

УДК 616.211-002.193-056.3+616.248: 616.24-008.7: 612.112.92
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-79-85>

Клиническое значение оксида азота выдыхаемого воздуха, назального оксида азота, эозинофилов периферической крови как маркеров воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и аллергическом рините

С. А. Реброва¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, 190013, Россия

Хроническое воспаление дыхательных путей играет важную роль в развитии и прогрессировании бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР). Отсутствие корреляции между выраженностью клинических симптомов и активностью воспаления определяет необходимость разработки и внедрения в клиническую практику различных биомаркеров. В основе аллергической БА и АР лежит преимущественно эозинофильное воспаление. Достаточно изученными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей являются эозинофилы периферической крови, оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO), назальный оксид азота (nNO). FeNO повышается при БА и АР, снижается при использовании глюкокортикоидов, может использоваться для мониторинга течения этих заболеваний, а также при диагностике БА. nNO также может использоваться как суррогатный маркер эозинофильного воспаления верхних дыхательных путей, но результаты исследований противоречивы и требуются дальнейшие исследования по клиническому значению этого маркера. Существенным ограничением использования уровня оксида азота в реальной клинической практике является высокая стоимость анализаторов и их комплектующих. Актуален поиск более дешевых маркеров, которые могут быть использованы в практической работе для оценки эозинофильного воспаления верхних и нижних дыхательных путей, в частности эозинофилов периферической крови. В большом количестве работ доказана возможность использования эозинофилов периферической крови как маркеров эозинофильного воспаления нижних дыхательных путей, они сопоставимы с эозинофилами индуцированной мокроты, могут быть полезны в оценке тяжести и контроля БА, а также при назначении биологической терапии. В доступной литературе не удалось найти данных об использовании эозинофилов периферической крови для оценки воспаления верхних дыхательных путей. Маркеры воспаления дыхательных путей являются важным инструментом для уточнения фенотипа/эндотипа респираторных заболеваний и индивидуального подхода к лечению пациентов с БА и АР.

Ключевые слова: маркеры эозинофильного воспаления, эозинофилы крови, FeNO, nNO, бронхиальная астма, аллергический ринит.

Для цитирования: Реброва С. А. Клиническое значение оксида азота выдыхаемого воздуха, назального оксида азота, эозинофилов периферической крови как маркеров воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и аллергическом рините. *Российская оториноларингология*. 2023;22(1):79–85. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-79-85>

Clinical significance of exhaled nitric oxide, nasal nitric oxide, peripheral blood eosinophiles as markers of airway inflammation in bronchial asthma and allergic rhinitis

S. A. Rebrova¹

¹ Saint Petersburg Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russia

Chronic airway inflammation plays an important role in the development and progression of bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR). The lack of correlation between the severity of clinical symptoms and the activity of inflammation determines the need to develop and introduce various biomarkers into clinical practice. Allergic BA and AR are predominantly based on eosinophilic inflammation. Sufficiently studied markers of eosinophilic inflammation of the respiratory tract are peripheral blood eosinophils, exhaled nitric oxide (FeNO), nasal nitric

oxide (nNO). FeNO increases in BA and AR, decreases with the use of glucocorticoids, and can be used to monitor the course of these diseases as well as in the diagnosis of BA. nNO can also be used as a surrogate marker for eosinophilic inflammation of the upper airways, but research results are conflicting, and further research is required on the clinical significance of this marker. A significant limitation of the use of nitric oxide levels in real clinical practice is the high cost of analyzers and their components. The search for cheaper markers that can be used in practical work to assess eosinophilic inflammation of the upper and lower respiratory tract, in particular, peripheral blood eosinophils, is relevant. A large number of studies have proven the possibility of using peripheral blood eosinophils as markers of eosinophilic inflammation of the lower respiratory tract. They are comparable to induced sputum eosinophils and can be useful in assessing the severity and control of asthma as well as in prescribing biological therapy. In the available literature, it was not possible to find data on the use of peripheral blood eosinophils to assess inflammation of the upper respiratory tract. Airway inflammation markers are an important tool for clarifying the phenotype/endotype of respiratory diseases and for an individual approach to the treatment of patients with BA and AR.

Keywords: markers of eosinophilic inflammation, blood eosinophils, FeNO, nNO, bronchial asthma, allergic rhinitis.

For citation: Rebrova S. A. Clinical significance of exhaled nitric oxide, nasal nitric oxide, peripheral blood eosinophils as markers of airway inflammation in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Russian Otorhinology*. 2023;22(1):79-85. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-79-85>

Бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний дыхательной системы, поражающих значительную часть населения (360 млн – БА, 500 млн – АР) в различных странах мира, в том числе и в России [1]. Они существенно ухудшают качество жизни как самих пациентов, так и членов их семей и имеют высокую стоимость лечения. Кроме этого, БА является причиной смерти 400 000 человек в мире [2].

Хроническое воспаление дыхательных путей играет важную роль в развитии и прогрессировании БА и АР [3–5]. Отсутствие корреляции между выраженностью клинических симптомов и активностью воспаления определяет необходимость разработки и внедрения в клиническую практику различных биомаркеров. Их использование позволяет выделить различные фенотипы и эндотипы БА и АР, что важно для разработки персонализированного лечения.

Цель работы: анализ научной литературы для оценки клинической значимости оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO), назального оксида азота (nNO), эозинофилов периферической крови как доступных и неинвазивных маркеров воспаления дыхательных путей.

Использование доступных, неинвазивных маркеров в широкой клинической практике может в индивидуальном подходе к пациенту, подбору оптимальной терапии, оценке эффективности лечения, прогнозированию дальнейшего течения заболеваний и, возможно, профилактике обострений и осложнений. Идеальные биомаркеры должны быть специфичны и чувствительны, воспроизводимы, легко измеримы, недороги, информативны и реально полезны для принятия решения в клинической практике.

В основе аллергической БА и АР лежит преимущественно эозинофильное воспаление.

Достаточно изученными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей являются эозинофилы периферической крови, FeNO, nNO.

Оксид азота выдыхаемого воздуха и назальный оксид азота

Оксид азота (NO) – это универсальная молекула, имеющая значение при многих физиологических и патологических процессах в организме человека.

В зависимости от локализации различают следующие изоформы NO-синтаз (NOS): эндотелиальные (eNOS) и нейрональные (nNOS) – конститутивные изоформы, а также макрофагальная (mNOS) – индуцибельная изоформа. Изоформы eNOS и nNOS конститутивно экспрессируются, тогда как mNOS обычно экспрессируется в активированных клетках, хотя может также конститутивно экспрессироваться и быть активной, например в пазухах носа. NOS, по-видимому, не регулируется, а скорее контролируется на уровне транскрипции, и, как только фермент экспрессируется, он будет продуцировать большие количества NO в течение продолжительного периода, в зависимости от того, как долго фермент присутствует в данной клетке или ткани.

NO, образующийся в верхних и нижних дыхательных путях, по градиенту концентраций, посредством диффузии попадает в просвет дыхательных путей. Количественно NO выражается в ppb – одна частица газа на миллиард частиц воздуха. Наибольший уровень NO в полости носа (nNO – назальная фракция) 3000 ppb [6], что связано с постоянной экспрессией iNOS эпителием пазух носа [7]. Уровень NO в нижних дыхательных путях (FeNO) значительно ниже (1–9 ppb [8, 9]) и может вырабатываться как эпителием дыхательных путей, так и альвеолоцитами [10].

В дыхательной системе NO действует как сигнальная молекула межклеточного информаци-

онного процесса для модуляции тонуса сосудов и бронхов, стимулирования дилатации бронхов и сосудов, облегчения биения ресничек эпителиальных клеток. Все три типа NOS, участвующих в биосинтезе NO, постоянно присутствуют в дыхательной системе для обеспечения непрерывного синтеза NO. При воспалении биосинтез NO в дыхательных путях индуцируется iNOS, присутствующей в клетках респираторного эпителия и в эозинофилах, базофилах, нейтрофилах, тучных клетках, В- и Т-лимфоцитах [11, 12]. Увеличенное количество NO интегрировано в поток выдыхаемого воздуха и может быть измерено. В настоящее время для измерения NO наиболее широко используются хемилюминесцентные, электрохимические датчики и приборы на основе лазерных технологий. Хемилюминесцентный метод является золотым стандартом для измерения, выдыхаемого NO [13, 14].

На сегодняшний день имеется достаточное количество исследований по FeNO, его значению как маркера эозинофильного воспаления дыхательных путей [15–17]. На основании рекомендаций Американского торакального общества и Европейского респираторного общества 1999, 2005 гг. определены клинически значимые уровни FeNO: менее 25 ppb (для детей < 20 ppb) указывает на то, что эозинофильное воспаление нижних дыхательных путей маловероятно. Концентрации более 50 ppb (> 35 ppb у детей) говорят об эозинофильном воспалении, а у пациентов с клиническими симптомами БА вероятно положительная реакция на терапию кортикостероидами [18]. Также надо учитывать ряд факторов, влияющих на уровень FeNO, таких как курение – уменьшает уровень FeNO [19], диета, богатая нитритами, инфекции – повышает уровень FeNO [13], также FeNO выше у мужчин, увеличивается с возрастом, массой и ростом, выше у азиатов [6]. Наряду с повышением FeNO при БА [15] отмечается его повышение у пациентов с риском БА [12, 16, 20]. Анализ 43 исследований с участием 13 747 пациентов показал, что у людей в возрасте 5 лет и старше при положительном результате уровня FeNO возможность диагноза БА возрастает в 2,8–7 раз [15, 16], но определение уровня FeNO – это часть диагностического алгоритма – и при диагностике БА его надо использовать совместно со спирометрией для оценки степени обструкции [16]. Высокие значения FeNO повышают вероятность диагноза БА, но и нормальный уровень не исключает диагноза БА [18]. По данным литературы для диагностики БА, чувствительность FeNO составляет 43–88%, специфичность 60–92% [14, 21]. Возможно использование FeNO для мониторинга БА [22]. У пациентов с БА даже при отсутствии симптомов повышенный уровень FeNO может говорить о стойком воспалении дыхательных путей,

что в дальнейшем может приводить к тяжелым обострениям БА и ремоделированию дыхательных путей [11]. Повышенная концентрация FeNO наблюдается при неконтролируемой БА [23–25], уровни FeNO > 45 ppb у детей и 20–35 ppb у взрослых коррелируют с потерей контроля БА, даже при отсутствии симптомов [15]. Высокие уровни FeNO коррелируют с гиперреактивностью дыхательных путей [26, 27], уровни > 35 ppb с более тяжелым течением БА [27]. Но уровни FeNO могут снижаться у пациентов с тяжелой БА, с частыми обострениями, что, вероятно, связано с приемом высоких доз кортикостероидов [28], а значит создает трудности при использовании FeNO в клинической практике. Многими исследованиями показана корреляция FeNO с эозинофилами мокроты (>3%) и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [29, 30], что дает возможность использования FeNO как более доступного, неинвазивного маркера для оценки эозинофильного воспаления нижних дыхательных путей. Хорошо известно, что FeNO является предиктором ответа на глюкокортикоиды [12, 18, 31], особенно у стероиднаивных пациентов, и чем выше уровень FeNO, тем лучше ответ на кортикостероиды [32]. Авторы недавно проведенного мета-анализа на основе 22 исследований и с участием 3208 пациентов (взрослых и детей) пришли к выводу, что изменение терапии БА на основе FeNO эффективно для предупреждения обострений астмы у взрослых, хотя для рекомендаций по использованию FeNO в рутинной клинической практике для коррекции терапии БА недостаточно исследований [32]. В то же время эксперты GINA не рекомендуют коррекцию терапии глюкокортикоидами на основании FeNO.

Уровень FeNO может быть предиктором ответа на биологическую терапию: уровень FeNO более 20 ppb может быть связан с хорошим ответом на терапию омализумабом, более 25 ppb – с хорошим ответом на терапию дупилумабом.

Ряд исследований показали повышенный уровень FeNO у пациентов с АР [12, 26, 33]. Согласно недавнему исследованию [33], у каждого четвертого пациента с аллергическим ринитом и очень высокими значениями FeNO (>50 ppb) при последующем наблюдении развилась астма. Значение FeNO при АР продолжает изучаться. Таким образом, FeNO является маркером эозинофильного воспаления дыхательных путей, повышается при БА и АР, снижается при использовании глюкокортикоидов. Он может использоваться для мониторинга течения этих заболеваний, а также полезен при диагностике БА [34].

В настоящее время исследований по значимости назального оксида азота (nNO) значительно меньше, чем исследований по FeNO. Источниками nNO являются пазухи носа и сли-

зистая полости носа (эпителий, тучные клетки, эозинофилы и другие клетки) [11]. Назальный оксид азота продуцируется всеми тремя изоформами NOS, которые были идентифицированы в верхних дыхательных путях в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа, в парасимпатических нейронах, иннервирующих носовые сосуды, в эндотелиальных клетках и в реснитчатых эпителиальных клетках [35]. Назальный оксид азота выполняет ряд физиологических функций: защиту хозяина от бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, сохранение стерильного микроокружения околоносовых пазух, регуляцию подвижности ресничек [14]. В настоящее время рекомендуются два метода оценки пНО: носовая аспирация через одну ноздрю и носовой выдох через плотную лицевую маску с фиксированным потоком [11]. Продолжают разрабатываться стандартизированные методики определения назального оксида азота. Измерения пНО были предложены в качестве диагностического инструмента только при нескольких заболеваниях. При первичной цилиарной дискинезии пНО на сегодняшний день является наиболее эффективным инструментом скрининга, со специфичностью 88%, чувствительностью 100% [36]. Некоторые авторы полагают полезность пНО при скрининге пациентов с муковисцидозом, однако метаболизм NO при муковисцидозе полностью пока не изучен [14, 37].

Многими исследованиями показано повышение уровня пНО у пациентов с АР [38], обнаружена связь с тяжестью АР, симптомами [39], показано уменьшение при лечении назальными стероидами [40], в ряде других исследований значение пНО при АР было сомнительным [41].

При оценке пНО надо учитывать, что его уровень может быть понижен при выраженной назальной обструкции [13], что несколько затрудняет использование пНО в клинической практике. Кроме того, пНО снижен при муковисцидозе, цилиарной дискинезии [13]. Не определены и пороговые значения пНО. Назальный оксид азота может использоваться как суррогатный маркер эозинофильного воспаления верхних дыхательных путей, но результаты исследований противоречивы и требуются дальнейшие исследования по клиническому значению этого маркера.

Существенным ограничением использования уровня оксида азота в реальной клинической практике является высокая стоимость анализаторов и их комплектующих (специальных фильтров, калибровочного газа и др.). В связи с этим актуален поиск более дешевых маркеров, которые могут быть использованы в практической работе для оценки эозинофильного воспаления верхних и нижних дыхательных путей, в частности эозинофилов периферической крови.

Эозинофилы периферической крови

Эозинофилы – это клетки врожденного иммунитета, лейкоциты, обитающие в тканях (в кровеносном русле содержание эозинофилов менее 5%) [42], являются зрелыми гранулоцитами, происходящими из костного мозга, где составляют небольшую, но стабильную субпопуляцию. В физиологических условиях эозинофилы обнаруживаются в тимусе, селезенке, лимфатических узлах, пейеровых бляшках кишечника, легких, молочной железе, матке, жировой ткани, поддерживая иммунный гомеостаз и целостность тканей. Эозинофильная инфильтрация других органов, таких как сердце, кишечник, пищевод, дыхательные пути, кожа, печень и желчные протоки, центральные и периферические нервы наблюдается при воспалительных заболеваниях. Существуют два фенотипа эозинофилов: активированный и регуляторный. Первый формируется при стимуляции интерлейкина 5 (IL-5), интерлейкина 3 (IL-3), интерлейкина 33 (IL-33), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Второй наблюдается в тканях в норме – резидентные эозинофилы. Гранулы эозинофилов содержат катионные белки (основной белок – МВР, эозинофильный катионный белок – ЕСР, эозинофильный нейротоксин – EDN, эозинофильная пероксидаза – ЕРО), обладающие цитотоксичностью. IL-5, IL-3, GM-CSF являются ключевыми цитокинами для выживания и персистенции циркулирующих и тканевых эозинофилов, предотвращения апоптоза и способствуют активации эозинофилов [42, 43]. Эозинофилы сами могут быть источниками цитокинов: высвобождая интерлейкин 4 (IL-4), они поддерживают активацию врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC-2), продуцируя интерлейкин 25 (IL-25), поддерживают Т2-иммунный ответ. Основным белком эозинофилов активирует тучные клетки, которые, в свою очередь, высвобождая простагландины (PGD₂), хемокины, лейкотриены, активируют эозинофилы, поддерживая острое и хроническое воспаление, в том числе и дыхательных путей [43]. В результате воспаления ткани стимулируют рекрутирование эозинофилов, высвобождая хемоаттрактанты, такие как CCL5, CCL11, CCL24 и CCL26. Эозинофилы способствуют активации тромбоцитов, высвобождая фактор активации тромбоцитов (PAF), а также МВР и ЕРО. Взаимодействия между тромбоцитами и эозинофилами способствуют развитию воспаления и ремоделирования тканей, особенно дыхательных путей [42]. Подобно нейтрофилам, но менее эффективно, эозинофилы способны фагоцитировать и убивать внутриклеточные патогены через доставку МВР и ЕСР к внутриклеточным фагосомам. Эозинофилы, как и нейтрофилы, способны формировать внеклеточные ловушки при воспалении, но в отличие от нейтрофильных ловушек во внеклеточных ло-

в ушках эозинофилов присутствует высокоиммунная митохондриальная ДНК, а не ядерная [43]. Эозинофилы обладают способностью представлять антиген Т-хелперам и после воздействия аллергена экспрессируют полный набор молекул костимуляции, включая главный комплекс гистосовместимости (МНС) класса II, CD80, CD86, CD9, CD28 и CD40 [44].

Исторически основной ролью эозинофилов является участие в противопаразитарной защите, аллергических реакциях, но эозинофилы имеют значение в ответе на бактериальную (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile*), грибковую, вирусную (респираторно-синцитиальную) инфекции. Эозинофилы контролируют толерантность к глюкозе, предотвращая ожирение [43]. Кроме того, эозинофилы участвуют в развитии гранулематозных, гематологических, онкологических заболеваний. Т2-опосредованные заболевания, с ключевым участием эозинофилов, объединяют БА, ХОБЛ с эозинофилией дыхательных путей, эозинофильным эзофагитом, полипозным риносинуситом, аспирином-индуцированным респираторным заболеванием, АР, атопический дерматит. При воспалении клетки высвобождают хемоаттрактанты и цитокины, которые рекрутируют активированные иммунные клетки, в том числе эозинофилы, из периферической крови. Из ткани эозинофилы попадают в кровоток. Поэтому эозинофилы периферической крови могут быть использованы в качестве косвенных показателей воспаления в тканях [45]. В большом количестве работ доказана возможность использования эозинофилов периферической крови как маркеров эозинофильного воспаления нижних дыхательных путей, они сопоставимы с эозинофилами индуцированной мокроты [46, 47], коррелируют с тяжестью и контролем БА [48]. В исследовании, с анализом более 130 000 больных, была показана сопоставимость прогностической ценности тяжелых обострений БА эозинофилов крови с эозинофилами мокроты [48]. Эозинофилия в крови > 400 кл/мкл является фактором риска обструкции дыхательных путей у пациентов с астмой, даже без симптомов [49], но эксперты GINA не рекомендуют использование эозинофилов крови для диагностики БА. Эозинофилы крови являются предиктором ответа на кортикостероиды

[50]. Активно изучается возможность использования эозинофилов периферической крови при назначении биологической терапии. Уровень эозинофилов крови более 260 кл/мкл ассоциирован с клиническим эффектом омализумаба [50]. Количество эозинофилов периферической крови более 150 кл/мкл является предиктором эффективности терапии меполизумабом (гуманизованное IgG1 каппа антитело к IL-5), дупилумабом (рекомбинантным человеческим антителом IgG4 против IL4/13) и бенрализумабом (гуманизованным Ig G1 антителом против рецептора IL5), 400 кл/мкл и более – реслизумабом (гуманизованным IgG4 антитело к IL5). В доступной литературе не удалось найти работ о возможности использования эозинофилов периферической крови для оценки воспаления верхних дыхательных путей у пациентов с АР. Таким образом, эозинофилы периферической крови являются доступными и неинвазивными маркерами воспаления нижних дыхательных путей, могут быть полезны в оценке тяжести и контроля БА, а также при назначении биологической терапии. Анализ предварительных данных исследования LIBERTY ASTHMA QUEST 3 фазы по эффективности терапии дупилумабом пациентов с тяжелой БА показал лучшую эффективность терапии у пациентов с исходно более высокими показателями эозинофилов крови и FeNO, что свидетельствует о том, что эозинофилы крови и FeNO являются маркерами Т2-воспаления в дыхательных путях.

Более предпочтительным является использование нескольких биомаркеров. Например, при диагностике наличия эозинофильного воспаления FeNO является очень чувствительным биомаркером, но не очень специфичным. Сочетание FeNO с эозинофилами в периферической крови или другими биомаркерами повышает его специфичность. Кроме того, эксперты GINA рекомендуют повторные измерения маркеров (эозинофилы крови, FeNO), особенно у пациентов, получающих системные глюкокортикоиды.

Маркеры воспаления дыхательных путей являются важным инструментом для уточнения фенотипа/эндотипа респираторных заболеваний и индивидуального подхода к лечению пациентов с БА и АР.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. WAO White Book on Allergy 2011. URL: www.worldallergy.org
2. 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 Respiratory Medicine*. 2017;5(9):691-706. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X)
3. Eifan A. Pathogenesis of Rhinitis. *Clinical and experimental allergy*. 2016;46(9): 1139-1151. <https://doi.org/10.1111/cea.12780>

4. Fahy J. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(1):57-65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014, 2019. URL: www.ginasthma.org
6. Lundberg J., Weitzberg E. Nasal Nitric Oxide in Man. *Thorax*. 1999;54(10):947-952. <https://doi.org/10.1136/thx.54.10.947>
7. Lundberg J. Nitric Oxide and the Paranasal Sinuses. *The Anatomical Record*. 2008;291(11):1479-1484. <https://doi.org/10.1002/ar.20782>
8. Baraldi E., Dario C., Ongaro R., Scollo M., Azzolin N.M., Paganini M., Zacchello F. Exhaled Nitric Oxide Concentrations During Treatment of Wheezing Exacerbation in Infants and Young Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159(4, Pt. 1):1284-1288. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9807084>
9. Kharitonov A., Chung K., Evans D., O'Connor B. J., Barnes P. J. Increased exhaled nitric oxide in asthma is mainly derived from the lower respiratory tract. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996;153(6, Pt1):1773-1780. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.6.8665033>
10. Pechkovsky D., Zissel G., Stamme C., Ari Jaffe H., Einhaus M., Taube C., Magnussen H., Schlaak M., Müll-Quernheim J. Human alveolar epithelial cells induce nitric oxide synthase-2 expression in alveolar macrophages. *European Respiratory Journal*. 2002;19(4):672-683. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00682001a>
11. Duong-Quy S. Clinical Utility of the Exhaled Nitric Oxide (NO) Measurement with Portable Devices in The Management of Allergic Airway Inflammation and Asthma. *Journal of Asthma and Allergy*. 2019; 17(12):331-341. <https://doi.org/10.2147/JAA.S190489>
12. Kim H., Eckel S., Kim J., Gilliland F. Exhaled NO: Determinants and Clinical Application in Children with Allergic Airway Disease. *Allergy Asthma and Immunology Research*. 2016;8(1):12-21. <https://doi.org/10.4168/aaair.2016.8.1.12>
13. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(8):912-930. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-710ST>
14. Heffler E., Elisiana G., Favero C. 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(1): 36. <https://doi.org/10.4081/mrm.2020.36>
15. Arnold R., Massanari M., Lee T., Brooks E. A Review of the Utility and Cost Effectiveness of Monitoring Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. *Managed Care magazine*. 2018;27(7):34-41.
16. Taylor D., Pijnenburg M., Smith A., Jongste J. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61(9): 817-827. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.056093>
17. Berry M., Shaw D., Green R. H., Brightling C. E., Wardlaw A.J. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2005;35(9):1175-1179. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02314.x>
18. Dweik R., Boggs P., Erzurum S., Irvin C. J., Leigh M. W., Lundberg J. O., Olin A. K., Plummer A. L., Taylor D. R. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;184(5):602-615. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>
19. Zuiker R., Boot J., Calderon C., Piantone A., Petty K., de Kam M., Diamant Z. Sputum induction with hypertonic saline reduces fractional exhaled nitric oxide in chronic smokers and non-smokers. *Respiratory Medicine*. 2010;104(6):917-920. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.02.006>
20. Bastain T., Islam T., Berhane K., McConnell R. C., Rappaport E. B., Salam M. T., Linn W. C., Avol E. L., Zhang Y., Gilliland F.D. Exhaled nitric oxide, susceptibility and new-onset asthma in the Children's Health Study. *European Respiratory Journal*. 2011;37(3):523-531. <https://doi.org/10.1183/09031936.00021210>
21. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2016. SIGN153. URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign153> (дата обращения: 13.10.2022).
22. Mummadi S., Hahn P. Update on Exhaled Nitric Oxide in Clinical Practice. *Chest*. 2016;149(5):1340-1344. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.020>
23. Ricciardolo F.L., Sorbello V., Bellezza Fontana R., Schiavetti I., Ciprandi G. Exhaled nitric oxide in relation to asthma control: A real-life survey. *Allergologia et Immunopathologia*. 2016;44(3):197-205. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.05.012>
24. Kupczyk M., Brinke A., Sterk P., Bel E.H., Papi, Chanez P., Nizankowska-Mogilnicka E., Gjomarkaj M., Gaga M., Brusselle, Dahlén B., Dahlén S-E. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2014;44(2):212-221. <https://doi.org/10.1111/cea.12179>
25. Ricciardolo F., Silkoff P. Perspectives on Exhaled Nitric Oxide. *Journal of Breath Research*. 2017;11(4):047104. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aa7f0e>
26. Ciprandi G., Tosca M., Capasso M. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis and/or asthma: a relationship with bronchial hyperreactivity. *Journal Asthma*. 2010;47(10):1142-1147. <https://doi.org/10.3109/02770903.2010.527026>
27. Dweik R., Sorkness R., Wenzel S., Hammel J., Curran-Everett D., Comhair S. A.A., Bleecker E., Busse W., Calhoun W. J., Castro M., Kian Fan Chung, Israel E., Jarjour N., Moore W., Peters S., Teague G., Gaston B., Erzurum C. S. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurement to Identify a Reactive, at-Risk Phenotype among Patients with Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181(10):1033-1041. <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0695OC>
28. Menzies D., Jackson C., Mistry C., Houston R., Lipworth B.J. Symptoms, spirometry, exhaled nitric oxide, and asthma exacerbations in clinical practice. *Annals of Allergy Asthma and Immunology*. 2008;101(3):248-255. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60489-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60489-9)

29. Coumou H., Bel E. Improving the Diagnosis of Eosinophilic Asthma. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2016; 110(10):1093-1103. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1236688>
30. Korevar D., Westerhof G., Wang J., Cohen J. F., Spiiker R., Sterk P. T., Bel E. H., Bossuyt P. M. M. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(4):290-300. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00050-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00050-8)
31. Wang Z., Pianosi P., Keogh K., Zaem F., Alsawas M., Alahdab F., Jehad Almasri Khaled Mohammd, Larrea-Mantilla L., Farah W., Daraz L., Barrionuevo P., Gunjal S., Prokop L.J., Murad M. H. The Clinical Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management Agency for Healthcare Research and Quality (US). *Comparative Effectiveness Reviews Report*. 2017; Report No.: 17(18)-EHC030-EF
32. Petsky H. L., Cates C. J., Kew K. M., Chang A. B. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2018; 73:1110-1119. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211540>
33. Ciprandi G., Gallo F., Ricciardolo F., Cirillo I. Fractional Exhaled Nitric Oxide: A Potential Biomarker in Allergic Rhinitis? *International Archives of Allergy and Immunology*. 2017;172(2):99-105. <https://doi.org/10.1159/000456548>
34. Gupta A., Bhat G., Pianosi P. New in the Management of Childhood Asthma? *Indian Journal of Pediatrics*. 2018;85(9):773-781. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2705-1>
35. Kawamoto H., Takumida M., Takeno S., Watanabe H., Fukushima N., Yajin K. Localization of nitric oxide synthase in human nasal mucosa with nasal allergy. *Acta Oto-Laryngologica*. 1998;539: 65-70. <https://doi.org/10.1080/00016489850182161>
36. Corbelli R., Bringolf-Isler B., Amacher A., Sasse B., Spycher M., Hammer J. Nasal nitric oxide measurements to screen children for primary ciliary dyskinesia. *Chest*. 2004;126(4): 1054-1059. <https://doi.org/10.1378 / chest.126.4.1054>
37. Balfour-Lynn I. M., Lavery A., Dinwiddie R. Reduced upper airway nitric oxide in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood*. 1996;75:319-322. <https://doi.org/10.1136/adc.75.4.319>
38. Coskun Z., Arslan S., Deger O., Imamoglu M. Nasal nitric oxide and its metabolites as potential biomarkers for the diagnosis and follow-up of allergic rhinitis. *Ent Updates Journal*. 2017;7(3):113-119. <https://doi.org/10.2399/jmu.2017003001>
39. Wang P., Wang G., Ge W., Tang L., Zhang J., Ni X. Nasal nitric oxide in allergic rhinitis in children and its relationship to severity and treatment. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology*. 2017;13: 20. <https://doi.org/10.1186/s13223-017-0191-z>
40. Struben V., Wieringa M., Feenstra L., Jongste J. Nasal nitric oxide and nasal allergy. *Allergy*. 2006;61(6):665-70. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01096.x>
41. Valero A., Serrano C., Bartrá J., Izquierdo I., Muñoz-Cano R., Mullol J., Picado C. Reduction of nasal volume after allergen-induced rhinitis in patients treated with rupatadine: a randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of investigational allergology and clinical immunology*. 2009;19(6):488-493.
42. Weller P., Spencer L. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17(12):746-760. <https://doi.org/10.1038 / nri.2017.95>
43. Ramirez G., Yacoub M., Ripa M., Mannina D., Cariddi A., Saporiti N., Ciceri F., Castagna A., Colombo G., Dagna L., Ramirez G. A. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. *BioMed Research International*. 2018;9095275. <https://doi.org/10.1155/2018/9095275>
44. Wen T., Rothenberg M. The Regulatory Function of Eosinophils. *Microbiology spectrum*. 2016;4(5): 10.1128. <https://doi.org/10.1128 / microbiolspec. MCHD-0020-2015>
45. Vijverberg S., Hilvering B., Raaijmakers J., Lammers J.J., Maitland-van der Zee A., Koenderman L. Clinical Utility of Asthma Biomarkers: From Bench to Bedside. *Biologics: Targets and Therapy*. 2013;7:199-210. <https://doi.org/10.2147/BTT.S29976>
46. Agache I., Ciobanu C. Predictive value of lung function trend and FeNO for difficult asthma in children. *Journal of investigational allergology and clinical immunology*. 2012;22(6):419-426.
47. Wagener A., de Nijs S., Lutter R. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70(2):115-120. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205634>
48. Price D., Rigazio A., Campbell J., Campbell J. D., Bleecker E. R., Corrigan C. J., Thomas M., Wenzel S. E., Wilson A. M., Small M. B., Gopalan G., Ashton V. L., Burden A., Hillyer E. V., Kerkhof M., Pavord I. D. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(11):849-858. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00367-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00367-7)
49. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Research and Practice*. 2018;4:10. <https://doi.org/10.1186/s40733-018-0047-4>
50. Diamant Z., Vijverberg, S., Alving K. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(10):1835-1851. <https://doi.org/10.1111/all.13806>

Информация об авторе

Реброва Светлана Александровна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лабораторно-диагностического отдела, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая, д. 9); e-mail: svetlanrebrov@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0451-8635>.

Information about author

Svetlana A. Rebrova – Junior Researcher of the Laboratory and Diagnostic Department, Saint Petersburg Research Institute for Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: svetlanrebrov@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0451-8635>