

DISKUSIJA DĖL AZOTO OKSIDO IŠKVEPIAMAME ORE TYRIMO VERTĖS

Edvardas Danila

Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika,
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Ivadas. Bronchinės astmos (BA) kontrolė kasdienėje klinikinėje praktikoje dažnai yra nepakankama. Ši problema aktuali ir tose šalyse, kuriose pakankamai išvystyta ekonomika, neblogai funkcionuoja sveikatos apsaugos sistema, geras reikiamų vaistų prieinamumas [1]. Nepakankamą BA kontrolę iš dalies lemia objektyvaus, neinvazinio, lengvai ištiriamo, nebrangaus tyrimo metodo (arba biologinio žymens) stygius. Idealiu atveju biologinis žymuo turėtų tiksliai rodyti bronchų uždegimą, būtų specifiškas, greitai ir lengvai išmatuojamas (ištiriamas).

Moksliniais eksperimentais bei klinikiniais tyrimais tirta daugelis žymenų ir metodų: savaimė iškosėtų ir indukuotų skreplių tyrimas, kraujo eozinofilų skaičius, kraujo imunoglobulino E, periestino kiekis, bronchų reaktyvumo žymenys ir daugelis kitų [2]. Daug tikėtasi iš azoto oksido (angl. *nitric oxide* – NO) iškvepiamame ore (angl. *nitric oxide fraction in exhaled air* – FENO) tyrimo. Manoma, kad FENO bus tinkamas papildomas žymuo, gal net svarbus BA diagnostikai, diferencinei diagnostikai, inhaluojamųjų gliukokortikosteroidų (IGKS) veiksmingumo predikcinis žymuo, bronchų eozinofilinio uždegimo intensyvumo rodmuo. Buvo paskelbtos net FENO panaudojimo klinikinėje praktikoje rekomendacijos [3]. Vis dėlto pastarųjų metų tyrimai, metaanalizės bei kritiškas esamų duomenų įvertinimas parodė, kad FENO tyrimas tik iš dalies pateisino lūkesčius, o dėl suaugusiųjų BA diagnostikos bei gydymo ir būklės kontrolės vertės klinikinėje praktikoje bent kol kas lūkesčių nepateisino [4–6].

Šiame straipsnyje trumpai apžvelgiami nau-

jausių FENO publikacijų duomenys ir rekomendacijos.

FENO kilmė. Azoto oksidas yra laisvasis radikalas, molekulė, kurią gamina azoto oksido sintazės. NO aptinkamas beveik visuose žinduolių (taip pat žmonių) organų sistemoje. NO taip pat gaminamas žmogaus plaučiuose. NO dalyvauja daugelyje plaučiuose vykstančių fiziologinių ir patologinių procesų metu. Jis dalyvauja vazodilatacijoje, neurotransmisijoje, uždegimo procese, pasižymi antimikrobinu ir citotoksinu poveikiu. Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad NO poveikis plaučiuose gali būti skirtingas, netgi priešingas – gali skatinti arba slopinti bronchų reaktyvumą. Manoma, kad FENO kilmė yra kvėpavimo takų epitelio ląstelės, todėl jis gali netiesiogiai rodyti kvėpavimo epitelio uždegimą [1, 7]. Svarbu žinoti, kad NO gaminamas ne tik bronchų, bet ir nosies, ir sinusų epitelio ląstelėse. Tačiau tikėtina, kad šiuolaikinė įranga, tinkamai vykdant FENO tyrimą, kai iškvepiama per burną, iš nosies iškvepiamas NO ekskliuduojamas (t. y. neįskaičiuojamas) [7].

1991 m. paskelbta pirmoji publikacija apie FENO [8]. Nuo to laiko atlikta labai daug FENO tyrimų, ypač BA sergantiems ligoniams.

Naujausių FENO tyrimų bronchine astma sergantiems ligoniams apibendrinimas.

Kai kurie pavieniai tyrimai parodė galimą FENO koreliaciją su skreplių eozinofilų skaičiumi [9], tačiau FENO tyrimo naudą IGKS dozės titravimui [10], būsimo paūmėjimo prognozavimui [11], kitų tyrimų ir metaanalizių [12] rezultatai FENO tyrimo naudą neparodė.

2012 m. paskelbta viena pirmųjų FENO tyrimų asmenims, sergantiems BA, metaanalizė [12]. Jos rezultatai parodė, kad BA gydymas pagal FENO rezultatus nepagerina ligos kontrolės nei vaikams, nei suaugusiesiems. Autoriai padarė išvadą, kad FENO negali būti rekomenduotas naudoti kasdienėje klinikinėje praktikoje.

2016 m. Europos respiratologų žurnale paskelbtos net dvi skirtingų autorių grupių sisteminės FENO naudojimo sergantiesiems BA publikacijų analizės apžvalgos [13, 14]. Pirmosios apžvalgos [13] išvada, kad BA gydymas pagal FENO nesumažina sunkių paūmėjimų ir nepadeda titruoti (parinkti) IGKS dozės. Antrosios apžvalgos [14] autoriai, apibendrinę išnagrinėtus duomenis, teigia, kad FENO vertė kasdienėje klinikinėje praktikoje vis dar neaiški (nors jau atlikta tiek daug tyrimų!).

2016 m. *Cochrane* metaanalizė parodė, kad daliai BA sergančių vaikų FENO tyrimas galėtų būti tikslingas ligos kontrolei, deja, dėl įrodymų stygiaus, FENO tyrimas negali būti rekomenduotas visiems BA sergantiems vaikams [15].

2017 m. paskelbta nauja sisteminės FENO naudojimo sergantiesiems BA publikacijų apžvalga [16]. Autoriai išnagrinėjo net 27 klininių tyrimų publikacijas. Šios analizės autorių padaryta išvada nedviprasmiška: bendra FENO diagnostinė vertė bei konkretaus FENO rezultato 50 ppb (angl. *parts per billion, dalelių vienam milijardui*) diagnostinė (*cut-off*) vertė nepakankamai (menkai) pagrįstos įrodymais.

Kiti autoriai tais pačiais metais atliko išsamią (publikacijos apimtis – 400 psl.) FENO tyrimų

apžvalgą ir analizę [17]. Jų duomenimis, tėra silpnas ryšys tarp FENO ir BA kontrolės bei paūmėjimų rizikos. Taip pat yra nepakankamas FENO tyrimo rezultatų pasikartojamumas (angl. *reproducibility*).

2018 m. paskelbta dar viena sisteminė publikacijų analizė ir metaanalizė [6] patvirtino mažą FENO vertę BA diagnostikai. Kiti 2018 m. publikuoti tyrimai neparodė ilgalaikės naudos BA kontrolei gydant pagal FENO [5] ir tikslios (stabilios) sąsajos tarp FENO ir skreplių eozinofilų [4].

BA sergančių vaikų tyrimų rezultatai taip pat nevienareikšmiai, teigiama, kad vaikams FeNO gali padėti atskirti eozinofilinę ir neeozinofilinę BA bei prognozuoti gydymo IGKS poveikį [1, 18]. Visgi, suaugusiesiems šiuolaikinės BA diagnostikos ir gydymo gairės [1], apibendrinamos esamus duomenis, nerekomenduoja vadovautis FENO tyrimo rezultatais parenkant arba stebint gydymo poveikį asmenims, kuriems įtariama ar jau patvirtinta bronchinė astma.

Išvados. FENO vertė bronchinės astmos diagnostikai ir gydymo IGKS veiksmingumui vertinti tirta daugelio tyrimo metu. Nors pirmieji tyrimai teikė vilties, kad FENO bus geras neinvazinis tyrimo metodas sergantiesiems BA, dėl suaugusių ligonių šie lūkesčiai iš esmės nepasitvirtino. FENO nerekomenduojamas klinikinėje praktikoje suaugusį pacientą tiriant dėl BA, vertinant jo gydymo poveikį arba ligos kontrolę. Autoriaus nuomone, labai mažai tikėtina, kad nuo 1991 m. intensyviai tiriamas ir prieštaringai vertinamas rodiklis gali būti reikšmingas suaugusiųjų BA diagnostikai arba kontrolei.

Literatūra

1. Reddel HK, Pedersen S. Global strategy for asthma management and prevention. 2018.
2. Kim H, Ellis AK, Fischer D et al. Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017; 13: 48 (1–17).
3. 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.

4. Gao J, Wu F. Association between fractional exhaled nitric oxide, sputum induction and peripheral blood eosinophil in uncontrolled asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14: 21 (1–9).
5. Bernholm KF, Homøe A-S, Meteran H et al. FeNO-based asthma management results in faster improvement of airway hyperresponsiveness. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00147-2017.
6. Wang Z, Pianosi PT, Keogh KA et al. The diagnostic accuracy of fractional exhaled Nitric Oxide testing in asthma: a systematic review and meta-analyses. *Mayo Clin Proc* 2018; 93: 191–198.
7. Silkoff P. History, technical and regulatory aspects of exhaled nitric oxide. *J. Breath Res* 2008; 2: 037001 (1–8).
8. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 852–857.
9. Schleich FN, Seidel L, Sele J et al. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax* 2010; 65: 1039–1044.
10. 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.
11. Saito J, Gibeon D, Macedo P et al. Domiciliary diurnal variation of exhaled nitric oxide fraction for asthma control. *Eur Respir J* 2014; 43: 474–484.
12. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012; 67: 199–208.
13. Essat M, Harnan S, Gomersall T et al. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. *Eur Respir J* 2016; 47: 751–768.
14. Lehtimäki L, Csonka P, Mäkinen E et al. Predictive value of exhaled nitric oxide in the management of asthma: a systematic review. *Eur Respir J* 2016; 48: 706–714.
15. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 11: Art. No.: CD011439.
16. Harnan SE, Essat M, Gomersall T et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in adults: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 410–429.
17. Wang Z, Pianosi P, Keogh K et al. The clinical utility of fractional exhaled Nitric Oxide (FeNO) in asthma management. *Agency for Healthcare Research and Quality*. 2017; 197: 17(18)-EHC030-EF.
18. Tenero L, Zaffanello M, Piazza M et al. Measuring Airway Inflammation in Asthmatic Children. *Front Pediatr* 2018; 6: 196 (1–7).