

Anna Mierzejewska, Maria Jodłowska, Anna Kućko, Katarzyna Rybak,
Malwina Sołtysiak, Sylwia Sroka, Bolesław Kalicki

Przydatność określania stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu w ocenie stopnia ciężkości astmy u dzieci

Usefulness of determining exhaled nitric oxide levels for the assessment of asthma severity in children

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska. Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Bolesław Kalicki
Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, Polska, tel.: +48 22 681 72 36, faks: +48 22 681 67 63

Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Defence, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland. Head: Bolesław Kalicki, MD, PhD
Correspondence: Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Defence, Military Institute of Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 681 72 36, fax: +48 22 681 67 63

Streszczenie

Astma jest powszechnym, coraz częstszym schorzeniem, występującym zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Definiuje się ją jako przewlekłą chorobę zapalną, cechującą się nadreaktywnością i odwracalną obturacją oskrzeli. Rozpoznanie astmy u dzieci opiera się obecnie przede wszystkim na ocenie klinicznej i spirometrycznej, a także na ocenie odpowiedzi na zastosowane leczenie przeciwzapalne. Nadal trwają dyskusje nad wyborem optymalnych metod diagnostyki i oceny zaawansowania schorzenia – w tym kontekście rozważa się pomiar stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO). Stężenie tlenu azotu, jako regulatora czynności układu oddechowego i związku biorącego udział w patogenezie astmy, koreluje z poziomem innych markerów stanu zapalnego. Wynik pomiaru uzyskuje się w sposób łatwy i nieinwazyjny. Wadą badania jest duża zmienność stężenia w zależności od czynników środowiskowych i współpracy pacjenta. Celem pracy była ocena zależności między stężeniem tlenu azotu w wydychanym powietrzu a stopniem ciężkości astmy określanym na podstawie wyniku badania spirometrycznego. Do badania zakwalifikowano 141 dzieci w wieku 5–17 lat, wśród nich 35 pacjentów z rozpoznaniem astmy, w tym ośmiu w stadium zaostrzenia choroby. Grupę kontrolną tworzyło 106 dzieci przyjętych do Kliniki z innych przyczyn, z wyłączeniem chorób układu oddechowego. Wykonywano badanie spirometryczne i pomiar FeNO. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między FeNO w astmie i jej zaostrzeniu a wynikami pomiarów w grupie kontrolnej. Zróżnicowanie rezultatów okazało się największe w grupie kontrolnej, co wskazuje na osobniczą i czynnikową zmienność zawartości tlenu azotu w gazach wydychanych. Choć liczne badania wykazały użyteczność pomiaru FeNO jako wskaźnika nasilenia procesu zapalnego dróg oddechowych, niniejsze badanie podaje w wątpliwość przydatność omawianego parametru jako markera stopnia zaawansowania astmy. Wynika to zapewne z dużej zmienności osobniczej stężenia NO w powietrzu wydychanym w zależności od stopnia współpracy pacjenta i jego stanu klinicznego (a co za tym idzie stopnia poprawności wykonania badania spirometrycznego) oraz z tego, że na FeNO wpływa wiele czynników: dieta bogata w związki azotu, hiperwentylacja, infekcje wirusowe, dym tytoniowy, pH w drogach oddechowych. Jedynie część tych czynników można wyeliminować, co znacznie utrudnia interpretację wyników pomiarów FeNO i niemal wyklucza ich zastosowanie w diagnostyce czy monitorowaniu na szeroką skalę.

Słowa kluczowe: astma, tlenek azotu, spirometria, diagnostyka, dzieci

Abstract

Asthma is a common disease, occurring increasingly among both children and adults. It is defined as a chronic inflammatory disease, characterized by hyperresponsiveness and reversible bronchial obstruction. The diagnosis of asthma in children is currently based mainly on clinical and spirometric evaluation as well as on the assessment of response to anti-inflammatory treatment. Currently there are ongoing discussions on the choice of optimal diagnostic and staging methods. Therefore, the measurement of the levels of exhaled nitric oxide (FeNO) is being seen as a viable option. The results of the measurement are obtained easily and non-invasively. High variability in the levels depending on both environmental factors and patient cooperation is a disadvantage of the test. The aim of this study was to determine the relationship between the levels of exhaled nitric oxide and the severity of asthma based on spirometric outcomes. A total of 141 children aged 5–17 years, including 35 patients diagnosed with asthma, among whom eight were in the stage of exacerbation, were qualified for the study.

The control group consisted of 106 children admitted to the hospital for other reasons, with the exception of respiratory diseases. Spirometry and FeNO measurements were performed. No statistically significant differences were found between FeNO levels in patients with asthma or asthma exacerbations and the control group. The highest variation of FeNO levels was observed in the control group, indicating intersubject and factor variability of FeNO levels in exhaled gases. Although the utility of FeNO levels as an indicator of the severity of airway inflammation has been demonstrated in numerous studies, this study questions the usefulness of this parameter as a marker of asthma severity. This is probably due to the large intersubject variations in the concentration of exhaled NO, depending on patient cooperation and clinical status (and thus the accuracy of spirometry) and the fact that FeNO is affected by multiple other factors, such as diet rich in nitrogen compounds, hyperventilation, viral infections, tobacco smoke, airway pH. Only some of these factors can be eliminated, which renders the interpretation of FeNO concentration much more difficult and almost excludes its use in the diagnostics and monitoring of asthma on a large scale.

Key words: asthma, nitric oxide, spirometry, diagnostics, children

WSTĘP

Tlenek azotu

Tlenek azotu (NO) to gazowa cząsteczka sygnałowa o wysokiej aktywności biologicznej. Łatwo dyfunduje przez błony komórkowe i reguluje wiele zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych procesów dotyczących układu krążenia, stanu zapalnego czy funkcjonowania neuronów^(1,2). Wpływ tlenku azotu na organizm ludzki jest bardzo istotny również ze względu na fizjologiczną regulację funkcji dróg oddechowych⁽³⁾.

Cząsteczkę NO powiązano z produkcją w organizmie dopiero w latach 80. ubiegłego wieku⁽⁴⁾. Tlenek produkują trzy izoenzymy syntazy NO (NOS). Wśród nich są dwie formy konstytutywne:

- neuronalna (nNOS-NOSI) – obecna w neuronach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz na komórkach nabłonka oskrzeli;
- śródbłonkowa (eNOS-NOSIII) – występująca w komórkach śródbłonka naczyń, nabłonka oskrzeli, błony śluzowej nosa, pneumocytach typu II.

Dochodzi do tego forma indukowana przez prozapalne cytokiny (IL-1, TNF- α , INF- γ), lipopolisacharydy oraz ekspozycję na alergen i antyoksydanty (iNOS-NOSII) – ekspresję wykazano na komórkach nabłonka oskrzeli, komórkach nacieków zapalnych (makrofagach, eozynofilach, neutrofilach, komórkach tucznych), komórkach śródbłonka, fibroblastach, komórkach nabłonka wyściełającego drogi oddechowe, pneumocytach typu II i miocytach^(1,2,4-6).

Izoformy NOS produkują NO z aminokwasu L-argininy w O₂- i NADPH-zależnej reakcji⁽¹⁾. Ponadto w tej reakcji biorą udział kofaktory: NADPH (fosforan dwunukleotydu nikotynoamidoadeninowego), FMN (mononukleotyd flawinowy), FAD (dwunukleotyd flawinowy), tetrahydrobiopteryna i hem⁽³⁾. Syntezę nNOS i eNOS wyzwala procesy zwiększające stężenie cytozolowego wapnia, tworzącego kompleksy z białkiem kalmoduliną. Z kolei w komórkach odpornościowych mediatory zapalne indukują czynniki transkrypcyjne do kumulacji iNOS^(1,4). Tlenek azotu w niskich stężeniach (produkowany przez nNOS i eNOS)

INTRODUCTION

Nitric oxide

Nitric oxide (NO) is a gas signalling molecule showing high biological activity. It easily diffuses through cell membranes and is involved in the regulation of a number of both physiological and pathological processes related to the cardiovascular system, inflammation or the functioning of neurons^(1,2). Nitric oxide has very significant effects on the human body due to the physiological regulation of respiratory tract function⁽³⁾.

It was not confirmed until the 80s of the last century that the body is capable of producing NO⁽⁴⁾. Nitric oxide is produced by three different isoenzymes of NO synthase (NOS I–III). These include two constitutive forms:

- neuronal (nNOS-NOSI) – present in neurons of the central and peripheral nervous system as well as on bronchial epithelial cells;
- endothelial (eNOS-NOSIII) – present in vascular endothelial cells, bronchial epithelial lining, mucous membrane of the nose, type II pneumocytes.

There is also another form induced by proinflammatory cytokines (IL-1, TNF- α , INF- γ), lipopolysaccharides, and exposure to allergens and antioxidants (iNOS-NOSII) – its expression was shown on bronchial epithelial cells, inflammatory infiltration cells (macrophages, eosinophils, neutrophils, mast cells), endothelial cells, fibroblasts, epithelial cells lining the respiratory tract, type II pneumocytes and myocytes^(1,2,4-6).

NOS isoforms synthesize NO from the amino acid L-arginine in an O₂- and NADPH-dependent reaction⁽¹⁾. Furthermore, the following co-factors are involved in this reaction: NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate), FMN (flavin mononucleotide), FAD (flavin adenine dinucleotide), tetrahydrobiopterin and heme⁽³⁾. The synthesis of nNOS and eNOS is triggered by processes that increase the levels of cytosolic calcium, which forms complexes with the protein calmodulin. On the other hand, inflammatory mediators in the immune cells induce transcriptional factors to accumulate iNOS^(1,4). Low levels of nitric oxide

występuje w układzie krążenia, ośrodkowym układzie nerwowym, układzie oddechowym i odpornościowym^(1,2,4). W warunkach patologicznych, takich jak stany zapalne czy odpowiedź na zakażenie, NO powstaje w większych ilościach (1000-krotność ilości tlenu produkowanego konstytutywnie) z udziałem iNOS. Konsekwencjami tego procesu są: nadmierna aktywacja cyklooksygenazy (COX), powstanie znacznych ilości prostaglandyn i reaktywnych form tlenu, co w reakcjach ogólnoustrojowych może prowadzić nawet do śmierci – przez nadmierne rozszerzenie naczyń krwionośnych, obniżenie ciśnienia tętniczego, niewydolność serca i zmniejszenie wrażliwości na substancje naczyniowo aktywne^(1,2,5).

Astma jest powszechnym i poważnym problemem. Występuje zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, ma znaczący wpływ na zdrowie fizyczne i emocjonalne pacjentów⁽³⁾. Szacuje się, że około 5% dzieci w krajach zachodnich stosuje glikokortykosteroidy wziewne w celu zapobieżenia objawom astmy⁽⁷⁾. Światowa Inicjatywa Zwalczania Astmy (*Global Initiative for Asthma*, GINA) definiuje astmę jako przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, klinicznie objawiającą się nadreaktywnością oskrzeli z ich obturacją o zmiennym nasileniu, ustępującą samoistnie lub pod wpływem leczenia. Nadreaktywność oskrzeli manifestuje się nawracającymi epizodami świszczącego oddechu i kaszlu, najczęściej w nocy bądź nad ranem⁽⁴⁾. Przewlekłe zapalenie w drogach oddechowych prowadzi do zwiększonej ekspresji iNOS, czego następstwem jest wzrost NO w powietrzu wydychanym. Wzrost NO powoduje większą przepuszczalność drobnych naczyń krwionośnych, zwiększone wydzielanie śluzu, uszkodzenie i złuszczenie komórek nabłonka oskrzeli oraz upośledzenie pobierania tlenu przez pneumocyty typu II. U pacjentów obserwuje się również upośledzenie funkcji eNOS i nNOS, co przekłada się na nadreaktywność oskrzeli, upośledzenie sprawności oczyszczania dróg oddechowych, rozwój nieswoistej obrony przed patogenami i powstawanie zmian strukturalnych w oskrzelach^(2,4).

Diagnozowanie i prowadzenie pacjentów z astmą pozostają wyzwaniem, ponieważ nie ma jednoznacznej definicji ani testu diagnostycznego, które pozwoliłyby na odpowiednie monitorowanie choroby⁽⁷⁾. Rozpoznanie astmy oskrzelowej u dzieci opiera się obecnie przede wszystkim na dobrze zebranych wywiadzie i reakcji na zastosowane leczenie przeciwpalne. Badanie przedmiotowe często nie wykazuje odchyłań od normy, zwłaszcza w okresie między zaostrzeniami. Obserwuje się jednak zmienność nasilenia objawów w czasie, co zmusza do ciągłego monitorowania⁽⁸⁾. W przypadku dzieci dodatkowych danych o toczącym się procesie chorobowym poszukuje się w prostych, nieinwazyjnych badaniach dodatkowych o wysokiej wartości diagnostycznej, potencjalnie pomocnych w diagnozowaniu i monitorowaniu astmy⁽⁸⁾.

Spirometria

Badanie spirometryczne należy do najczęstszych badań czynnościowych układu oddechowego przydatnych w ocenie sprawności wentylacji – zarówno u dzieci,

(produced by nNOS and eNOS) may be found in the cardiovascular system, central nervous system, respiratory and immune system^(1,2,4).

Higher amounts of NO (1000 times more than during constitutive production) are produced with the involvement of iNOS under pathological conditions, such as inflammation or response to infection. The consequences of this process include: upregulation of cyclooxygenase (COX), release of significant quantities of prostaglandins and reactive oxygen species, which can cause systemic reactions and lead to death through excessive dilation of blood vessels, lowering blood pressure, heart failure and reduced sensitivity to vasoactive agents^(1,2,5).

Asthma is a common and serious problem. It affects both, children and adults, and has a significant impact on physical and emotional health of patients⁽³⁾. It is estimated that approximately 5% of children in Western countries use inhaled corticosteroids to prevent the symptoms of asthma⁽⁷⁾. According to the Global Initiative for Asthma (GINA), asthma is defined as a chronic inflammatory airway disease with clinical symptoms such as bronchial hyperresponsiveness with airway obstruction of various severity, resolving either spontaneously or with therapy. Bronchial hyperresponsiveness is manifested by recurrent episodes of wheezing and cough, usually at night or in the morning⁽⁴⁾. Chronic airway inflammation causes an increase in iNOS expression and, consequently, increased NO levels in exhaled air. The elevated NO levels increase the permeability of small blood vessels, mucous secretion, cause damage and shedding of bronchial epithelial cells as well as impair oxygen consumption in type II pneumocytes. Furthermore, patients show functional impairment of eNOS and nNOS, which results in bronchial hyperresponsiveness, reduced efficiency of respiratory tract cleaning, the development of nonspecific defence against pathogens and bronchial structural changes^(2,4).

Diagnosing and management of patients with asthma are still a challenge as there is no clear definition or diagnostic test allowing for an adequate monitoring of the disease⁽⁷⁾. The diagnosis of asthma in children is currently based mainly on proper medical history and response to anti-inflammatory therapy. Physical examination frequently fails to show abnormalities, especially during the period between exacerbations. However, changes in the severity are observed over time, necessitating continuous monitoring⁽⁸⁾. In the case of paediatric patients, data on the ongoing disease process are sought by means of supplementary, simple and non-invasive tests characterized by high diagnostic value, which are potentially helpful in the diagnosis and monitoring of the disease⁽⁸⁾.

Spirometry

Spirometry is one of the most common lung function tests, useful in assessing the efficiency of ventilation in both children and adults. The method is recommended for

jak i u dorosłych. To zalecana metoda pomiaru ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych i jego odwracalności stosowana w celu rozpoznania astmy.

Spirometria jest badaniem niezwykle rozpowszechnionym i, jak każda procedura diagnostyczna, podlega standaryzacji. Wśród warunków prawidłowego wykonania wymienia się korzystanie ze sprzętu spełniającego wymogi standaryzacji, co wiąże się z kontrolą jakości sprzętu za pomocą kalibracji czy sprawdzania liniowości. Przeprowadzenie badania według standaryzowanych procedur to jednak tylko jeden, ostatni element prawidłowo wykonanej spirometrii^(9,10). Niezwykle istotne jest bowiem przygotowanie pacjenta.

Dotychczasowe badania wykazują, że u większości dzieci powyżej 5. roku życia można dokonać poprawnego pomiaru. Od lat podejmuje się próby zastosowania spirometrii u młodszych (trzy-, a nawet dwuletnich) pacjentów⁽¹¹⁾. Ze względu na konieczność współpracy badania czynnościowe układu oddechowego są jednak podstawą rozpoznawania astmy dopiero u dzieci powyżej 6.–7. roku życia, młodzieży i dorosłych.

Inne metody pozwalające na badanie czynnościowe układu oddechowego u dzieci, takie jak technika oscylacji wymuszonych o małej częstotliwości (*low frequency forced oscillation*, LFOT), metoda szybkiej kompresji klatki piersiowej przy zwiększonej objętości (*raised volume rapid thoracic compression*, RVRTC) czy pletyzmografia, nie są stosowane rutynowo w badaniach diagnostycznych⁽¹²⁾. Najczęściej używanym parametrem oceny przepływu powietrza przez duże drogi oddechowe już od 4. roku życia jest szczytowy przepływ wydechowy (*peak expiratory flow*, PEF). W przypadku dzieci zawsze rodzi się wątpliwość co do przydatności wyniku badania w rozpoznawaniu schorzeń i podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Uznaje się, że liczą się czułość i swoistość, a w odniesieniu do spirometrii również zmienność, odtwarzalność i powtarzalność wyników. Jeżeli powyższe warunki nie zostaną spełnione, test diagnostyczny nie jest jednoznaczny⁽¹¹⁾.

W 2006 roku Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (*American Thoracic Society*, ATS) i Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (*European Respiratory Society*, ERS) ustaliły kryteria poprawności wykonania badania. Kryteria te zaleca się stosować podczas interpretacji wyników osób dorosłych i starszych dzieci. W przypadku pacjentów poniżej 10. roku życia wymogi często nie są spełnione, a jednak wynik badania ma wartość diagnostyczną.

Każda uzyskana krzywa wymaga kontroli wizualnej. Jej przebieg powinien charakteryzować się szybko narastającym wydechem do szczytu wydechu, a następnie stopniowym zmniejszaniem się przepływu aż do uzyskania fazy plateau. Na krzywej nie powinno się stwierdzać zagębień związanych z kaszlem. Warunkami poprawności technicznej są rozpoczęcie badania w odpowiedniej fazie maksymalnego wdechu i wykonanie pełnego wydechu. Ponadto, zgodnie z zaleceniami ATS i ERS, objętość oszacowana wstecznie (*volume back extrapolated*, VBE) nie powinna przekraczać 5% FVC i 150 ml. Poniżej 10. roku życia około

the measurement of airflow limitation and its reversibility, and is used to diagnose asthma.

Spirometry is a very common test and, as every other diagnostic procedure, it is subject to standardization. Conditions for a properly performed spirometry include the use of equipment meeting the requirements of standardization, which entails quality controls of equipment using calibration or checking linearity. However, performing the test according to standardized procedures is only one of the elements of properly performed spirometry^(9,10). Preparation of the patient is crucial.

Previous studies have shown that a correct measurement can be performed in most children over 5 years of age. For years attempts have been made to use spirometry in younger (three-, and even two-year olds) patients⁽¹¹⁾. However, due to the necessary cooperation, lung function tests are the basis for the diagnosis of asthma in children over 6–7 years of age, adolescents and adults.

Other methods used for the lung function assessment in children, such as low frequency forced oscillation (LFOT), raised volume rapid thoracic compression (RVRTC) or plethysmography, are not routinely used in the diagnostics⁽¹²⁾. Peak expiratory flow (PEF) is the most commonly used parameter to evaluate the airflow through large airways in patients as young as 4 years. In the case of children, there are always doubts about the usefulness of test results for the diagnosis of diseases and therapeutic decision-making. It is believed that sensitivity and specificity are important and, in the case of spirometry, also variability, reproducibility and repeatability of results. If the abovementioned requirements are not met, the diagnostic test is unambiguous⁽¹¹⁾.

In 2006, criteria for the correct performance of the test were established by the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). These criteria are recommended for outcome interpretation in adults and older children. Although the requirements are often not met in patients under 10 years of age, the test result still has a diagnostic value.

Each obtained curve requires visual inspection. Its course should show a rapid increase in exhalation up to peak expiratory flow, followed by a gradual decrease in the airflow until a plateau phase is reached. The curve should not show any cough-related overlaps. In terms of technical accuracy it is required that the test is initiated in an appropriate phase of maximum inspiration, and then full expiration is performed. Furthermore, according to the ATS and ERS guidelines, the volume back extrapolated (VBE) should not exceed 5% FVC or 150 mL. Approximately 80% of children under the age of 10 years are able to perform the test correctly⁽¹¹⁾. The forced expiratory time (FET) in adults and older children should be 6 seconds; since this is impossible to achieve in younger patients, the test is considered correct if the exhalation lasts at least 3 seconds or if the exhalation curve reaches a plateau. The repeatability of the results is achieved when two best FEV1 and FVC

80% dzieci jest w stanie wykonać badanie poprawnie⁽¹¹⁾. Czas manewru nasilonego wydechu (*forced expiratory time*, FET) u dorosłych i starszych dzieci powinien wynosić 6 sekund; ponieważ u młodszych pacjentów jest on nieosiągalny, badanie uznaje się za wykonane poprawnie, jeśli wydech trwa minimum 3 sekundy albo krzywa wydechu osiągnie plateau. Powtarzalność wyników uzyskuje się, gdy dwa najlepsze pomiary FEV1 i FVC nie różnią się o więcej niż 5% lub 150 ml⁽¹³⁾. Dla dzieci poniżej 10. roku życia różnica ta nie powinna być większa od 10% lub 100 ml. Zaleca się, aby do oceny parametrów FVC i FEV1 wybrać najlepsze wyniki, niekoniecznie pochodzące z jednej krzywej. Z kolei w ocenie wskaźnika FEV1/FVC najlepiej uwzględnić wyniki z tej samej krzywej⁽¹⁴⁾.

W przypadku polskiej populacji osób w wieku 7–18 lat zaleca się stosowanie udokumentowanych należnych wartości opracowanych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce-Zdroju⁽¹⁵⁾. W ostatnim czasie przewiduje się, że w przyszłych standardach spirometrycznych pojawi się tendencja do przechodzenia w interpretacji do norm GLI 2012⁽¹⁶⁾. The Global Lung Function Initiative (GLI) jest pierwszą międzynarodową bazą wartości należnych dla spirometrii, obejmującą szeroki przedział wiekowy (od 3. do 95. roku życia) i będącą uśrednionym obrazem zdrowej populacji czterech głównych grup etnicznych na świecie^(17,18).

Zgodnie z GINA 2014 prawidłowe wartości FEV1/FVC wynoszą >0,75–0,80 dla dorosłych i >0,90 dla dzieci. Wartości mniejsze od podanych pozwalają rozpoznać obturację. Kryteria dodatniej próby rozkurczowej według ERS i GINA 2014 to wzrost wartości FEV1 i/lub FVC >12% i >200 ml w porównaniu z wartością wyjściową, a w przypadku dzieci – wzrost FEV1 >12%⁽¹⁹⁾.

CEL PRACY

Celem pracy było określenie zależności między stężeniem tlenu azotu w wydychanym powietrzu u dzieci z astmą stabilną i zaostrzeniem choroby a wynikami dzieci z grupy kontrolnej.

MATERIAŁ I METODY

W badaniu wzięło udział 141 dzieci hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojewódzkiego Instytutu Medycznego. Trzydziestu pięciu pacjentów to dzieci z rozpoznaniem astmy oskrzelowej, z których osiem było w stadium zaostrzenia choroby. Najmłodszy pacjent z tej grupy miał 8 lat i 1 miesiąc, a najstarszy – 17 lat i 3 miesiące. Średnia wieku wyniosła 12 lat i 5 miesięcy. Wśród pacjentów z astmą znalazło się 18 dziewczynek i 17 chłopców. Kryterium włączenia do badania było rozpoznanie astmy zgodne z kryteriami GINA⁽¹⁹⁾, a kryteriami wyłączenia z grupy badanej – brak zgody dziecka i/lub opiekuna na udział w badaniu oraz inne schorzenia układu oddechowego. Grupę kontrolną tworzyło 106 dzieci przyjętych do Kliniki z innych przyczyn, z wyłączeniem chorób układu

measurements are within 150 mL or 5% of each other⁽¹³⁾. For children below 10 years the difference should not exceed 10% or 100 mL. It is recommended that best results, not necessarily from one curve, be selected for the assessment of FVC and FEV1 parameters. On the other hand, results from the same curve should be included in the assessment of FEV1/FVC ratio⁽¹⁴⁾.

In the case of Polish population aged 7–18 years, it is recommended that documented reference values from the Institute of Tuberculosis and Lung Diseases in Rabka-Zdrój be used⁽¹⁵⁾. Recently, it has been expected that the future spirometric standards will include the tendency to use the GLI 2012 standards in the interpretation⁽¹⁶⁾. The Global Lung Function Initiative (GLI) is the first international database of the reference spirometric values covering a wide age range (from 3 up to 95 years of age), which is an averaged picture of a healthy population of the four major ethnic groups worldwide^(17,18).

According to 2014 GINA, correct FEV1/FVC ratio is >0.75–0.80 for adults and >0.90 for children. Lower values indicate obstruction. Criteria for a positive diastolic test according to 2014 ERS and GINA involve the increase in FEV1 and/or FVC >12% and >200 mL vs. baseline, and FEV1 >12% for children⁽¹⁹⁾.

AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to identify the relationship between exhaled nitric oxide levels in children with stable asthma and asthma exacerbation compared to controls.

MATERIAL AND METHODS

The study included 141 patients hospitalized in the Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology of the Military Institute of Medicine. Thirty-five paediatric patients were diagnosed with asthma, including eight children in the stage of exacerbation. The youngest patient in this group was 8 years and 1 month old, the oldest patient was 17 years and 3 months old. The mean age was 12 years and 5 months. Asthmatic patients included 18 girls and 17 boys. The diagnosis of asthma based on GINA⁽¹⁹⁾ classification was the inclusion criterion, whereas lack of child and/or parent consent to participate in the study as well as other respiratory diseases were the exclusion criteria. The control group consisted of 106 children admitted to the hospital for other reasons, with the exception of respiratory diseases. Patients from the control group (56 girls and 50 boys) were aged between 5 years and 8 months and 17 years and 11 months, with a mean age of 12 years. The following tests were performed:

- Spirometry – the lung function test was performed using Lungtest 1000 spirometer (MES). The test was performed with patients in a sitting position. The following parameters were assessed: FEV1, FVC, MEF 50%, FEV1/FVC and the shape of the flow-volume curve. The numer-

oddechowego. Pacjenci z grupy kontrolnej (56 dziewczynek i 50 chłopców) byli w wieku od 5 lat i 8 miesięcy do 17 lat i 11 miesięcy, średnia wynosiła 12 lat.

Wykonano następujące badania:

- Spirometrię – badanie czynnościowe płuc zostało przeprowadzone za pomocą spirometru Lungtest 1000 firmy MES. Pacjenci wykonywali je w pozycji siedzącej. Oceniano następujące parametry: FEV1, FVC, MEF 50%, FEV1%FVC i kształt krzywej przepływ–objętość. Wartości liczbowe badanych parametrów porównywano z wartościami należnymi dla płci, wieku, wzrostu i masy ciała i wyrażano jako ich procent.
- Pomiar NO w wydychanym powietrzu – pomiaru dokonano techniką chemiluminescencji za pomocą analizatora tlenu azotu Hypair FeNO Medisoft. Wynik wyrażano w ppb (*parts per billion*). Wszystkie pomiary były przeprowadzane w godzinach przedpołudniowych, najczęściej między 10.00 a 12.00, co najmniej po 15-minutowym odpoczynku, przed badaniem przedmiotowym i spirometrycznym.

Do analizy statystycznej wyników użyto oprogramowania Statistica. Za istotny statystycznie uznano poziom $p < 0,05$.

WYNIKI

W badaniu zestawiono wyniki pomiarów stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym oraz wyniki badań spirometrycznych w poszczególnych grupach chorych i w grupie kontrolnej. Wykazano, że zróżnicowanie rezultatów jest największe w grupie kontrolnej (2. kwartył zawiera się między 11,13 a 25,01). Mniejsze zróżnicowanie stężenia NO w wydychanym powietrzu zaobserwowano wśród pacjentów z zaostrzeniem astmy (2. kwartył zawiera się między 13,74 a 21,29) i z astmą oskrzelową (2. kwartył zawiera się między 11,61 a 22,62) (ryc. 1). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między FeNO w astmie i zaostrzeniu astmy a wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej.

Wśród chorych z astmą oskrzelową i jej zaostrzeniem można zauważyć niższe parametry FEV1%FVC niż w grupie kontrolnej (tab. 1 i 2), co jest spowodowane mniejszymi (wolniejszymi) przepływami powietrza w czasie wydechu (zwężenie oskrzeli). Różnice nie są jednak istotne statystycznie.

Inny analizowany parametr – MEF 50% – okazał się istotnie statystycznie zmniejszony u chorych z zaostrzeniem astmy w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,008$). U dzieci z astmą bez zaostrzenia jest on średnio niższy niż w grupie kontrolnej, ale nie jest to wartość istotna statystycznie ($p = 0,064$) (tab. 1 i 2).

OMÓWIENIE

Badanie stężenia FeNO jest metodą prostą, bezpieczną i niepowodującą nasilenia objawów. Charakteryzuje się wysoką czułością (67,2–92,7%) i zadowalającą swoistością (76,0–96,3%) w rozpoznawaniu astmy^(2,20).

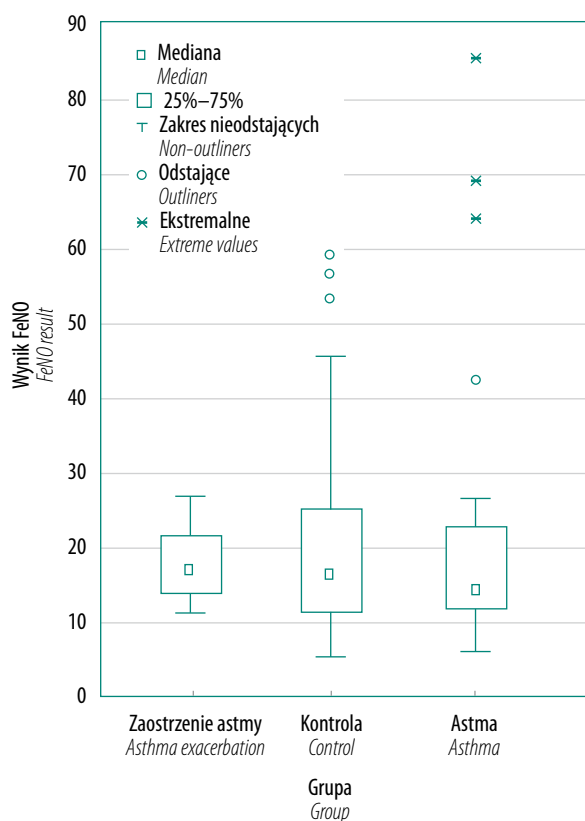
ical values of the evaluated parameters were compared with the reference values for gender, age, height and body weight and expressed in percentage.

- The measurement of exhaled NO levels – the measurement was performed using chemiluminescence technique with Hypair FeNO Medisoft analyzer. The results were expressed in ppb (parts per billion). All measurements were performed in the morning, usually between 10.00 a.m. and 12.00 p.m., after at least 15 minute rest, prior to physical examination and spirometry.

Statistica software was used for statistical analysis. Statistically significant level of $p < 0.05$ was accepted.

RESULTS

The results from the measurements of exhaled nitric oxide levels and spirometry outcomes in the individual patients and controls were compared in the study. The study showed the highest differences in the results in the control group (2nd quartile ranged between 11.13 and 25.01). Smaller differences in the levels of exhaled NO were observed among patients with asthma exacerbation (2nd quartile in the range of 13.74 and 21.29) and asthma (2nd quartile in the range of 11.61 and 22.62) (Fig. 1). Statistically, no significant difference related to FeNO levels has been



Ryc. 1 Mediana z rozrzutem FeNO u dzieci z zaostrzeniem astmy i astmą oraz w grupie kontrolnej

Fig. 1. Median FeNO level with dispersion in children with asthma exacerbation and asthma as well as in controls

Testy t t tests Grupa 1.: zaostrzenie astmy Group 1: asthma exacerbation Grupa 2.: kontrola Group 2: control											
Zmienna Variable	Średnia – zaostrzenie astmy Mean – asthma exacerbation	Średnia – kontrola Mean – control	t	df	p	N ważnych – zaostrzenie astmy N significant values – asthma exacerbation	N ważnych – kontrola N significant values – control	Odchylenie standardowe – zaostrzenie astmy Standard deviation – asthma exacerbation	Odchylenie standardowe – kontrola Standard deviation – control	Iloraz F – wariancje The F quotient – variations	p – wariancje p – variations
MEF 50%	70,25	93,4811	–2,6929	112	0,00817	8	106	22,7392	23,5797	1,07529	1
FEV1%FVC EX%	90,75	98,0377	–1,9209	112	0,05728	8	106	10,3888	10,3444	1,0086	0,85908
Wynik FeNO FeNO result	17,6975	19,424	–0,3909	112	0,6966	8	106	5,415	12,3623	5,21189	0,026882

Tab. 1. Średnie wartości MEF 50%, FEV1%FVC EX% i FeNO w grupie dzieci z zaostrzeniem astmy i w grupie kontrolnej

Tab. 1. Mean values of MEF 50%, FEV1%FVC EX% and FeNO in the group of children with asthma exacerbation and the control group

Badania epidemiologiczne sugerują, że stężenie FeNO powinno być obiecującym markerem głównie dla eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych^(2,3). Jako marker stanu zapalnego układu oddechowego tlenek azotu pełni ważną funkcję w różnicowej diagnostyce alergologicznej^(3,21). Jego pomiar pozwala m.in. na diagnostykę astmy przed włączeniem leczenia przeciwzapalnego i optymalne dobranie dawki glikokortykosteroidów, a tym samym na redukcję działań niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem tych leków przy zachowaniu dobrej kontroli astmy⁽⁴⁾. Stężenie FeNO szybko spada w odpowiedzi na leczenie przeciwzapalne⁽²²⁾, dlatego pomiary są przydatne także w długotrwałym monitorowaniu leczenia astmy⁽²³⁾. Podwyższone stężenie można jednak zaobserwować również u chorych z innymi schorzeniami: zespołem Churga–Strauss, alergicznym nieżytem nosa, infekcjami wirusowymi, marskością wątroby, a także odrzuceniem przeszczepu płuc, zakażeniem grzybiczym, chorobą nowotworową płuc, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Obniżenie tego wskaźnika występuje natomiast w mukowiscydozie,

observed between patients with asthma and asthma exacerbation and the controls.

Lower FEV1%FVC parameters can be observed in patients with asthma and asthma exacerbation compared to controls (Tabs. 1 and 2), which results from smaller (slower) airflow during exhalation (bronchoconstriction). However, these differences were statistically insignificant.

Another evaluated parameter, i.e. MEF 50%, was shown to be statistically significantly reduced in patients with asthma exacerbation compared with the control group ($p = 0.008$). It was lower in children with asthma than in the control group, however, the value was statistically insignificant ($p = 0.064$) (Tabs. 1 and 2).

DISCUSSION

FeNO level measurement is a simple and safe method, which does not increase the severity of symptoms. It shows a high sensitivity (67.2–92.7%) and a satisfactory specificity (76.0–96.3%) in the diagnosis of asthma^(2,20).

Testy t t tests Grupa 1.: astma Group 1: asthma Grupa 2.: kontrola Group 2: control											
Zmienna Variable	Średnia – astma Mean – asthma	Średnia – kontrola Mean – control	t	df	p	N ważnych – astma N significant values – asthma	N ważnych – kontrola N significant values – control	Odchylenie standardowe – astma Standard deviation – asthma	Odchylenie standardowe – kontrola Standard deviation – control	Iloraz F – wariancje The F quotient – variations	p – wariancje p – variations
MEF 50%	81,1111	93,4811	–1,8681	13	0,06396	27	106	21,955	23,5797	1,15347	0,6968
FEV1%FVC EX%	94,4444	98,0377	–1,6811	13	0,09511	27	106	7,9485	10,3444	1,69371	0,12347
Wynik FeNO FeNO result	22,0059	19,424	0,8448	13	0,39974	27	106	19,8857	12,3623	2,58749	0,0007

Tab. 2. Średnie wartości MEF 50%, FEV1%FVC EX% i FeNO w grupie dzieci z astmą i w grupie kontrolnej

Tab. 2. Mean values of MEF 50%, FEV1%FVC EX% and FeNO in the group of children with asthma and the control group

pierwotnej dyskinazie rzęsek, nadciśnieniu płucnym, HIV i zespole ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS).

Badanie stężenia FeNO należy wykonywać przed innymi testami układu oddechowego, ponieważ manewry spirometryczne, wysiłek fizyczny i skurcz oskrzeli mogą obniżać stężenie tlenu azotu. Szczególną uwagę trzeba zwrócić na problem aktywnego i biernego palenia tytoniu, ponieważ dym tytoniowy ma duży wpływ na obniżenie wyniku pomiaru^(2,6,23). Należy pamiętać, że niskie stężenie FeNO nie pozwala wykluczyć astmy u dzieci⁽³⁾.

Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej zaleca m.in.:

- stosowanie pomiaru wydychanego tlenu azotu w diagnostyce eozynofilowego zapalenia oskrzeli;
- korzystanie z FeNO w określaniu prawdopodobieństwa reakcji na leczenie glikokortykosteroidami u osób z przewlekłymi objawami stanu zapalnego dróg oddechowych;
- stosowanie FeNO w monitorowaniu stanu zapalnego dróg oddechowych u pacjentów z astmą;
- interpretację stężenia FeNO <25 ppb u dorosłych (<20 ppb u dzieci) jako mało prawdopodobnego zapalenia eozynofilowego i słabej reakcji na leczenie glikokortykosteroidami;
- interpretację stężenia FeNO >50 ppb u dorosłych (>35 ppb u dzieci) jako wskazującego na zapalenie eozynofilowe i dobrą reakcję na leczenie glikokortykosteroidami u pacjentów objawowych;
- interpretację stężenia FeNO między 25 a 50 ppb u dorosłych (20–35 ppb u dzieci) na podstawie sytuacji klinicznej^(23,24).

Trwają dyskusje nad zmianą wartości FeNO, którą należy uznać za istotną. Przytoczone zalecenia podają, że jest to wzrost o 10 ppb, gdy wartości FeNO wynoszą do 50 ppb, i o 20%, gdy przekraczają 50 ppb⁽²⁴⁾.

Analiza przydatności stężenia tlenu azotu u pacjentów z astmą jako markera stanu zapalnego mającego pomóc w podejmowaniu decyzji klinicznych była badana i dyskutowana w wielu pracach. Wnioski są niejednoznaczne: część badań dowodzi ścisłej korelacji między FeNO a stopniem nadreaktywności oskrzeli, inne – korelacji tylko częściowej, bez istotnej statystycznie zależności. Jeszcze inne podają w wątpliwość przydatność tej metody w podejmowaniu decyzji klinicznych.

W prezentowanym badaniu nie wykazano zależności między FeNO u dzieci z astmą i jej zaostrzeniem a wynikami w grupie kontrolnej. Z kolei parametr MEF 50% był istotnie statystycznie niższy tylko u dzieci z zaostrzeniem astmy (w porównaniu z grupą kontrolną); u pacjentów z astmą bez zaostrzenia nie wykazano już takiej zależności. Podobne wyniki opublikowali m.in. Silvestri i wsp. W ich badaniu, chociaż stężenie FeNO w grupie dzieci z astmą (średnio 30 ppb) było wyższe niż w grupie kontrolnej (średnio 4,1 ppb), FeNO nie korelowało z parametrami spirometrycznymi⁽²³⁾.

W badaniu Kaczmarek wartości FeNO u dzieci z zaostrzeniem astmy okazały się wyższe niż u dzieci bez zaostrzenia,

Epidemiological studies suggest that FeNO levels should be a promising marker of eosinophilic airway inflammation^(2,3). As a marker of respiratory inflammation, nitric oxide plays an important role in differential allergy diagnostics^(3,21). Its measurement allows for, among other things, asthma diagnostics prior to anti-inflammatory treatment initiation as well as optimal dosing of corticosteroids, and thus reduced adverse effects associated with the long-term use of these agents, with the maintenance of good asthma control⁽⁴⁾.

The FeNO levels decrease rapidly in response to anti-inflammatory therapy⁽²²⁾, therefore their measurements are also useful for long-term monitoring of asthma therapy⁽²³⁾. However, increased FeNO levels may be also observed in patients with other conditions, such as Churg–Strauss syndrome, allergic rhinitis, viral infections, liver cirrhosis as well as lung transplant rejection, fungal infection, cancer, pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD). On the other hand, reduction in FeNO levels occurs in patients with fibrocystic disease, primary ciliary dyskinesia, pulmonary hypertension, HIV infection and acute respiratory distress syndrome (ARDS).

The assessment of FeNO levels should be performed prior to other respiratory tests as spirometric manoeuvres, physical exercise and bronchospasm may decrease nitric oxide levels. Particular attention should be paid to the problem of active and passive smoking, as tobacco smoke has significant effects on the reduction of measurement outcomes^(2,6,23). It should be noted that asthma cannot be excluded in children based on low FeNO levels⁽³⁾.

The American Thoracic Society recommends the following:

- the use of FeNO in the diagnosis of eosinophilic airway inflammation;
- the use of FeNO in determining the likelihood of steroid responsiveness in individuals with chronic respiratory symptoms;
- the use of FeNO in monitoring airway inflammation in patients with asthma;
- that FeNO less than 25 ppb in adults (<20 ppb in children) be used to indicate that eosinophilic inflammation and responsiveness to corticosteroids are less likely;
- that FeNO greater than 50 ppb in adults (>35 ppb in children) be used to indicate that eosinophilic inflammation and, in symptomatic patients, responsiveness to corticosteroids are likely;
- that FeNO values between 25 ppb and 50 ppb in adults (20–35 ppb in children) should be interpreted with reference to the clinical context^(23,24).

The change in the FeNO value, which should be considered significant, is currently being discussed. The abovementioned recommendations indicate that this would be an increase by 10 ppb when FeNO values are up to 50 ppb and by 20% when FeNO values exceed 50 ppb⁽²⁴⁾.

The analysis of the utility of nitric oxide in patients with asthma as a marker of inflammation used to help in clinical decision-making has been investigated and discussed in number of studies. Conclusions are ambiguous: some

jednak różnice nie były istotne statystycznie⁽²⁶⁾. De Jongste i wsp. zasugerowali, że uwzględnienie pomiarów FeNO nie wpływa na efekt leczenia w porównaniu z monitorowaniem objawów klinicznych⁽²⁷⁾. Również Tworek i wsp. nie wykazali zależności między FeNO a stopniem nasilenia astmy⁽²⁸⁾.

Ciekawym spostrzeżeniem poczynionym podczas prezentowanych badań było istotne zróżnicowanie stężenia FeNO w grupie kontrolnej, czego nie obserwowano u dzieci chorych (z astmą stabilną lub jej zaostrzeniem). Wskazuje to na istnienie szeregu czynników, które wpływają na FeNO, oraz sugeruje, by zachować dużą ostrożność w doborze badanych i dbałość o poprawne przeprowadzenie badania.

Wielu autorów przytacza dowody na to, że badanie pomiaru stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym jako wskaźnika procesu zapalnego błony śluzowej oskrzeli jest potencjalnie przydatne w diagnozowaniu i monitorowaniu astmy u dzieci^(2,22). U niepalących osób chorych na astmę alergiczną wykazano dodatnią korelację między wzrostem stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO) a nieswoistą nadreaktywnością oskrzeli⁽²⁾. Wiele badań potwierdza przydatność pomiaru FeNO w różnych schorzeniach układu oddechowego, w tym w astmie^(4,11,29). W badaniu Langley i wsp., przeprowadzonym na grupie dzieci z zaostrzeniem astmy wymagającym leczenia lekami wziewnymi rozszerzającymi oskrzela i systemowo podawanymi glikokortykosteroidami, udowodniono dodatnią korelację między FeNO a przewidywanym FEV1⁽³⁰⁾. Z kolei Ratnawati i Thomas dowodzą, iż obniżenie FeNO poprzedzało poprawę parametru FEV1 po doustnym leczeniu glikokortykosteroidami⁽³¹⁾.

Zważywszy na przywołane publikacje, wydaje się, iż należy zachować dużą ostrożność w interpretacji stężeń tlenu azotu. Nie każde dziecko z astmą ma podwyższone stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu, a jednocześnie stosowanie leków przeciwzapalnych, głównie glikokortykosteroidów, skutkuje bardzo szybkim spadkiem wartości FeNO, co nie zawsze koreluje z dobrą kontrolą astmy. Z kolei u części pacjentów z łagodną lub bezobjawową postacią astmy wartości pomiaru mogą być już podwyższone^(8,32).

Istnieją liczne argumenty przemawiające za stosowaniem omawianego pomiaru i przeciwko niemu. Bez wątpienia jednak badanie to może pomóc znaleźć odpowiedź na kilka pytań ważnych z klinicznego punktu widzenia: Czy należy zwiększyć dawkę wziewnych glikokortykosteroidów lub zamienić je na inne leki przeciwzapalne? W którym momencie trzeba się wycofać z leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami i czy jest to bezpieczne w bieżącej sytuacji? Kiedy u dziecka z objawami wskazującymi na astmę można ją już rozpoznać?⁽⁷⁾.

WNIOSKI

Pomiary stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu są potencjalnie pomocne w monitorowaniu astmy u dzieci, lecz wyniki trzeba interpretować indywidualnie,

of the studies have shown a close correlation between FeNO and the degree of bronchial hyperresponsiveness, whereas other studies indicate only partial correlation, without a statistically significant relationship. There are also studies which question the usefulness of this method in clinical decision-making.

In the present study, no correlation has been shown between FeNO in children with asthma and its exacerbation and the results obtained in the control group. MEF 50% was statistically significantly lower only in children with asthma exacerbation (compared with controls); no such correlation has been shown in patients with asthma without exacerbation. Similar findings were published, among others, by Silvestri *et al.* They showed that although FeNO levels were higher in children with asthma (average 20 ppb) compared with controls (average 4.1 ppb), there was no correlation between FeNO and spirometric parameters⁽²⁵⁾.

In the study by Kaczmarek, FeNO values were shown to be higher in children with asthma exacerbation than in those without exacerbation, however, the differences were statistically insignificant⁽²⁶⁾. De Jongste *et al.* suggested that FeNO measurements have no effects on treatment outcomes compared with clinical symptom monitoring⁽²⁷⁾. Tworek *et al.* also failed to show a relationship between FeNO and asthma severity⁽²⁸⁾.

Significant differences in FeNO levels in the control group, which were not observed in children with asthma (stable asthma or asthma exacerbation) was an interesting finding in the present study. This indicates the involvement of multiple factors affecting FeNO and suggests careful selection of subjects as well as particular care to perform the tests correctly.

Many authors provide evidence that the measurement of exhaled nitric oxide levels, as an indicator of inflammation of the bronchial mucosa, is potentially useful in the diagnosis and monitoring of asthma in children^(2,22). A positive correlation between increased exhaled nitric oxide levels (FeNO) and non-specific bronchial hyperresponsiveness was shown in non-smokers with allergic asthma⁽²⁾. The utility of FeNO measurement in different respiratory diseases, including asthma, has been confirmed in a number of studies^(4,11,29). Langley *et al.* showed a positive correlation between FeNO and the predicted FEV1 in their study in children with asthma exacerbation requiring the use of inhaled bronchodilators and systemic corticosteroids⁽³⁰⁾. Ratnawati and Thomas have shown that a decrease in FeNO preceded the improvement in FEV1 parameter following oral corticosteroid administration⁽³¹⁾.

Considering the cited publications, it seems that the nitric oxide levels should be interpreted with caution. Not all asthmatic children show increased exhaled nitric oxide levels and the use of anti-inflammatory agents, mainly corticosteroids, results in a rapid decrease in FeNO, which is not always correlated with proper asthma control. On the other hand, the measurement values may be already increased in patients with mild or asymptomatic asthma^(8,32).

zawsze w odniesieniu do konkretnej sytuacji klinicznej – z uwzględnieniem chorób współistniejących, danych z wywiadu, badania przedmiotowego i badań dodatkowych^(2,11). Stężenia FeNO u dzieci zdrowych charakteryzują się dużym zróżnicowaniem. Tylko część czynników wpływających na pomiar FeNO można wyeliminować, co znacznie utrudnia interpretację wyników pomiarów i w dużym stopniu wyklucza zastosowanie ich w diagnostyce i monitorowaniu na szeroką skalę.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Jaffrey S: Tlenek azotu. In: Katzung BG, Masters SB, Trezor AJ (eds.): Farmakologia ogólna i kliniczna. Vol. 1, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2012: 377–384.
2. Ziętkowski Z, Ziętkowska E, Bodzenta-Lukaszyk A: Kliniczne znaczenie pomiarów stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym w chorobach układu oddechowego. *Alerg Astma Immun* 2009; 14: 215–222.
3. Carroll W, Ruggins N: Managing childhood asthma: clinical experience with the measurement of fractional exhaled nitric oxide (FeNO). *Paediatr Child Health* 2014; 24: 260–263.
4. Lewandowicz AM, Pawliczak R: Znaczenie metabolizmu argininy w astmie oskrzelowej. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2007; 61: 156–166.
5. Sokołowska M, Włodek L: Dobrze i źle strony tlenu azotu. *Folia Cardiol* 2001; 8: 467–477.
6. Ziętkowski Z: Tlenek azotu w powietrzu wydychanym – praktyczne zasady wykonywania oraz interpretacji wyników. *Alergia* 2010; 1: 29–33.
7. Turner S: Exhaled nitric oxide and the management of childhood asthma – yet another promising biomarker “has been” or a misunderstood gem. *Paediatr Respir Rev* 2015; 16: 88–96.
8. Gjurow-Podlecka D, Majak P, Kałuzińska-Parzyszczek I *et al.*: Stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym koreluje ze zmianą FEV1 w próbie odwracalności obturacji oskrzeli u dzieci chorych na astmę. *Alerg Astma Immun* 2010; 15: 203–207.
9. Boros P: Spirometria w świetle wytycznych ATS/ERS i PTChP oraz standardów GINA 2007 i GOLD 2007. *Przew Lek* 2008; 1: 32–33.
10. Jasik A, Marcinowska-Suchowierska E: Badanie spirometryczne w praktyce lekarza rodzinnego. *Post Nauk Med* 2007; 4: 125–129.
11. Jaworska J, Zagórska W, Feleszko W: Przydatność spirometrii i testów prowokacji oskrzeli u dzieci. *Współczesna Alergologia Info* 2009; 4: 170–175.
12. Chmielewska-Szewczyk D: Diagnostyka astmy u dzieci. *Alergia* 2007; 2: 4–8.
13. Siergiejko Z, Siergiejko G, Siergiejko P *et al.*: Spirometria – samodzielne poprawne wykonanie badania. *Alergia* 2013; 3: 49–56.
14. Tomalak W, Radliński J, Czajkowska-Malinowska M: Oscylogrometria impulsowa w ocenie stanu drobnych dróg oddechowych. *Prz Elektrotech* 2014; 90: 157–159.
15. Zawadzka-Krajewska A: Trudności w rozpoznawaniu astmy u małych dzieci. *Alergia* 2006; 4: 19–20.
16. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. *Pneumon Alergol Pol* 2006; 74: supl 1.
17. Global Lung Function Initiative. Available from: www.lungfunction.org.
18. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ *et al.*: ERS Global Lung Function Initiative: Multi-ethnic reference values for spirometry for

There are a number of arguments for and against the use of FeNO measurement. However, this study may undoubtedly help to answer a few clinically important questions: Is it necessary to increase the dose of inhaled corticosteroids or replace them with other anti-inflammatory agents? At which point should the inhaled corticosteroids be withdrawn and will it be safe under current circumstances? When can we diagnose asthma in a child with symptoms indicating this condition?⁽⁷⁾.

CONCLUSIONS

Although the measurement of exhaled nitric oxide levels is potentially useful in asthma monitoring in children, the results should be interpreted individually, always with reference to a particular clinical case, as well as with comorbidities, medical history data, physical examination and additional tests taken into consideration^(2,11). Healthy children show very diverse FeNO levels. Only some of the factors affecting the measurement of FeNO can be eliminated, which significantly hinders the interpretation of outcomes and largely precludes their use in the diagnostics and monitoring on a large scale.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

- the 3–95 year age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324–1343.
19. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2014. Available from: www.gin-asthma.org.
 20. Berkman N, Avital A, Breuer R *et al.*: Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax* 2005; 60: 383–388.
 21. Wan KS, Chiu WH, Yang W: Asthma diagnosis and severity monitoring in primary school children: essential role of sequential testing of exhaled nitric oxide. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014; 42: 439–443.
 22. Sordillo JE, Webb T, Kwan D *et al.*: Allergen exposure modifies the relation of sensitization to fraction of exhaled nitric oxide levels in children at risk for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1165–1172.e5.
 23. Kłak A, Krzych-Falta E, Samoliński B: Rola tlenku azotu w stanie zapalnym dróg oddechowych. *Alerg Astma Immun* 2013; 18: 91–96.
 24. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC *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: 602–615.
 25. Silvestri M, Spallarossa D, Battistini E *et al.*: Dissociation between exhaled nitric oxide and hyperresponsiveness in children with mild intermittent asthma. *Thorax* 2000; 55: 484–488.
 26. Kaczmarek M: Ocena parametrów klinicznych, spirometrycznych i stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym u dzieci chorych na astmę w czasie rocznej obserwacji prospektywnej. Rozprawa doktorska. Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań 2012.
 27. de Jongste JC, Carraro S, Hop WC *et al.*: Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 93–97.
 28. Tworek D, Bocheńska-Marciniak M, Kupczyk M *et al.*: Brak korelacji między stężeniem tlenku azotu w powietrzu wydychanym (eNO) a klinicznymi wskaźnikami nasilenia choroby i jakością życia w grupie chorych na lekką i umiarkowaną astmę oskrzelową. *Pneumonol Alergol Pol* 2006; 74: 391–395.
 29. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP *et al.*: Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2163–2173.
 30. Langley EW, Gebretsadik T, Hartert TV *et al.*: Exhaled nitric oxide is associated with severity of pediatric acute asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 618–620.e1.
 31. Ratnawati R, Thomas PS: Exhaled nitric oxide in paediatric asthma. *Chronic Respir Dis* 2005; 2: 163–174.
 32. Kharitonov SA, Barnes PJ: Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1693–1722.