

К.Ю. Гашинова, д-р мед. наук, професор,
завідувач кафедри професійних хвороб та клінічної імунології
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»



Д-р мед. наук, професор
К.Ю. Гашинова

Вимірювання фракції видихуваного оксиду азоту (FeNO) при астмі: космічні технології в реальній клінічній практиці

Астма: чи потрібно вимірювати запалення?

Астма – поширене хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, на яке страждає 5–10% населення земної кулі, або понад 300 млн осіб, у тому числі 7 млн дітей [11,32]. Цей недуг вражає осіб обох статей і всіх вікових груп незалежно від соціального статусу й країни проживання [13]. Серед дітей астма є найпоширенішою хронічною хворобою.

Незважаючи на те, що в 1990-х і на початку 2000-х років завдяки розробці уніфікованих клінічних протоколів у деяких країнах був досягнутий значний прогрес у зниженні госпіталізації та смерті від цього захворювання, астма все ще є неприйнятним тягарем системи охорони здоров'я, а також суспільства через втрату працездатності та вплив на якість життя пацієнтів і їхніх сімей [32, 35, 37].

На жаль, за останнє десятиріччя у ключових показниках ефективності лікування астми, таких як госпіталізація та смертність, спостерігається дуже скромне поліпшення, незважаючи на прогресуюче зростання витрат на ведення хворих, синтез нових молекул лікарських засобів і глибше розуміння патогенезу захворювання [21]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), в усьому світі, навіть у XXI сторіччі, щорічно реєструють 250 000 випадків смерті від астми [21].

На думку провідних фахівців, сучасні погляди на механізми розвитку та прогресування астми повинні ґрунтуватися не лише на традиційному сприйманні

захворювання як хронічного запалення, що спричинює гіперреактивність дихальних шляхів й зворотну бронхообструкцію, а й на глибинному розумінні гетерогенності популяції астматиків. Треба чітко уявляти, що в конкретних випадках запалення при астмі може суттєво відрізнятися за типом, клітинами та біологічно активними речовинами, що вволікаються у патологічний процес і, відповідно, обумовлюють різні ендотипи та клінічні фенотипи захворювання [21].

Сьогодні завдяки досягненням сучасної імунології встановлено, що за патогенезом популяцію астматиків варто розділяти щонайменше на дві різні підгрупи. Перша характеризується запаленням, що пов'язане з Т-хелперами другого типу (Th-2) з високою експресією відповідних цитокінів (інтерлейкінів (IL) -4, -5, -13), та традиційно високим рівнем еозинофілів й імунoglobуліну Е (IgE). Друга підгрупа асоційована зі складнішим так званим не-Th-2-запаленням. У ньому певну роль відіграють уроджені лимфоїдні клітини 2-го типу (ILC-2), Th-17 та ін. У цьому випадку рівні IgE та IL-4 не підвищуються, а запалення може бути також нейтрофільним чи взагалі раусі-гранулоцитарним [2, 12, 16, 18]. За даними літератури переважна більшість дітей і приблизно 50% дорослих людей мають астму, асоційовану з Th-2-запаленням [32]. Втім, у реальній практиці частка дорослих може сягати 80%, оскільки прийом кортикостероїдів (КС) може маскувати експресію маркерів еозинофільного запалення [32].

Нещодавно було запропоновано термін «точна медицина» для визначення методів діагностики та лікування, що спрямовані на потреби окремих пацієнтів на основі генетичних, біомаркерних, фенотипічних або психосоціальних особливостей, які відрізняють даного пацієнта від інших хворих з подібними клінічними проявами [2, 21]. Отже, науковцям зрозуміло, що тепер при астмі вкрай важливим є пошук чутливих, проте доступних маркерів різних типів запалення, які можна легко вимірювати та на які можна покласти, створюючи персоналізовані лікувальні стратегії.

Втім дивно, що в реальній клінічній практиці в XXI ст. в більшості випадків астма все ще діагностувалася за мірками XIX ст., базуючись лише на клінічних симптомах і вимірюванні функції зовнішнього дихання [2]. Проте відомо, що традиційні симптоми, такі як напади задухи, хрипи й кашель, відносно неспецифічні та потребують проведення диференційної діагностики з іншими захворюваннями дихальних шляхів, легень, а також ураженнями серцево-судинної системи, і такі дослідження потребують додаткових витрат [2, 12, 16, 25].

Вимірювання функції зовнішнього дихання за допомогою спірографії при астмі дає змогу виявити бронхообструкцію, що є зворотною під впливом інгаляції короткодіючих бронхолітиків або тривалого курсу протизапальної терапії [13]. Проте виконання такого тесту може бути складним у деяких категорій хворих, зокрема дітей (особливо молодшої вікової групи). Також слід пам'ятати, що в певній кількості астматиків між нападами задухи показники спірографії відповідають нормі. У такому випадку для виявлення гіперреактивності дихальних шляхів варто додатково проводити провокаційні інгаляційні тести з метахоліном або гістаміном [2, 12, 16].

Щодо запалення, ключова роль якого в патогенезі астми доведена більш ніж півсторіччя тому, донедавна не існувало єдиного стандартного діагностичного тесту, що давав би змогу ідентифікувати не лише виразність, а й тип запальної реакції при цьому захворюванні. Традиційно лікувальна тактика при астмі частково ґрунтувалася на кількості еозинофілів периферійної крові. Втім, навіть сьогодні прогностично значуща кількість еозинофілів, що впливає на успішність різних видів лікування, не визначена чітко і варіює у різних клінічних настановах від 150 до 300 мкл⁻¹ [12, 13, 16, 25].

Водночас існують дослідження, що продемонстрували статистичну недостовірність кореляції рівнів еозинофілів у крові та дихальних шляхах хворих на астму [29]. В такому разі логічним виглядає визначення вмісту еозинофілів у мокротинні. Але будь-якому клініцисту відомо, що в пацієнтів з астмою мокротиння виділяється трудно, в дуже малій кількості, або зовсім відсутнє.

Тому для безпосередньої оцінки локального запалення в дихальних шляхах золотим стандартом вважається індукція мокротиння або бронхоскопія з отриманням бронхо-альвеолярної лаважної рідини чи біоптату слизової оболонки бронхів. Але такі дослідження є складними, інвазивними й вартісними, мають проводитись кваліфікованим фахівцем у спеціально обладнаному приміщенні, тож не можуть широко використовуватись у рутинній клінічній практиці для діагностики астми [32].

Зрозуміло, що за відсутності надійного й точного критерію відповіді на терапію лікування астми не завжди є оптимальним. Важливим кроком у розв'язанні цієї задачі стало відкриття та впровадження простого і клінічно доступного маркера еозинофільного запалення дихальних шляхів. Зовсім нещодавно до переліку тестів, які клініцисти можуть використовувати для діагностики астми, для вибору варіантів лікування та моніторингу відповіді на терапію, було додано вимірювання концентрації фракції оксиду азоту (FeNO) у видихуваному повітрі [9, 16, 25, 32].

Оксид азоту – нещодавно відкритий медіатор в організмі людини та тварин

Зі шкільного курсу хімії оксид азоту (NO) відомий як основний забруднювач атмосфери, що є складовою частиною вихлопів автомобілів і сигаретного диму, а також поширеним промисловим поллютантом [9]. Але після встановлення в 1987 р. схожості NO з ендотелій-розслаблювальним фактором стало очевидним його значення в процесах регулювання окремих систем організму ссавців і людини [38]. А з 1998 р., коли Роберт Ферчготт, Луїс Ігнаро і Ферід Мурад отримали Нобелівську премію за відкриття ролі оксиду азоту як сигнальної молекули в регуляції серцево-судинної системи, ця речовина стала об'єктом ретельних досліджень науковців у всіх галузях медицини [20, 23].

NO – це газ, який зазвичай міститься в кожному видиху всіх людей. У респіраторному тракті NO продукується широким спектром різних типів клітин, як то епітеліальні, нервові, запальні клітини (макрофаги, нейтрофіли, базофіли) і судинний ендотелій [44]. Концентрація NO зазвичай залежить від багатьох місцевих факторів, у тому числі рівня оксидативного стресу, швидкості поглинання антиоксидантних молекул (зокрема гемоглобіну та глутатіону), кількості й активності ферментів, що є відповідальними за його виробництво [44]. До останніх відносять три ізоформи так званих NO-синтаз: нервову (nNOS) – стимулює вироблення NO у нервовій тканині; ендотеліальну (eNOS) – відповідальна за продукцію NO в ендотелії; індукцибельну (iNOS) – безпосередньо впливає на продукцію NO епітеліальними та запальними клітинами, в тому числі в дихальних шляхах. Фізіологічні функції NO – вазодилатація, розширення просвіту дихальних шляхів, передача нехолінергічних неадренергічних нервових імпульсів і зменшення агрегації тромбоцитів [9, 16, 25, 32].

Оксид азоту також є активним учасником низки патофізіологічних реакцій. Молекула NO має дуже короткий період напіврозпаду (до 5 с) і один неспарений електрон, що надає їй властивості вільного радикалу, котрий є здатним вступати в реакцію з іншими молекулами, зокрема з киснем, супероксидними радикалами або металами (наприклад, залізом, зв'язаним з гемопротеїнами) [44]. NO швидко дифундує з місця синтезу, проходить крізь клітинні мембрани та взаємодіє з молекулярними субстанціями клітин-мішеней [22]. Він опосередковує знищення пухлинних клітин [17], припиняє реплікацію вірусів [24] і сприяє загибелі різних патогенів. Є дані про те, що NO пригнічує ріст або повністю знищує деякі штами грибів, паразитів і бактерій, у тому числі *Mycobacterium tuberculosis* [8, 26, 48].

У декількох звітах вказувалося на збільшення рівня ендогенного NO у відповідь на введення алергенів

у тварин з гіперреактивністю дихальних шляхів [39]. Згідно з літературними даними, NO також підтримує збільшення бронхіальної секреції [1].

Відомо, що вміст FeNO збільшується при різних захворюваннях органів дихання [5, 44, 50, 51, 52]. Підвищення цього показника при бронхіальній астмі, переважно за рахунок його продукції в нижніх дихальних шляхах, корелює зі ступенем еозинофільного запалення у бронхах, пов'язане з тяжкістю захворювання та загостреннями і значно зменшується під впливом КС-терапії [4, 10, 27, 32, 40, 45, 49]. Грунтуючись на цьому, вміст FeNO було запропоновано використовувати як сурогатний біомаркер для оцінки саме еозинофільного запалення дихальних шляхів, що асоційоване з Th-2.

Вимірювання FeNO: значення при первинній діагностиці астми

З 2011 р. вимірювання FeNO рекомендоване Американським торакальним товариством як складова діагностичного алгоритму при астмі [9]. У сучасній версії рекомендацій GINA, в тому числі для ведення хворих з тяжкою астмою [12, 13], FeNO визначено як один з діагностичних тестів. Згідно з цими документами, підвищені показники FeNO в астматиків свідчать про Th-2-запалення дихальних шляхів. Проте слід пам'ятати, що на рівень цього показника може впливати низка інших факторів окрім астми (зокрема сигаретний дим, звуження бронхів, вірусні респіраторні інфекції тощо) [16].

Настанова Британського національного інституту охорони здоров'я (NICE) рекомендує вимірювати FeNO в поєднанні з іншими методами дослідження для первинної діагностики астми в дорослих і дітей, особливо коли діагноз не є ясным (наприклад, при нормальній функції легенів) [36]. Оцінка FeNO також є корисною при кашльовому варіанті астми для диференційної діагностики з іншими станами, що супроводжуються кашлем [16].

Згідно з наявними даними, високі значення FeNO збільшують імовірність астми, тоді як негативні результати тесту не дають змогу виключити цей діагноз [9, 16]. За даними обстеження хворих на вторинній ланці, чутливість вимірювання FeNO при первинній діагностиці становить 43–88%, а специфічність – 60–92% [9, 16]. Проте, ймовірно, з часом, коли спільна робоча група Європейського респіраторного товариства та Американського торакального товариства погодять єдині референтні значення для FeNO, як це було успішно досягнуто раніше для спірометрії, чутливість і специфічність вимірювання FeNO для діагностики астми зросте, оскільки зараз ці показники дещо відрізняються в різних клінічних настановах.

Так, нещодавно опублікована Шотландська консенсусна заява про роль FeNO при астмі в дорослих діагностично значущим обрала рівень FeNO > 40 часток на мільярд (ppb) у КС-наївних пацієнтів і FeNO > 25 ppb для дорослих пацієнтів, які отримують інгаляційні кортикостероїди [25]. У GINA рівень FeNO ≥ 20 ppb у поєднанні з іншими ознаками (еозинофіли крові ≥ 150 клітин/мкл і/або еозинофіли мокротиння ≥ 2%) рекомендований як ознака Th-2-запалення [13, 27]. АТС рекомендує оцінювати в дорослих рівень FeNO > 50 ppb як високий, 25–50 ppb – як проміжний, < 25 ppb – як низький [9].

Рівень FeNO як предиктор відповіді на різні лікувальні стратегії при астмі

Відомо, що КС зменшують еозинофільне запалення, котре характеризує Th-2-фенотип астми; тому вимірювання FeNO може бути ідеальним інструментом для контролю відповіді на інгаляційні та/або системні протизапальні препарати [16]. Опубліковані дані клінічних досліджень переконливо доводять, що рівень FeNO > 50 ppb у дорослих є достовірним предиктором хорошої реакції на терапію інгаляційними КС [43, 32]. У таких пацієнтів під впливом лікування зменшувалися симптоми, поліпшувалась функція зовнішнього дихання та якість життя [16, 32].

Цікаво, що, за даними клінічних досліджень, високий базовий рівень FeNO був запорукою кращого реагування на інгаляційні КС у пацієнтів з неспецифічними респіраторними симптомами, в яких астма не була своєчасно діагностована [42].

Окремо слід зазначити діагностичну значущість FeNO для прогнозу перебігу астми у вагітних, оскільки призначення КС таким хворим завжди викликає в них додаткові питання. Доведено, що використання FeNO при веденні вагітних жінок з астмою виявляється так само ефективним, якщо не більше, ніж у інших категорій хворих [33].

З іншого боку, FeNO швидше, ніж інші характеристики (симптоми, показники функції зовнішнього дихання), у пацієнтів з астмою реагує на терапію КС. Тож вимірювання цього показника в динаміці є зручним інструментом оцінки правильності обраної лікувальної тактики [16].

Більш суперечливим є вплив на рівень FeNO антагоністів лейкотрієнових рецепторів, оскільки деякі дослідження показали швидке та стійке його зниження [19] під впливом антилейкотрієнових препаратів, тоді як інші цього не змогли довести [46]. Тому необхідні додаткові дослідження, щоб з'ясувати, чи впливає цей клас медикаментів на рівень FeNO [16].

Наявність на світовому фармацевтичному ринку певної кількості біологічних препаратів, спрямованих проти запальних мішеней у лікуванні тяжкої астми (омалізумаб (анти-IgE), меполізумаб (анти-IL-5), релізумаб (анти-IL-5), бенралізумаб (анти-IL-5r) і дупілумаб (анти-IL-4r/13r), значно покращила прогноз для таких хворих. Проте відомо, що терапія моноклональними антитілами є вельми затратною і має бути персоналізованою [13].

Важливо, що вимірювання FeNO для прогнозування відповіді на терапію виявилось корисним при призначенні омалізумабу [14], хоча в іншому дослідженні значущість рівня еозинофілів у крові та FeNO як предиктора результатів лікування омалізумабом доведена не була [32].

Суперечливі результати отримані також стосовно прогностичної цінності FeNO при прогнозуванні відповіді на терапію моноклональними антитілами до IL-5 [7, 34] та IL-13 [28].

Проте при дослідженні ефективності та безпеки дупілумабу при тяжкій астмі 2-го типу доведено, що цей препарат значно знижував рівень FeNO. Водночас, при значенні FeNO > 25 ppb прогноз відповіді на дупілумаб щодо зниження кількості загострень і поліпшення функції зовнішнього дихання був значно кращим [47].

Рівень FeNO як індикатор прихильності до терапії при астмі

Наріжним каменем у веденні хворих з бронхіальною астмою є їх прихильність до базисної терапії [13]. Згідно з Глобальною ініціативою з лікування астми, менше 5% хворих мають дійсно тяжке захворювання. У решти поганий контроль обумовлюється поганою технікою інгаляцій та недостатнім комплаєнсом [12, 13]. FeNO варто застосовувати для оцінки прихильності до терапії інгаляційними КС, оскільки стійкі високі рівні FeNO можуть бути свідченням нерегулярного застосування базисних препаратів [32].

У дослідженні пацієнтів з «тяжкою» астмою, в яких контроль симптомів був відсутнім, незважаючи на терапію 4-ї та 5-ї сходинки за GINA, тест FeNO дав змогу віддиференціювати пацієнтів, які були прихильні або не прихильні до лікування КС [31]. У недавньому дослідженні в центрах лікування тяжкої астми у Великобританії показано, що вимірювання FeNO, навіть при віддаленому моніторингу, є простим та ефективним методом оцінки комплаєнсу пацієнтів і визначення тих, хто отримує користь від призначення комбінації інгаляційних КС з β_2 -агоністами тривалої дії [15].

Вимірювання FeNO: економічна ефективність

Відносно висока вартість, на першій погляд, може стати бар'єром для використання визначення FeNO в рутинній клінічній практиці. Проте доведено, що тестування FeNO є економічно ефективною процедурою. Так, згідно з рекомендаціями NICE, вимірювання FeNO у Великій Британії для діагностики астми в дорослих і дітей, призначення їм лікування та контроль прихильності до лікування та його ефективності визнано вигідним [NICE]. Встановлено, що діагностика астми за допомогою FeNO коштувала на 43 фунти стерлінгів менше, ніж стандартні методи, а вимірювання FeNO для контролю астми призвело до щорічної економії 341 фунтів стерлінгів на одного хворого [41].

У нещодавно опублікованому шотландському консенсусі щодо ролі FeNO у веденні дорослих хворих на астму також був зроблений висновок, що визначення FeNO може бути економічно ефективним інструментом діагностики й контролю захворювання [25]. У ретроспективному дослідженні в США з використанням даних з бази даних Medicare моніторинг FeNO у пацієнтів із загостреннями астми в анамнезі був пов'язаний зі значним зменшенням витрат на невідкладну допомогу та стаціонарне лікування (6,46 доларів США при вимірюванні FeNO порівняно з 16,21 доларами США до використання FeNO в перерахунку на одного хворого) [3].

Загалом у США, країні, де вимірювання FeNO було запроваджено в рутинну клінічну практику вперше, це дослідження дало змогу зменшити річні витрати на одного хворого з астмою з 2637 до 2228 доларів США [6]. В амбулаторній спеціалізованій клініці, що спеціалізується на веденні хворих з астмою та алергією, визначення FeNO на додаток до стандартної допомоги дало змогу заощадити 629 доларів США на пацієнта на рік [3].

Таким чином, імплементація вимірювання FeNO до протоколів надання медичної допомоги хворим на астму дає змогу покращити якість діагностики,

персоніфікувати лікування, покращити прихильність хворих до терапії та зробити її максимально ефективною; широке використання такого методу також є екологічно вигідним.

Вимірювання FeNO: який пристрій обрати?

В останні десятиріччя для вимірювання FeNO було розроблено декілька пристроїв з використанням різних методик, а саме хемілюмінесцентні, електрохімічні та лазерні аналізатори. Доведено, що хемілюмінесцентні інструменти є швидкими, чутливими та високо-селективними [30]. Проте висока ціна, великий розмір і вага, необхідність постійного калібрування обмежують їх використання в умовах наукових досліджень, а тим більше в клінічній практиці.

Датчики на основі лазера потенційно виглядають точнішими, втім, незважаючи на високу селективність і швидкість реакції, вони є надто дорогими, а також менш надійними, що обмежує їх широке клінічне використання [30]. Електрохімічні пристрої за точністю та клінічно прийнятною відтворюваністю продемонстрували хорошу співставність з хемілюмінесцентними вимірювачами, що визнані золотим стандартом у оцінці FeNO. При тому електрохімічні аналізатори є портативними, простими в користуванні та на порядок дешевшими. Таким чином, ці пристрої мають перевагу в рутинній практиці [30].

В Україні наразі з'явилась можливість використання електрохімічного аналізатора NioxVero® (Circassia) не лише в наукових дослідженнях, а й у повсякденній роботі клініцистів – пульмонологів, алергологів, терапевтів, сімейних лікарів. Саме цей пристрій є найбільш використовуваним у рандомізованих клінічних дослідженнях з астми, має близько 300 посилань на PubMed, зареєстрований у 40 країнах світу.

Цікавим є факт, що NioxVero® є одним з аналізаторів, що використовується для контролю за станом здоров'я космонавтів на Міжнародній космічній станції. Отже зараз можна стверджувати, що космічні технології стали доступні українським лікарям!

Список літератури

- Adler KB, et al. Hypersecretion of mucin in response to inflammatory mediators by guinea pig tracheal epithelial cells in vitro is blocked by inhibition of nitric oxide synthase. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995;13:526-530.
- Agusti A, Bafadhel M, Beasley R, Bel EH, Faner R, Gibson PG, Louis R, McDonald VM, Sterk PJ, Thomas M, Vogelmeier C, Pavord ID. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1701655.
- Arnold RJG, Layton A, Massanari M. Cost impact of monitoring exhaled nitric oxide in asthma management. *Allergy Asthma Proc*. 2018;13(39):338-344.
- Berry M, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007;62:1043-1049.
- Gemiciglu B, Musellim B, Dogan I, Guven K. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in different asthma phenotypes. *Allergy Rhinol*. 2014;5:e157-e161.
- Brooks EA, Massanari M. Cost-effectiveness analysis of monitoring fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in the management of asthma. *Manag Care*. 2018;27:42-48.
- Deeks ED. Mepolizumab: a review in eosinophilic asthma. *BioDrugs*. 2016;30:361-370.
- Denis M. Interferon-gamma-treated murine macrophages inhibit growth of tubercle bacilli via the generation of reactive nitrogen intermediates. *Cell Immunol*. 1991;131:150-157.
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602-615.
- Munira Essat, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. *Eur Respir J*. 2016;47:751-768.
- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5:691-706.
- Global Initiative for Asthma. Difficult-to-Treat and Severe Asthma. 2019. www.ginasthma.org Date last accessed: 02 March, 2020.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. www.ginasthma.org. Date last accessed: 02 March, 2020.
- Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:804-811.
- Heaney LG, Busby J, Bradding P, et al. Remotely monitored therapy and nitric oxide suppression identifies nonadherence in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:454-464.
- Heffler E, Carpagnano GE, Favero E, Guida G, Maniscalco M, Motta A, Paoletti G, Rolla G, Baraldi E, Pezzella V, Piacentini G, Nardini S. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the Management of Asthma: A Position Paper of the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) and Italian

Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2020;15:Feb.

17. Hibbs JB, et al. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophages effector molecule. *Biochem. Biophys Res Commun.* 1988;157:87–94.

18. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55:1900588.

19. Hoshino M, Akitsu K, Ontawa J. Comparison between montelukast and tiotropium as add-on therapy to inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 -agonist in for patients with asthma. *J Asthma.* 2018;13:1–9.

20. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1998/summary>

21. Pavord ID, et al. After asthma: redefining airways diseases. *The Lancet.* 2018;391(10118):350–400.

22. Ignarro LJ, Kadowitz PJ. The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1985;25:171–191.

23. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84:9265–9269.

24. Karupiah G, et al. Inhibition of viral replication by interferon-gamma induced nitric oxide synthase. *Science.* 1993;261:1445–1448.

25. Kuo CR, Spears M, Haughney J, et al. Scottish consensus statement on the role of FeNO in adult asthma. *Respir Med.* 2019;155:54–57.

26. Kwon NS, Stuehr DJ, Nathan CF. Inhibition of tumor cell ribonucleotide reductase by macrophage derived nitric oxide. *J Exp Med.* 1991;174:761–768.

27. Lehtimäki Lauri, et al. Predictive value of exhaled nitric oxide in the management of asthma: a systematic review. *Eur Respir J.* 2016;48:706–714.

28. Luo J, Liu D, Liu CT. The efficacy and safety of antiinterleukin 13, a monoclonal antibody, in adult patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2556.

29. Manali Mukherjee, Parameswaran Nair. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy? *The Lancet Respir Med.* 2015;3(11):824–825.

30. Mascalco M, Vitale C, Vatrella A, Molino A, Bianco A, Mazzarella G. Fractional exhaled nitric oxide-measuring devices: technology update. *Med Devices (Auckl).* 2016;9:151–160.

31. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, et al. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:1102–1108.

32. Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in severe asthma management. *Eur Respir J.* 2020; in press.

33. Michils A, Baldassarre S, Van Muylen A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J.* 2008;31:539–46.

34. Mitchell V, Howles K, Mansur AH. Efficacy and safety of mepolizumab in severe eosinophilic asthma: a real life study. *Thorax.* 2018;73(4):49.

35. Mukherjee M, Stoddart A, Gupta RP, et al. The epidemiology, healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases. *BMC Med.* 2016;14:113.

36. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. NICE guideline. 2017 (Last updated: February, 2020). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>. Date last accessed: March 1, 2020.

37. Nurmagambetov T, Kuwahara R, Garbe P. The economic burden of asthma in the United States, 2008–2013. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15:348–356.

38. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987;327:524–526.

39. Persson MG, et al. The promotion of patent airways and inhibition of antigen-induced bronchial obstruction by endogenous nitric oxide. *Br J Pharmacol.* 1995;116:2957–2962.

40. Petsky HL, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils) asthma in children and adults. *Thorax.* 2012;67:199–208.

41. Price D, Berg J, Lindgren P. An economic evaluation of NIOX MINO airway inflammation monitor in the United Kingdom. *Allergy.* 2009;64:431–438.

42. Price DB, Buhl R, Chan A, Freeman D, Gardener E, Godley C, et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6:29–39.

43. Ricciardolo FLM, Silkoff PE. Perspectives on exhaled nitric oxide. *J Breath Res.* 2017;11:047104.

44. Ricciardolo FLM. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax.* 2003;58:175–182.

45. Schleich FN, et al. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count 3% in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax.* 2010;65:1039–1044.

46. Tenero L, Piazza M, Sandri M, Azzali A, Chinellato I, Peroni D, et al. Effect of montelukast on markers of airway remodeling in children with asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37:77–83.

47. Wenzel SE, Pavord I, Zhang B, et al. Type 2 biomarkers associated with dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma enrolled in the phase 3 study LIBERTY ASTHMA QUEST. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:A9549.

48. Wink DA, et al. DNA demethylating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science.* 1991;254:1001–1003.

49. Zietkowski, et al. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(4):239–246.

50. Гашинова К.Ю. Хронічне обструктивне захворювання легень: прогнозування перебігу та оптимізація терапії з урахуванням локального ураження та системних проявів. / Автореф. дисс. ... д.м.н. Київ, 2017. 34 с.

51. Перцева Т.А., Гашинова Е.Ю., Ефимова Н.А. Влияние курения на концентрацию оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких. *Укр. пульм. журн.* 2010;3:19–21.

52. Перцева Т.А., Гашинова Е.Ю., Ефимова Н.А. Клиническое значение изменения концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). *Проблеми екології та медицини.* 2010;14(3-4):33–38.

ИЗМЕРЕНИЕ ФРАКЦИИ ВЫДЫХАЕМОГО ОКСИДА АЗОТА (FENO) ПРИ АСТМЕ: КОСМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

К.Ю. Гашинова

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Резюме

В статье представлены современные патогенетические подходы к диагностике и персонализированной терапии астмы. Приведено подробное описание роли молекулы оксида азота в организме человека. Особое внимание уделено значению измерения фракции выдыхаемого оксида азота (FeNO) в первичной диагностике и разработке стратегии ведения астмы. Обосновано применение этого исследования для контроля приверженности и эффективности терапии. Аргументирована экономическая целесообразность использования измерения FeNO в рутинной клинической практике. Описаны основные принципы работы анализаторов FeNO.

Ключевые слова: астма, биомаркеры, диагностика, фракция оксида азота, FeNO, мониторинг.

MEASUREMENT OF FRACTIONAL EXHALED NITRIC OXIDE (FENO) IN PATIENTS WITH ASTHMA: SPACE TECHNOLOGIES IN REAL CLINICAL PRACTICE

K.Yu. Gashynova

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»

Abstract

The article presents modern pathogenetic approaches to the diagnosis and personalized treatment of asthma. The role of the nitric oxide molecule in the human body is described in detail. Particular attention is paid to the importance of measuring the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) in the primary diagnosis and development of an asthma management strategy. The application of this investigation to the control adherence and effectiveness of therapy is substantiated. The economic expediency of using FeNO measurement in routine clinical practice is justified. The basic principles of FeNO analyzers are described.

Key words: asthma, biomarkers, diagnostics, fractional exhaled nitric oxide, FeNO, monitoring.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2955-9687>

Scopus Author ID: 57201859606

Web of Science ResearcherID: AAH-4140-2020