więcej niż 10 ppb dla wartości <50 ppb.

Najnowsze wytyczne GINA 2017 nie rekomendują monitorowania leczenia astmy na podstawie oceny stężenia FeNO. Korelację pomiędzy wartościami FeNO i krótkotrwałą, dobrą odpowiedzią na sterydoterapię zaobserwowano jedynie w przypadku osób dorosłych z wartościami FeNO >50 ppb. Trudno przewidzieć jakie byłyby skutki nie zastosowania sterydów u pacjentów z niskimi wartościami FeNO, stąd w świetle obecnych badań niskie wartości FeNO nie powinny być czynnikiem

Tabela I. Interpretacja pomiarów FeNO u pacjentów z podejrzeniem lub zdiagnozowaną astmą [15].
 Table I. Interpretation of FeNO values in the management of patients with suspected or diagnosed asthma [15].

Interpretacja wyniku FeNO Interpretation of FeNO values		
Stężenia FeNO (ppb) FeNO concentrations (ppb)		
	Podwyższone Elevated	Wysokie High
Dorośli Adults	20/25-50	>50
Dzieci Children	15/20-35	>35
Stan zapalny Th2-zależny Th2-mediated inflammation	Prawdopodobny Likely	Znaczący Significant
Postępowanie z pacjentem z podejrzeniem astmy ¹⁾ Managing of the patient with suspected asthma ¹⁾		
Znaczenie w diagnostyce astmy Importance in the diagnosis of asthma	Należy rozważyć inną niż astma przyczynę objawów Other than asthma cause of the symptoms should be considered	Diagnoza astmy jest prawdopodobna The diagnosis of asthma is likely
Znaczenie w podejmowaniu decyzji terapeutycznej Importance in making a therapeutic decision	Odpowiedź na sterydoterapię wziewną mało prawdopodobna Response to inhaled corticosteroid therapy is unlikely	Odpowiedź na sterydoterapię wziewną prawdopodobna Response to inhaled corticosteroid therapy is likely

¹⁾ Obecne wytyczne ATS oraz GINA 2017 podkreślają, że zarówno rozpoznanie, jak i leczenie astmy nie może być oparte jedynie na wartościach FeNO. Pomiar FeNO mają charakter pomocniczy w opiece nad pacjentem z podejrzeniem i diagnozą astmy.
 The current ATS and GINA 2017 guidelines underline that both the diagnosis and treatment of asthma cannot be based solely on FeNO values. FeNO measurements have an auxiliary role in the care of the patient with suspected and diagnosed asthma.

Tabela I. Cd.
Table I. Cont.

Postępowanie w trakcie leczenia pacjenta z astmą ¹⁾ Managing of the patient during asthma treatment ²⁾			
Zalecenia dotyczące opieki nad pacjentem Patient care	Stan zapalny Th2-zależny jest pod kontrolą Th2-mediated inflammation is under control	<p>Sprawdź Check:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia, compliance to treatment recommendations, - technikę inhalacji, inhaler technique, - możliwe narażenie na alergeny na które pacjent jest uczulony possible exposure to allergens to which the patient is sensitized <p>Wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy, niezależnie od przebiegu klinicznego choroby Increased risk of asthma exacerbation, regardless of the clinical course of the disease</p>	<p>Sprawdź Check:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia, compliance to treatment recommendations, - technikę inhalacji, inhaler technique, - możliwe narażenie na alergeny na które pacjent jest uczulony possible exposure to allergens to which the patient is sensitized
Zalecenia dotyczące decyzji o zmianie leczenia Making decision about changing the asthma treatment	Jeżeli astma jest kontrolowana przez ostatnie 3-6 mc-y, rozważ zmniejszenie intensywności leczenia przeciwzapalnego If asthma is controlled over the last 3-6 months, consider reducing the intensity of anti-inflammatory therapy	<p>Jeżeli wystąpiły zaostrzenia astmy, zintensyfikuj leczenie przeciwzapalne If asthma exacerbations observed, intensify anti-inflammatory therapy</p>	<p>Zintensyfikuj leczenie przeciwzapalne, szczególnie jeśli współwystępuje eozynofilia krwi lub rozważ zastosowanie drobnocząsteczkowych sterydów wziewnych Intensify anti-inflammatory therapy, especially if blood eosinophilia is present or consider the use of small molecule inhaled steroids</p> <p>Wynik może sugerować astmę sterydooporną i potrzebę włączenia systemowego leczenia przeciwzapalnego The result may suggest steroid-resistant asthma and the necessity to include systemic anti-inflammatory therapy of asthma</p>
*zależnie od wieku, wzrostu i płci depending on age, height and sex			

¹⁾ Obecne wytyczne ATS oraz GINA 2017 podkreślają, że zarówno rozpoznanie, jak i leczenie astmy nie może być oparte jedynie na wartościach FeNO. Pomiary FeNO mają charakter pomocniczy w opiece nad pacjentem z podejrzeniem i diagnozą astmy.
The current ATS and GINA 2017 guidelines underline that both the diagnosis and treatment of asthma cannot be based solely on FeNO values. FeNO measurements have an auxiliary role in the care of the patient with suspected and diagnosed asthma.

decydującym o niezastosowaniu sterydoterapii u pacjentów chorujących na astmę [12, 13]. Warto ponadto zauważyć, że wysokie wartości FeNO u dorosłych chorujących na astmę alergiczną zaliczono do niezależnych czynników ryzyka zaostrzenia choroby [20].

Podsumowując, pomiary FeNO znajdują zastosowanie w monitorowaniu nasilenia stanu zapalnego w dolnych drogach oddechowych u pacjentów z astmą w trakcie jej leczenia. Jednak leczenie astmy nie powinno być rozpoczynane i prowadzone jedynie na podstawie wartości FeNO. Dalszych badań wymaga wpływ innych grup leków stosowanych u chorych na astmę, w tym omalizumabu, na mierzone wartości FeNO.

POMIARY FeNO U PACJENTÓW Z ALERGICZNYM NIEŻYTEM NOSA

W grupie dzieci chorujących na alergiczny nieżyt nosa (ANN) obserwuje się wyższe wartości pomiarów FeNO zarówno z dolnych, jak i z górnych dróg oddechowych. Stężenie FeNO koreluje z wiekiem dziecka, wzrostem oraz wartością nosowego NO (nNO – nasal nitric oxide). Natomiast dyskusyjny jest związek FeNO z objawami ANN (katar, kichanie, świąd, zatkanie nosa). Liu i wsp. nie obserwowali związku pomiędzy wartościami FeNO i nNO a objawami nieżyty nosa [21]. Z kolei Lee i wsp. wykazali istotną statystycznie zależność stężenia FeNO z nasileniem wodnistego kataru oraz świądu nosa, a także z ogólnym nasileniem objawów ANN (mierzonym jako suma poszczególnych objawów) [22]. Ziętkowski i wsp. obserwowali wyższe stężenia FeNO u dorosłych z alergicznym sezonowym nieżytem nosa (ASNN) przed okresem pylenia w porównaniu z osobami zdrowymi. Kontakt z alergenami w okresie pylenia powodował znaczący statystycznie wzrost stężenia FeNO. Na tej podstawie autorzy sugerują, że pomiary FeNO u pacjentów z ASNN mogą być wykorzystywane do monitorowania nasilenia stanu zapalnego w dolnych drogach oddechowych, współwystępującego z ANN [23]. W grupie dzieci 3-7-letnich chorujących na ANN bez współistniejącej astmy mierzone stężenia FeNO są wyższe w porównaniu zarówno ze zdrową grupą kontrolną, pacjentami z atopią bez objawów nieżyty, jak i dziećmi cierpiącymi na nieżyt nosa nieatopowy. Autorzy sugerują możliwość wykorzystania FeNO jako markera diagnostycznego w kierunku ANN w przypadku występowania objawów nieżyty nosa w tej grupie wiekowej [24]. Z kolei Ciprandi i wsp. w grupie dorosłych chorujących na ANN, zaobserwowali związek podwyższonych wartości FeNO z dłuższym okresem występowania objawów i cięższym przebiegiem ANN oraz częstszym występowaniem nadrektywności oskrzeli. W dwuletniej obserwacji, średnio co czwarty pacjent ze stężeniem FeNO >50 ppb zachorował na astmę. Stąd można wnioskować, że wysokie stężenia FeNO (>50ppb) mierzone u pacjentów z ANN mogą być czynnikiem ryzyka rozwoju astmy w przyszłości [25].

Na podstawie wyników dotychczasowych badań sugeruje się, że pomiary FeNO znajdują zastosowanie w ocenie nasilenia procesu zapalnego w dolnych drogach oddechowych u pacjentów z ANN, co może pozwolić na wyselekcjonowanie chorych szczególnie podatnych na

zachorowanie na astmę w przyszłości. Dodatkowo mogą być przydatne w diagnostyce nieżyty nosa, wskazując na jego alergiczny charakter oraz wykazując związek z czasem trwania i przebiegiem ANN.

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA POMIARY FeNO

Choroby przewlekłe i infekcje dróg oddechowych

W interpretacji wyników FeNO należy uwzględnić możliwy udział czynników mających wpływ na pomiary FeNO. Obniżone wartości FeNO obserwuje się m.in. u pacjentów z pierwotną dyskinezą rzęsek oraz mukowiscydozą, co wynika ze zmniejszonej aktywności zarówno kontyntywnych, jak i indukowalnej izoformy NOS oraz zwiększonego katabolizmu NO. Dodatkowo zwiększona ilość wydzieliny w drogach oddechowych u tych chorych powoduje zaburzenie dyfuzji NO do światła oskrzeli i w rezultacie również obniża stężenie mierzonego FeNO [26-29]. Wpływ wirusowych infekcji układu oddechowego na wartości FeNO jest zależny od etiologii. W przypadku zakażeń rinowirusem obserwowano wzrost wartości FeNO prawdopodobnie w wyniku stymulacji przez wirusa ekspresji iNOS w nabłonku dróg oddechowych. Z kolei zakażenia o etiologii RSV oraz wirusem grypy powodowały obniżenie FeNO [30-33]. W przypadku dzieci urodzonych z bardzo małą masą urodzeniową, chorujących na dysplazję oskrzelowo-płucną wartości FeNO mierzone w wieku szkolnym są niższe w porównaniu z rówieśnikami [34]. Również atopia jest dodatkowym czynnikiem wpływającym na wartości FeNO. Wśród dzieci chorujących na astmę, najwyższe wartości FeNO obserwowano u pacjentów uczulonych na więcej niż jeden alergen, natomiast najniższe stężenia FeNO wykazano u chorych bez atopii. Podwyższone wartości FeNO wykazano zwłaszcza w przypadku uczulenia na alergeny tzw. całoroczne (roztocza kurzu domowego, pleśnie oraz sierść zwierząt). W tej grupie pacjentów stwierdzono także pozytywny związek między wysokimi wartościami FeNO a eozynofilią w krwi obwodowej. Równocześnie wykazano, że wśród dzieci bez astmy atopia nie ma wpływu na stężenia FeNO [35]. Podwyższone wartości FeNO obserwowano także u dzieci chorujących na nieswoiste zapalenia jelit (NZJ), niezależnie od nasilenia stanu zapalnego w jelitach [36]. Ikonomi E. i wsp. sugerują jednak, że pomiary FeNO nie są użyteczne zarówno w diagnostyce, jak i ocenie aktywności NZJ [37].

Czynniki środowiskowe i wysiłek oddechowy

Czynnikiem mającym wpływ na pomiary FeNO, jest nikotyna. Narażenie na dym tytoniowy obniża wartości FeNO, zależnie od ilości papierosów wypalanych dziennie [38]. Z kolei dieta bogata w związki azotu podwyższa FeNO nawet o 40-60%, ze szczytem 1-2 h po spożyciu [39]. Pomiar FeNO może być zaburzony przez same manewry oddechowe. Jeśli u pacjenta planuje się wykonanie zarówno badania FeNO, jak i spirometrii, pomiar wydechowego tlenku azotu powinien być wykonany, jako pierwszy, aby uniknąć fałszywego zaniżenia wyniku spowodowanego manewrami natężonego oddychania

[11]. Zaniżone stężenie NO w powietrzu wydychanym może być także spowodowane wysiłkiem fizycznym oraz skurczem oskrzeli [40]. Jedną z głównych zalet oznaczeń FeNO w porównaniu z badaniem spirometrycznym jest prostota wykonania, co ma szczególne znaczenie w grupie młodszych dzieci, które często nie potrafią wykonać poprawnych, powtarzalnych manewrów natężonego wydechu [41, 42].

Warianty genetyczne eNOS

Podwyższone wartości FeNO u chorych na astmę wiążą się głównie z nadekspresją iNOS, jednak badania wskazują, że także warianty genetyczne eNOS mogą mieć znaczenie w rozwoju astmy i wpływać na ilość NO produkowanego w drogach oddechowych. Lee i wsp. wykazali częstsze występowanie polimorfizmu genu eNOS (bb) u pacjentów z astmą w porównaniu ze zdrową grupą, bez korelacji z nasileniem choroby [43]. Bouzigon i wsp. zaobserwowali u pacjentów z astmą istotną zależność pomiędzy stężeniem FeNO a polimorfizmem pojedynczych nukleotydów (SNP - single nucleotide polymorphism) w obrębie eNOS (rs743507). Z kolei w grupie kontrolnej (bez objawów i diagnozy astmy) stężenie FeNO korelowało z dwoma SNP w obrębie eNOS (rs2853796 i rs1549758) oraz jednym SNP iNOS (rs6505510) [44]. Warianty genetyczne eNOS mogą być związane z ryzykiem uczulenia na niektóre alergeny. Iordanidou i wsp. wykazali związek polimorfizmów w obrębie genu eNOS (-786T/C i 894G>T) z uczuleniem na sezonowe alergeny wziewne (*Olea europaea*, *Parietaria judaica*, mixed grass) u dzieci chorujących na astmę. Autorzy nie obserwowali natomiast istotnych różnic w częstości występowania badanych genotypów pomiędzy dziećmi chorującymi na astmę nieuczulonymi na badane alergeny oraz grupą kontrolną [45].

Parametry przemiany lipidowej i nadmierna masa ciała

Wykazano, że nieprawidłowości w zakresie przemiany lipidowej przyczyniają się do indukcji zapalenia naczyń krwionośnych i rozwoju miażdżycy [46, 47]. Zaobserwowano, że hipercholesterolemia może także ukierunkowywać odpowiedź immunologiczną w kierunku Th2, leżącej u podłoża schorzeń alergicznych [48]. Zarówno otyłość, jak i dieta o wysokiej zawartości tłuszczów są uważane za czynniki ryzyka rozwoju ANN u dzieci [49, 50]. Sugeruje się, że różne frakcje cholesterolu, w odmienny sposób wpływają na atopię i stężenie FeNO. Wyższe wartości HDL w grupie dzieci matek z astmą były związane z mniejszym ryzykiem uczulenia na alergeny wziewne oraz z niższymi wartościami FeNO. Z kolei u pacjentów z wyższymi stężeniami triglicerydów we krwi, wykazano większe ryzyko uczulenia na alergeny wziewne oraz wyższe stężenia FeNO [51].

U pacjentów otyłych, obserwuje się niższe wartości FeNO w porównaniu z rówieśnikami o prawidłowej masie ciała [52]. Yao i wsp. oceniali zależność pomiędzy nadmierną masą ciała (mierzoną za pomocą BMI - body mass index) a stężeniem FeNO u dzieci w wieku 5-18 lat. Zaobserwowali, że wśród dzieci z atopią pacjenci otyli charakteryzują się istotnie niższymi wartościami FeNO

w porównaniu z dziećmi o prawidłowej masie ciała. Podobnych zależności nie zaobserwowano w grupie dzieci bez atopii [53]. Z kolei u pacjentów z już rozpoznana astmą i wyższymi wartościami FeNO wskazującymi na eozynofilowy charakter zapalenia, nieprawidłowo wysokie wartości BMI wiązały się z cięższym przebiegiem i gorszą kontrolą astmy [54].

Wydaje się, że zaburzenia przemiany lipidowej wiążą się, w nie do końca poznanym mechanizmie, z uczuleniem na alergeny wziewne oraz nasileniem eozynofilowego stanu zapalnego w obrębie dróg oddechowych, mierzonego za pomocą FeNO. Równocześnie u pacjentów otyłych z reguły obserwuje się niższe stężenia FeNO. Stąd wpływ parametrów przemiany lipidowej oraz nadmiernej masy ciała na nasilenie zapalenia eozynofilowego w dolnych drogach oddechowych jest niejasny i wymaga dalszych badań. Zagadnienia te są istotne kliniczne, ponieważ sugerują, że prawidłowa dieta i zdrowy tryb życia mogą zmniejszać ryzyko m.in. ciężkiego przebiegu astmy.

POMIARY TLENKU AZOTU Z GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH (nNO)

Jamy nosowe, system zatok przynosowych, ucho środkowe oraz nosowa część gardła tworzą połączony ze sobą kompleks, którego każda składowa ma wpływ na wynik pomiaru nNO [55]. Większość NO w obrębie układu oddechowego jest produkowana w górnych drogach oddechowych, zwłaszcza w zatokach przynosowych. Stąd też wartości nNO są fizjologicznie wyższe niż FeNO [56]. Wg Struben i wsp. średnie wartości nNO mierzone u zdrowych dzieci w wieku 6-17 lat wynosiły 449 ppb i były niezależne od płci, wagi, wzrostu, BMI i narażenia na dym tytoniowy. Dla dzieci <12 r.ż. wykazano dodatnią korelację z wiekiem [57]. W przypadku pierwotnej dyskinezy rzęsek, obserwuje się bardzo niskie wartości nNO (<100 ppb) [58, 59]. Liczne badania wskazują na możliwość wykorzystania pomiarów nNO w diagnostyce i monitorowaniu leczenia ANN. Krzych-Fałta i wsp. przeprowadzili analizę stężeń nNO i FeNO w odpowiedzi na donosową próbę prowokacji alergenem w grupie pacjentów uczulonych na pospolite alergeny środowiskowe. We wszystkich pomiarach (przed podaniem alergenu, w 5, 10, 15 i 20 minucie oraz 4 godzinie po podaniu alergenu) zaobserwowali znacząco wyższe wartości nNO u pacjentów z ANN w porównaniu z grupą kontrolną. Mierzone wartości były wyższe (ale statystycznie nieistotnie) w grupie pacjentów z przewlekłym ANN, w porównaniu do grupy z okresowym ANN. We wczesnej fazie reakcji alergicznej zaobserwowano spadek wartości nNO w porównaniu z pomiarem przed próbą (1137,03 vs 879,53 ppb), które ponownie narosły po 4 h od prowokacji alergenem (1150,50 ppb). Początkowe zmniejszenie wartości nNO po prowokacji alergenem wynikało najprawdopodobniej z narastającego obrzęku błony śluzowej jamy nosowej, skutkującego zamknięciem ujścia zatok przynosowych i tym samym utrudnieniem przepływu NO z zatok do jam nosowych [60]. Wang i wsp. badali stężenie nNO u dzieci w wieku 3-14 lat chorujących na przewlekły ANN. Wykazali, że wartości nosowego NO są wyższe u pacjentów z łagodnym ANN

wg kryteriów ARIA w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Najwyższe wartości NO obserwowano u dzieci chorujących na umiarkowany-ciężki ANN. Zarówno w grupie z łagodnym, jak i umiarkowanym-ciężkim ANN zaobserwowano spadek wartości nNO po miesiącu leczenia (mometazon i/lub lek antyhistaminowy) przy czym spadek był istotnie statystycznie większy w drugiej z badanych grup [61]. Podobnie Lee i wsp. zaobserwowali, że wartości nNO u pacjentów chorujących na ANN są wyższe niż w zdrowej grupie kontrolnej. Ponadto wykazano, że u pacjentów chorujących na przewlekły ANN, wartości nNO były istotnie statystycznie niższe, a FeNO wyższe w porównaniu z pacjentami z okresowym ANN [22].

Przedstawione powyżej dane sugerują, że pomiary nNO mogą być pomocne w diagnostyce i ocenie nasilenia stanu zapalnego w górnych drogach oddechowych, wskazując na jego eozynofilowe podłoże. Wartości nNO obniżają się w wyniku zastosowanego leczenia przeciwzapalnego, co sugeruje możliwość ich wykorzystania w trakcie terapii ANN. Jednak użyteczność nNO tak w diagnostyce, jak i leczeniu pacjentów z ANN wymaga dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Pomiary FeNO:

- są jedną ze składowych procesów diagnostycznego u pacjentów z objawami dotyczącymi dolnych dróg oddechowych, wskazując na obecność stanu zapalnego o podłożu eozynofilowym,
- znajdują zastosowanie w monitorowaniu nasilenia stanu zapalnego w dolnych drogach oddechowych u pacjentów z astmą w trakcie leczenia, jak również u pacjentów z ANN,
- mogą być przydatne w diagnostyce nieżyty nosa, wskazując na jego alergiczny charakter oraz wykazując związek z czasem trwania i przebiegiem ANN,
- mogą być nieprawidłowe (zarówno podwyższone, jak i obniżone) w wielu schorzeniach, nie tylko o podłożu alergicznym ale również w takich jak: mukowiscydoza, infekcje wirusowe dróg oddechowych, czy w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit,
- istnieje wiele czynników wpływających na ich wynik m.in: uczulenie na niektóre alergeny, zwłaszcza całoroczne oraz warianty genetyczne NOS,
- wydają się być związane z zaburzeniami przemiany lipidowej oraz występowaniem uczulenia na alergeny wziewne,

Z kolei pomiary nNO, choć nie są tak rozpowszechnione jak oskrzelowe, mogą dostarczyć istotnych informacji dotyczących obecności i nasilenia zapalenia eozynofilowego w obrębie górnych dróg oddechowych, stając się przydatnym narzędziem w opiece nad pacjentami z ANN.

PIŚMIENNICTWO

1. Kroncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen W. Inducible nitric oxide synthase and its product nitric oxide, a small molecule with complex biological activities. *Biol Chem.* 1995;376:327-343.
2. Baumert M. Tlenek azotu – lekarz czy zabójca? *Wiad Lek.* 2005;58:421-424.
3. Klink M, Cedzyński M. Tlenek azotu jako regulator niektórych funkcji układu odpornościowego. *Postępy Biologii Komórki* 1999;26:775-780.
4. Scadding G, Scadding GK. Update on the use of nitric oxide as a non-invasive measure of airways inflammation. *Rhinology* 2009;47:115-120.
5. Geller DA, Billiar TR. Molecular biology of nitric oxide synthases. *Cancer Metastasis Rev.* 1998;17: 7-23.
6. Alving K, Weitzberg E, Lundberg M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J.* 1993;6:1368-1370.
7. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* 1994;78:915-918.
8. Dweik RA, Comhair SA, Gaston B, Thunnissen FB, Farver C, Thomassen MJ, Kavuru M, Hammel J, Abu-Soud HM, Erzurum SC. NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2001;98:2622-2627.
9. De Sanctis GT, MacLean JA, Hamada K, Mehta S, Scott JA, Jiao A, Yandava CN, Kobzik L, Wolyniec WW, Fabian AJ, Venugopal CS, Grasemann H, Huang PL, and Drazen MD. Contribution of nitric oxide synthases 1, 2, and 3 to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma. *J Exp Med.* 1999;189:1621-1630.
10. Nussler AK, Billiar TR. Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase. *J Leukoc Biol.* 1993;54:171-178
11. American Thoracic Society Documents (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 Apr 15; 171:912-930
12. American Thoracic Society Documents (ATS), An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications, 2011. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Sep 1; 184:602-615.
13. 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/>
14. Singer F, Luchsinger I, Inci D, Knauer N, Latzin P, Wildhaber JH, Moeller A. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy* 2013 Apr;68(4):531-538.
15. Bjerner L, Kjell A, Diamant Z, Magnussen H, Pavord I, Piacentini G, Price D, Roche N, Sastre J, Thomas M, Usmani O. Current evidence and future research needs of FeNO measurement in respiratory diseases. *Respiratory Medicine* 2014;108:830-841.
16. Mahr TA, Malka J, Spahn JD. Inflammometry in pediatric asthma: a review of fractional exhaled nitric oxide in clinical practice. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34:210-219.
17. Alving K, Malinovschi A. Basic aspects of exhaled nitric oxide. *Eur. Respir. Monograph.* 2010;49:1-31.
18. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse W. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 15;187(8):804-811.
19. Neelamegan R, Saka V, Tamilarasu K, Rajaram M, Selvarajan S, Chandrasekaran A. Clinical Utility of Fractional exhaled

- Nitric Oxide (FeNO) as a Biomarker to Predict Severity of Disease and Response to Inhaled Corticosteroid (ICS) in Asthma Patients. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:FC01-FC06.
20. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, Crawford WW, Kaplan MS, Roth RM, Chen W. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Aug;128(2):412-414.
 21. Liu D, Huang Z, Huang Y. Clinical Analysis of Fractional Exhaled and Nasal Nitric Oxide in Allergic Rhinitis Children. *J Allergy Ther.* 2015;6:204.
 22. Lee KJ, Cho SH, Lee S, Tae K, Yoon HJ, Kim SH and Jeong JH. Nasal and exhaled nitric oxide in allergic rhinitis. *J Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2012;5:228-233.
 23. Ziętkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM. Tlenek azotu w powietrzu wydychanym u chorych na alergiczny sezonowy nieżyt nosa. *Alergia Astma Immunologia* 2004;9:93-98.
 24. Yoon J, Choi YJ, Lee E, Yang SI, Kim YH, Jung YH, Seo JH, Kwon JW, Kim HB, Lee SY, Kim BS, Shim JY, Kim EJ, Lee JS, Hong SJ. Allergic Rhinitis in Preschool Children and the Clinical Utility of FeNO. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017 Jul;9(4):314-321.
 25. Ciprandi G, Gallo F, Ricciardolo FL, Cirillo I. Fractional Exhaled Nitric Oxide: A Potential Biomarker in Allergic Rhinitis? *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;172(2):99-105.
 26. Texereau J, Marullo S, Hubert D, Coste J, Dusser DJ, Dall'Ava-Santucci J, Dinh-Xuan AT. Nitric oxide synthase 1 as a potential modifier gene of decline in lung function in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2004 Feb;59(2):156-158.
 27. Moeller A, Horak F Jr, Lane C, Knight D, Kicic A, Brennan S, Franklin P, Terpolilli J, Wildhaber JH, and Stick SM. Inducible NO synthase expression is low in airway epithelium from young children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2006 Jun;61(6):514-520.
 28. Chapman AL, Morrissey BM, Vasu VT, Juarez MM, Houghton JS, Li CS, Cross CE, Eiserich JP. Myeloperoxidase-dependent oxidative metabolism of nitric oxide in the cystic fibrosis airway. *J Cyst Fibros.* 2010 Mar;9(2):84-92.
 29. Walker WT, Jackson CL, Lackie PM, Hogg C, Lucas JS. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *European Respiratory Journal* 2012 ;40:1024-1032.
 30. de Gouw HW, Grünberg K, Schot R, Kroes AC, Dick EC, Sterk PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J.* 1998 Jan;11(1):126-312.
 31. Sanders SP, Proud D, Permutt S, Siekierski ES, Yachechko R, Liu MC. Role of nasal nitric oxide in the resolution of experimental rhinovirus infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Apr;113(4):697-702.
 32. Gadish T, Soferman R, Merimovitch T, Fireman E, Sivan Y. Exhaled nitric oxide in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010 Aug;164(8):727-731.
 33. Murphy AW, Platts-Mills TA, Lobo M, Hayden F. Respiratory nitric oxide levels in experimental human influenza. *Chest.* 1998 Aug;114(2):452-456.
 34. Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Jan 1;171(1):68-72.
 35. Qing M, Wei X, Zhen L, Hui G, Xiao-Ying L, Hui-Jie H, Yan W, Yi-Xin R, Yong-Ge L, Li X. Influence of sensitization patterns on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2017;16:53-59.
 36. Gut G, Ben-Tov A, Lahad A, Soferman R, Cohen S, Tauman R, Sivan Y. Pulmonary functions in children with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jun;28(6):708-713.
 37. Ikononi E, Rothstein RD, Ehrlich AC, Friedenber FK. Measurement of Fractional Exhaled Nitric Oxide as a Marker of Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *J Gastroenterol Pancreatol Liver Disord.* 2016;3(1).
 38. Persson MG, Zetterström O, Agrenius V, Ihre E, Gustafsson LE. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet* 1994 Jan 15;343(8890):146-147.
 39. Bjermer L, Alving K, Diamant Z, Magnussen H, Pavord I, Piacentini G, Price D, Roche N, Sastre J, Thomas M, Usmani O. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med.* 2014 Jun;108(6):830-841.
 40. Majid H, Kao C. Utility of exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:42-47.
 41. Kłak A, Krzych-Fałta E, Samoliński B. Rola tlenku azotu w stanie zapalnym dróg oddechowych. *Alergia Astma Immunologia* 2013;18:91-96.
 42. Polskie Towarzystwo Ftyzjopneumonologiczne, Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego dotyczące wykonywania badań spirometrycznych, 2004. *Pneumonol Alergol Pol* 2004;72, Supp. II.
 43. Lee YC, Cheon KT, Lee HB, Kim W, Rhee YK, Kim DS. Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme in patients with asthma. *Allergy* 2000;55:959-963.
 44. Bouzigon E, Monier F, Boussaha M, et al. Associations between Nitric Oxide Synthase Genes and Exhaled NO-Related Phenotypes according to Asthma Status. *PLoS One.* 2012;7:e36672.
 45. Iordanidou M, Paraskakis E, Tavridou A, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with sensitization to seasonal aeroallergens in asthmatic children. *World J Pediatr.* 2017;13:34-40.
 46. Stokes KY, Cooper D, Tailor A, Granger DN. Hypercholesterolemia promotes inflammation and microvascular dysfunction: role of nitric oxide and superoxide. *Free Radic Biol Med.* 2002;33:1026-1036.
 47. Baumruker T, Csonga R, Pursch E, Pfeffer A, Urtz N, Sutton S, Bofill-Cardona E, Cooke M, Prieschl E. Activation of mast cells by incorporation of cholesterol into rafts. *Int Immunol.* 2003;15:1207-1218.
 48. Robertson AK, Zhou X, Strandvik B, Hansson GK. Severe hypercholesterolaemia leads to strong TH2 responses to an exogenous antigen. *Scand J Immunol.* 2004;59:285-293.
 49. Kim SY, Sim S, Park B, Kim JH, Choi HG. High-Fat and Low-Carbohydrate Diets Are Associated with Allergic Rhinitis But Not Asthma or Atopic Dermatitis in Children. *PLoS One.* 2016 Feb 26;11(2):e0150202.

50. Lei Y, Yang H, Zhen L. Obesity is a risk factor for allergic rhinitis in children of Wuhan (China). *Asia Pac Allergy*. 2016 Apr;6(2):101-104.
51. Vinding RK, Stokholm J, Chawes BLK, Bisgaard H. Blood lipid levels associate with childhood asthma, airway obstruction, bronchial hyperresponsiveness, and aeroallergen sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:68-74.
52. Berg CM, Thelle DS, Rosengren A, Lissner L, Torén K, Olin AC. Decreased fraction of exhaled nitric oxide in obese subjects with asthma symptoms: data from the population study INTERGENE/ADONIX. *Chest*. 2011 May;139(5):1109-1116.
53. Yao TC, Tsai HJ, Chang SW, et al. Obesity disproportionately impacts lung volumes, airflow and exhaled nitric oxide in children. *PLoS One*. 2017;12: e0174691.
54. Han YY, Forno E, Celedón JC. Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in U.S. children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:32-39.
55. Haight JS, Djupesland PG, Qjan W, Chatkin JM, Furlott H, Irish J, Witterick I, McClean P, Fenton RS, Hoffstein V, Zamel N. Does nasal nitric oxide come from the sinuses? *J Otolaryngol*. 1999;28:197-204.
56. Lundberg JO, Rinder J, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nasally exhaled nitric oxide in humans originates mainly in the paranasal sinuses. *Acta Physiol Scand*. 1994;152: 431-432.
57. Struben VMD, Wieringa MH, Mantingh CJ, Bommeljé C, Don M, Feenstra L, de Jongste JC. Nasal NO: normal values in children age 6 through to 17 years. *Eur Respir J*. 2005;26: 453-457.
58. Karadag B, James AJ, Gultekin E, Wilson NM, Bush A. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 1999;13:1402-1405.
59. Narang I, Ersu R, Wilson NM, Bush A. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance. *Thorax* 2002;57: 586-589.
60. Krzych-Fałta E, Sybilski A, Samoliński B, Wojas O.. Jeden układ – dwa pomiary stężenia tlenku azotu w donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem. *Alergia Astma Immunologia* 2015;20:111-116.
61. Wang Pp, Wang Gx, Ge Wt, Tang LX, Zhang J, Ni X. Nasal nitric oxide in allergic rhinitis in children and its relationship to severity and treatment. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13:20.

Wkład Autorów/Author's contributions

Według kolejności/According to the order of the Authorship

Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.
The Authors declare no conflict of interest.

Received/Nadesłano: 06.12.2017 r.

Accepted/Zaakceptowano: 05.03.2018 r.

Dostępne online/Published online

Adres do korespondencji:

Agnieszka Kowalczyk

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii

CM Bydgoszcz, UMK Toruń

ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

tel: (+48 52) 585-48-50, (+48 52) 585-48-92

fax: (+48 52) 585-40-86

e-mail: a.kowalczyk@cm.umk.pl