

С.Э. Цыпленкова (III место)

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава

Определение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе как метод мониторинга эффективности базисной терапии бронхиальной астмы у детей

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДБОР НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (БА) У ДЕТЕЙ — ОДНА ИЗ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ ПЕДИАТРИИ, ЧТО ОБУСЛОВЛИВАЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ ПОИСКА НОВЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. В СВЯЗИ С ЭТИМ ВСЁ БОЛЬШЕЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ ПОЛУЧАЕТ МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ОКСИДА АЗОТА (NO) В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ.

ЦЕЛЬЮ РАБОТЫ СТАЛО ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МОНИТОРИНГА КОНЦЕНТРАЦИИ NO ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (БА) У ДЕТЕЙ В СОПОСТАВЛЕНИИ С ТРАДИЦИОННЫМИ МЕТОДАМИ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ.

ОБСЛЕДОВАНО 200 ДЕТЕЙ С БА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 ДО 17 ЛЕТ. ВСЕМ ДЕТЯМ ПРОВОДИЛИ ИЗМЕРЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ NO В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ (NO_{выд.}) В РЕЖИМЕ ON-LINE В ДИНАМИКЕ С ПОМОЩЬЮ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО ГАЗОАНАЛИЗАТОРА 280-I (SIEVERS, США) И БОДИПЛЕТИЗМОГРАФИЮ («MASTER SCREEN», JAEGER, ГЕРМАНИЯ). ВЫЯВЛЕНО СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ NO_{выд.} В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ, ПЕРИОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОБЪЁМА ПОЛУЧАЕМОЙ ТЕРАПИИ. КОНЦЕНТРАЦИЯ NO_{выд.} НАРАСТАЕТ ПО МЕРЕ УВЕЛИЧЕНИЯ ТЯЖЕСТИ БА ПАРАЛЛЕЛЬНО С ИЗМЕНЕНИЯМИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И УВЕЛИЧЕНИЕМ КОНЦЕНТРАЦИИ ОБЩЕГО IgE В СЫВОРОТКЕ КРОВИ. У ЧАСТИ ПАЦИЕНТОВ ПОВЫШЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ NO_{выд.} ОПЕРЕЖАЕТ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ ОБОСТРЕНИЯ, ЧТО МОЖЕТ СЛУЖИТЬ ОСНОВАНИЕМ ДЛЯ ПЕРЕСМОТРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЭТИХ БОЛЬНЫХ. ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОТМЕЧАЕТСЯ ДОЗАЗАВИСИМОЕ СНИЖЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ NO_{выд.}, ЧТО ПОЗВОЛЯЕТ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАТЬ ЛЕЧЕНИЕ И СТАБИЛИЗИРОВАТЬ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ В БОЛЕЕ КОРОТКИЕ СРОКИ, ЧЕМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ОКСИД АЗОТА, МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ.

Контактная информация:

Цыпленкова Светлана Эвальдовна,
аспирант отделения хронических
воспалительных и аллергических болезней
легких Московского НИИ педиатрии
и детской хирургии Росздрава
Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2,
тел. (495) 487–90–20

В настоящее время для диагностики и объективной оценки тяжести бронхиальной астмы (БА), наряду с данными анамнеза и характерными клиническими проявлениями, традиционно используют параметры функции внешнего дыхания и результаты иммуно-аллергологического исследования [1].

Трудности раннего распознавания заболевания и подбора терапии у ряда пациентов диктуют необходимость расширения диагностических возможностей и поиска средств мониторинга эффективности лечения БА [2]. В связи с этим на

S.E. Tsyplenkova

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery

Measurement of nitric oxide in exhaled air as an instrument of monitoring basic therapy efficacy in children with bronchial asthma

AN INDIVIDUAL APPROACH TO PRESCRIBING THE MOST EFFECTIVE THERAPY FOR BRONCHIAL ASTHMA IS ONE OF THE ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRIC. IT NECESSITATES THE DEVELOPMENT OF NEW DIAGNOSTIC MARKERS OF DISEASE ACTIVITY. A METHOD OF NITRIC OXIDE (NO) MEASUREMENT IN EXHALED AIR HAS BEEN WIDELY PROMOTED TO SATISFY THE NECESSITY. THE PURPOSE OF THIS STUDY WAS TO EVALUATE THE MEASUREMENT OF NO LEVELS IN EXHALED AIR AS AN INSTRUMENT TO ASSESS THE EFFICACY OF BASIC THERAPY FOR BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN AND COMPARE THE METHOD WITH THOSE TRADITIONALLY USED FOR PATIENT EVALUATION IN PEDIATRIC PULMONOLOGICAL CLINIC. WE EXAMINED 200 CHILDREN AGED 6-17 WITH VARYING SEVERITY OF ASTHMA COURSE. ALL CHILDREN UNDERWENT AN ON-LINE MEASUREMENT OF NITRIC OXIDE LEVEL IN EXHALED AIR BY MEANS OF HEMIUMINESCENT GAS ANALYZER 280I (SIEVERS, USA) AND BODYPLETHYSMOGRAPHY ("MASTER SCREEN", JAEGER, GERMANY). A STATISTICALLY SIGNIFICANT INCREASE IN NO LEVELS HAS CORRELATED WITH DISEASE SEVERITY, CLINICAL COURSE AND AMOUNT OF ADMINISTERED TREATMENT. THE CONCENTRATION OF NO HAS CORRESPONDED TO ASTHMA SEVERITY IN CONCURRENCE WITH RESPIRATORY FUNCTION CHANGES AND ELEVATION OF TOTAL SERA IgE. IN SOME PATIENTS THE INCREASE OF NO IN EXHALES AIR HAS ANTICIPATED CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF ASTHMA EXACERBATION, THUS PROVIDING BASIS FOR THERAPY REVIEW. ANTI-INFLAMMATORY AGENTS HAVE PRODUCED DOSE-DEPENDENT DECREASE OF NO CONCENTRATION IN EXHALED AIR. THE STUDY HAS PROVEN THAT THE MEASUREMENT OF NO IN EXHALED AIR COULD HELP TO OPTIMIZE THERAPY INDIVIDUALLY AND TO STABILIZE PATIENT'S CONDITION IN SHORTER PERIODS THAN THOSE OBTAINED USING STANDARD THERAPY REGIMES.

KEY WORDS: CHILDREN, BRONCHIAL ASTHMA, NITRIC OXIDE, THERAPEUTIC EFFICACY MONITORING.

сегодняшний день всё большее распространение приобретает такой неинвазивный, безопасный и легко воспроизводимый у пациентов любого возраста метод исследования, как определение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе ($\text{NO}_{\text{выд.}}$).

Оксид азота — один из важнейших медиаторов в организме человека и животных [3, 4, 5]. Эндогенный оксид азота образуется из аминокислоты аргинина под действием NO-синтетазы, которая существует в трёх изоформах [3, 4, 6]. Две конститутивные изоформы NO-синтетазы находятся в клетках эндотелия и в нейронах, они активируются при увеличении концентрации внутриклеточного кальция (обычно в ответ на физиологические стимулы). Третья изоформа является индуцибельной, она начинает синтезироваться в некоторых типах клеток в ответ на присутствие провоспалительных цитокинов и эндотоксина, причём эта индукция блокируется глюкокортикоидами. Все три изоформы были обнаружены в эпителии респираторного тракта человека. Существуют сведения о генетической гетерогенности уровней NO-синтетаз, что необходимо учитывать при интерпретации результатов измерения концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ [7].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$ у пациентов с БА значительно превышает таковую у здоровых людей [5, 8–14], а также у пациентов с другими заболеваниями [3–5, 10, 16]. Повышенная концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$ является следствием активации эозинофилов в слизистой оболочке нижних дыхательных путей на фоне хронического аллергического воспаления, что доказано рядом морфологических исследований [8, 11, 13–15]. Повышение концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ считают наиболее ранним и достоверным маркёром аллергического воспаления дыхательных путей, что открывает широкие перспективы его использования в пульмонологической клинике.

Оценка клинической значимости определения концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ при БА у детей в сопоставлении с традиционными методами исследований больных в пульмонологической клинике не всегда однозначна [4, 17–19], в отечественной педиатрии этому вопросу посвящены лишь единичные публикации [8].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Цель проведённого исследования — определение возможности мониторинга концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ для оценки эффективности терапии бронхиальной астмы (БА) у детей. Обследовано 200 детей в возрасте от 6 до 17 лет с БА различной степени тяжести в ремиссии и в период обострения заболевания [1], из них 51% — с тяжёлой БА (43% — в периоде обострения, 57% — в ремиссии), 39% — с БА средней тяжести (45% — в периоде обострения, 55% — в ремиссии), 10% — с лёгкой БА в периоде ремиссии. Средний возраст составил $12,1 \pm 0,5$ лет, среди обследованных преобладали мальчики (69%).

В качестве группы сравнения было обследовано 20 здоровых детей в возрасте от 6 до 17 лет. Концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$ у них составила в среднем $17 \pm 2,3$ ppb (от 9,8 до 21,4 ppb) при общепринятой норме 10–20 ppb (ppb — part per billion, единица измерения концентрации газа в воздухе, отражающая количество частиц газа на 1 млрд частиц воздуха) [3, 10, 12, 20].

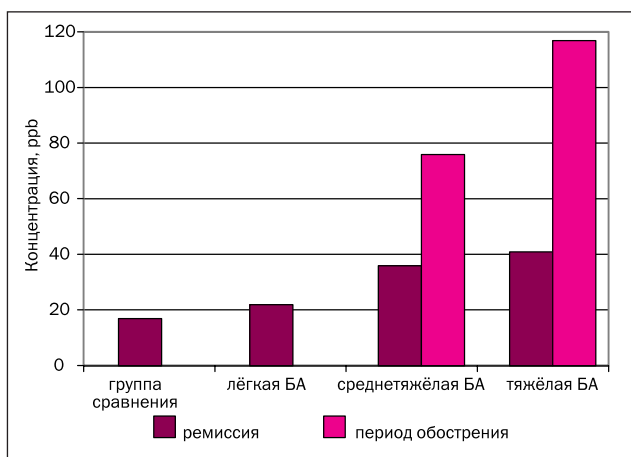
Наряду со стандартным клинико-лабораторным и функциональным исследованием проводили измерение концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ в режиме on-line с помощью хемилюминесцентного газоанализатора 280i (фирмы Sievers, США) с соблюдением стандартов, рекомендованных ATS (Американским торакальным обществом) [16, 20], а также бодиплетизмографию («Master Screen» фирмы Jaeger, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства пациентов с БА было выявлено характерное для аллергического поражения дыхательных путей статистически значимое увеличение концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$. В среднем этот показатель составил $52 \pm 4,6$ ppb (10,3–270 ppb), но существенно варьировал в зависимости от тяжести течения, периода заболевания и проводимой терапии.

В группе пациентов с лёгкой БА в период ремиссии (22 человека) концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$ в среднем составила $21,2 \pm 2,1$ ppb (10,3–36,7 ppb). У детей со среднетяжёлой БА в период ремиссии (43 человека) концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$ составила в среднем $29 \pm 2,8$ ppb (15–80 ppb), во время обострения (35 человек) — $81 \pm 5,2$ ppb (27–207 ppb). При тяжёлой БА вне обострения (60 детей) концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$ составила в среднем $33 \pm 3,5$ ppb (13,0–155 ppb), и существенно возрастала во время обострения (40 человек) — в среднем до $99,5 \pm 6,3$ ppb (38–270 ppb) (рис. 1).

Рис. 1. Концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$ у здоровых детей и пациентов с БА различной степени тяжести



У большинства пациентов по мере нарастания тяжести БА параллельно с изменениями функции внешнего дыхания (снижение объёмно-скоростных показателей) отмечали увеличение концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ (табл. 1, 2, рис. 2).

Установлено, что при нарастании тяжести течения БА происходит параллельное увеличение концентраций $\text{NO}_{\text{выд.}}$ и общего IgE в крови (рис. 3). Средняя концентрация общего IgE у детей при обострении среднетяжёлой БА составила 475 ± 119 МЕ/мл, при обострении тяжёлой БА —

Таблица 1. Сопоставление степени тяжести БА, показателей функции внешнего дыхания и концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ у детей в период ремиссии

Показатели	Степень тяжести БА		
	Лёгкая, (n=22)	Средняя, (n=43)	Тяжёлая, (n=60)
ОФВ ₁ , % от должного	105,3±3* (90–134)	103,7±2** (81,6–132)	96±2,0*, ** (53,7–130)
ЖЕЛ, % от должного	96,6±2 (82–114)	95,5±1,7 (75,2–111,6)	92±1,5 (49,5–120)
ФЖЕЛ, % от должного	98,0±2,5* (84–120)	96±1,8 (73,8–122)	90±1,9* (47–127)
NO, ppb	21,2±2*, ** (10,3–36,7)	29±2,8* (27–207)	33±3,5** (9–155)

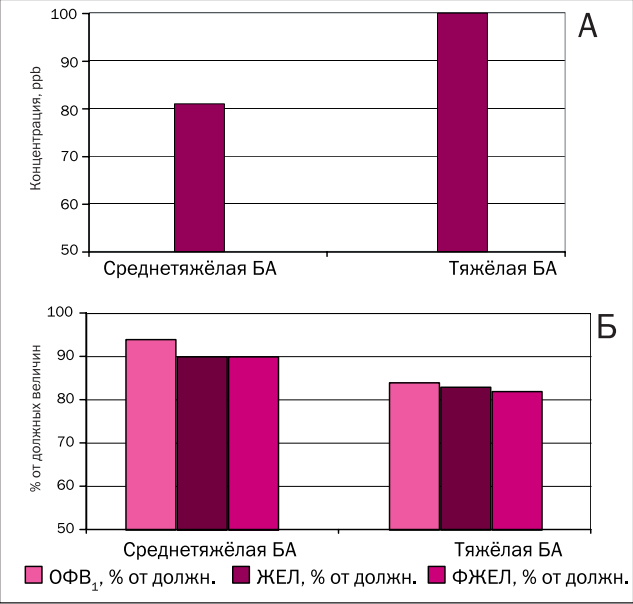
*, ** — статистически значимые различия: $p < 0,05$ (t-критерий).

Таблица 2. Сопоставление степени тяжести БА, показателей функции внешнего дыхания и концентрации NO_{выд.} у детей в период обострения

Показатели	Степень тяжести БА	
	Средняя, (n=35)	Тяжёлая, (n=40)
ОФВ ₁ , % от должного	94±3* (67,3–128,5)	83,8±2,7* (28,1–131,7)
ЖЕЛ, % от должного	90±3,3 (65,6–115)	83±2,8 (40,1–113)
ФЖЕЛ, % от должного	90±3* (59,3–116)	82±2,7* (40,2–117)
NO, ppb	81±5,2* (27–207)	99,5±6,3* (38–270)

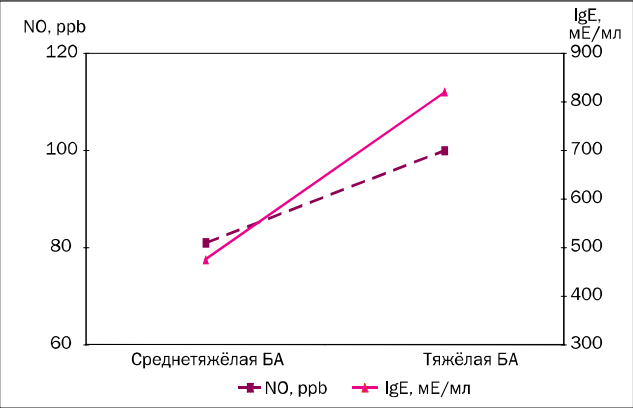
* — статистически значимые различия: p < 0,05 (t-критерий).

Рис. 2. Сопоставление концентрации NO_{выд.} (А) и показателей функции внешнего дыхания (Б) при обострении БА у детей



849±140 мЕ/мл (p<0,05), средняя концентрация NO_{выд.} — 81±7,8 и 99,5±6,3 ppb соответственно (p < 0,05). По данным бодиплетизмографии у больных в период обострения БА выявлено повышение показателей бронхиаль-

Рис. 3. Сопоставление средних концентраций NO_{выд.} и IgE в крови у детей при обострении бронхиальной астмы различной степени тяжести



ного сопротивления, остаточного объёма легких и внутригрудного объёма до значительных величин, а у пациентов с наиболее тяжёлой БА — также и изменение общей ёмкости лёгких (чаще увеличение) (табл. 3, рис. 4). В ряде случаев у пациентов с ранее диагностированной БА повышение концентрации NO_{выд.} опережало клинико-функциональные изменения, что позволило отнести этот показатель к более ранним и чувствительным маркерам активности аллергического воспаления дыхательных путей и служило основанием для пересмотра тактики лечения у этих больных [9, 18, 21–24]. В качестве клинической иллюстрации (рис. 5) приводим пример из истории болезни пациента С., 17 лет, страдающего тяжёлой БА, у которого высокие показатели функции внешнего дыхания в периоде ремиссии были причиной недооценки врачами тяжести состояния и неадекватной базисной терапии на протяжении длительного времени, что повлекло за собой нарастание тяжести приступов БА вплоть до развития асфиктических состояний. Ни один из тради-

Таблица 3. Сопоставление показателей бодиплетизмографии, концентрации NO_{выд.} и степени тяжести БА у детей в период обострения

Показатели	Степень тяжести БА	
	Средняя (N=35)	Тяжёлая (N=40)
Бронхиальное сопротивление, % от должного	115±6,5 (71,7–157)	126±6 (65–200)
Внутригрудной объём, % от должного	148±7,3 (98,6–211)	155±4 (104–202,4)
Остаточный объём лёгких, % от должного	184±11* (90–268)	210±8* (131,6–323)
Общая ёмкость лёгких, % от должного	115±3,4* (96–145)	129±3* (62–153)
NO, ppb	81±7,8* (27–207)	99,5±6,3* (38–270)

Рис. 4. Сопоставление показателей бодиплетизмографии (А), концентрации NO_{выд.} (Б) и степени тяжести БА у детей в фазе обострения

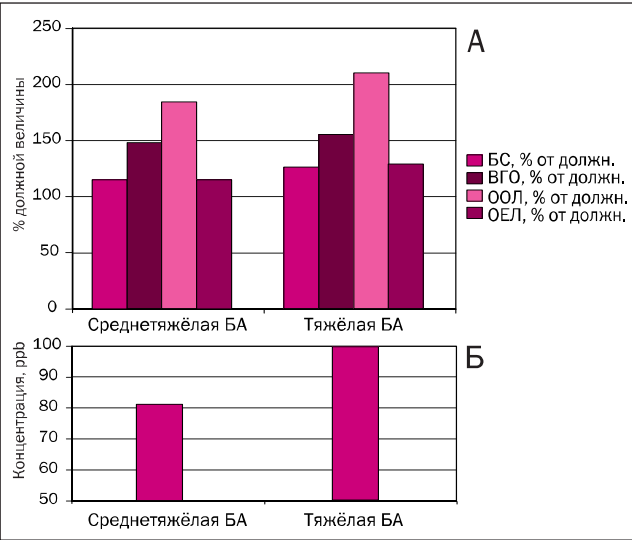
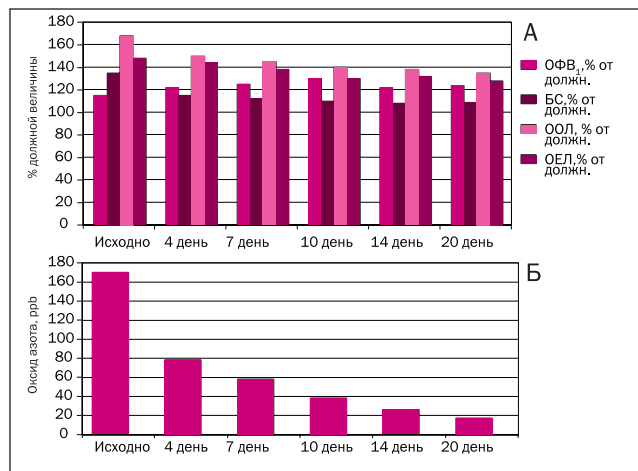


Рис. 5. Динамика показателей бодиплетизмографии, ОФВ_{10} (А) и концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ (Б) у пациента С. в динамике обострения тяжёлой БА на фоне коррекции терапии



ционно используемых маркёров активности БА у данного пациента не был столь информативен, как концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$. Накануне внезапно развившегося в отделении приступа БА пациенту было проведено исследование концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$, которая составила 173 ppb (при норме до 20 ppb), что, очевидно, отражало выраженность аллергического воспаления дыхательных путей и объясняло нестабильность состояния больного. На фоне продолжения базисной терапии (сальметерол + флутиказон 50/250 мкг, 1000 мкг по флутиказону в сутки) с учётом нестабильного состояния, непрерывно рецидивирующего характера заболевания, неоднократных тяжёлых асфиксических приступов, безуспешности ранее проводимой терапии высокими дозами ингаляционных глюкокортикоидов пациенту был назначен преднизолон перорально в дозе 1 мг/кг в сут. Состояние пациента быстро нормализовалось, самочувствие значительно улучшилось, приступы удушья прекратились. Выписан в стабильном состоянии на поддерживающей терапии преднизолоном (12,5 мг/сут) в сочетании с базисной терапией сальметеролом + флутиказоном.

При мониторинге концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ у этого пациента была выявлена отчётливая связь между снижением этого показателя и стабилизацией состояния. Более того, концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$ оказалась даже более информативной, чем показатели функции внешнего дыхания. Последующее снижение дозы преднизолона проводили под контролем концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$, оно не сопровождалось обострением заболевания. Индивидуальная схема лечения данного больного позволила в короткий срок достичь стабилизации состояния. Под действием противовоспалительной (ингаляционной и системной) терапии отмечалось значительное снижение концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$.

У пациентов с тяжёлой непрерывно рецидивирующей БА на фоне коррекции базисной терапии по индивидуальной схеме под контролем концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ удалось добиться стабилизации состояния в более короткие сроки, чем при использовании стандартных методов оценки лечения [13–15, 21–24].

В качестве примеров приводим рис. 6 и 7, иллюстрирующие динамику концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ и функциональных

Рис. 6. Динамика уровней ОФВ_{10} , показателей бодиплетизмографии (А) и концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ (Б) у пациента Д. с обострением тяжёлой БА

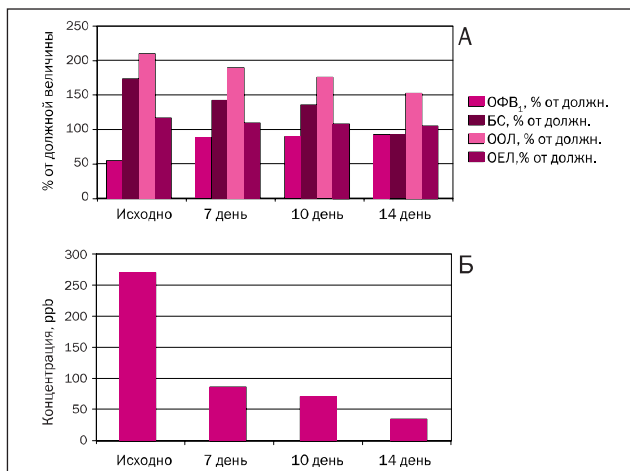
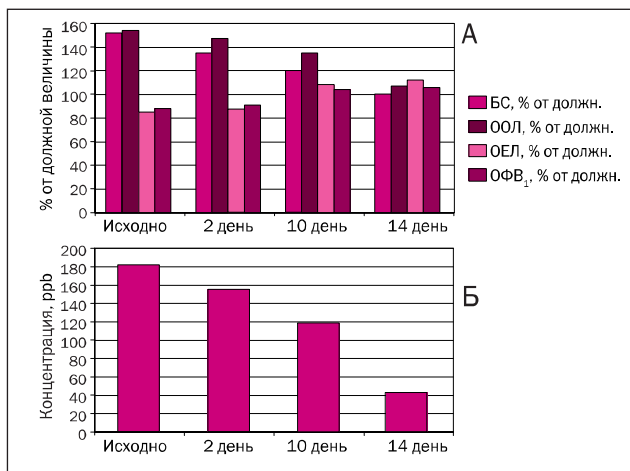


Рис. 7. Динамика ОФВ_{10} , показателей бодиплетизмографии (А) и концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ (Б) у пациента К. с обострением тяжёлой БА



показателей у двух пациентов с тяжёлой БА (16 и 14 лет), которым проводили индивидуальную коррекцию базисной терапии ингаляционными глюкокортикоидами под контролем концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$. В обоих случаях снижение концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ сопровождалось не только улучшением самочувствия, но и нормализацией объёмно-скоростных показателей. Темпы снижения концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ напрямую зависели от дозы получаемых ингаляционных глюкокортикоидов. Включение в терапию дополнительных ингаляций β -адреномиметиков существенно не влияло на концентрацию $\text{NO}_{\text{выд.}}$, хотя и улучшало параметры внешнего дыхания.

Таким образом, мониторинг концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ в комплексе обследования детей с БА позволяет косвенно судить об активности аллергического процесса в лёгких и оказывает существенную помощь в оценке эффективности базисной терапии. Метод высокочувствителен и информативен, что делает его весьма перспективным для широкого использования в практической педиатрии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение, профилактика: Научно-практическая программа. — М., 2004. — 46 с.
2. Мизерницкий Ю.Л., Розина Н.Н., Соколова Л.В. и др. Бронхиальная астма у детей как диагностическая проблема // В сб.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — М., 2004. — Вып. 4. — С. 153–158.
3. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С. Окись азота и легкие // Пульмонология. — 1998. — № 8. — С. 7–10.
4. Харитонов С.А., Барнс П.Дж., Чучалин А.Г. Окись азота (NO) в выдыхаемом воздухе: новый тест в пульмонологии // Пульмонология. — 1997. — № 7. — С. 7–13.
5. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 2001. — V. 163. — P. 1693–1722.
6. Guo F.H., Comhair S.A., Zheng S. Molecular mechanism of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-transcriptional regulations of NO synthesis // J. Immunol. — 2000. — V. 164. — P. 5970–5980.
7. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петрова И.В. Полиморфизмы генов NO-синтазы и их ассоциация с бронхиальной астмой и патогенетическими признаками болезни у детей // В сб.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — М., 2004. — Вып. 4. — С. 144–147.
8. Ляпунов А.В., Балаболкин И.И., Смирнов И.Е. Биологические маркеры аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей // Рос. аллергол. журн. — 2004. — № 1. — С. 10–16.
9. Avital A., Berkman N., Godfrey S. Exhaled nitric oxide and asthma in young children // Pediatr. Pulm. — 2001. — V. 32. — P. 308–313.
10. Alving K., Baraldi E., Barnes P.J., de Jongste J.C. NO in clinical practice. (Team: NO monitoring in children) // Aerocrine. — 2003. — № 1. — P. 1–19.
11. Franklin P.J., Turner S.W., Le Souef P.N. Exhaled NO and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and sputum in a community population of children // Thorax. — 2003. — V. 58. — № 12. — P. 1048–1055.
12. Buchvald F., Baraldi E., Carraro S. et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — V. 115. — № 6. — P. 1130–1136.
13. Smith A.D., Cowan J.O., McLachlan C. Diagnosing asthma. Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 2004. — V. 169. — P. 473–478.
14. Strunk R.S., Szefer S.J., Phillips B.R. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — V. 112. — P. 883–892.
15. Gronke L., von Froreich K., Paasch K. A longitudinal study: correlation between patients with severe asthma and NO levels, sputum eosinophils, lung function and quality of life // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 2002. — V. 165. — P. 813–821.
16. Baraldi E., de Jongste J.C. European Respiratory Society; American Thoracic Society. Measurements of exhaled nitric oxide in children // Eur. Resp. J. — 2001. — V. 20. — P. 223–237.
17. Beck-Ripp J., Griesse M., Arenz S. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma // Eur. Resp. J. — 2000. — V. 19, № 6. — P. 1015–1019.
18. Covar R.A., Szefer S.J., Martin R.J. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma // J. Pediatr. — 2003. — V. 142. — P. 469–475.
19. Langley S.J., Goldthorpe S., Custovic A. Relationship among pulmonary function, bronchial reactivity and exhaled nitric oxide in a large group of asthmatic patients // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2003. — V. 91. — P. 398–404.
20. American Thoracic Society Official Statement. Recommendations for standardized procedure for the on-line and off-line measurements of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 1999. — V. 160. — P. 104–117.
21. Little S.A., Chalmers G.M., MacLeod K.J. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral responsiveness in asthma // Thorax. — 2000. — V. 55. — P. 232–234.
22. Leuppi J.D., Salome C.M., Jencins C.R. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 2001. — V. 163. — P. 406–412.
23. Pijnenburg M.W., Hafhuis W., Hop W.C. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission // Thorax. — 2005. — V. 60. — № 3. — P. 215–218.
24. Sippel J.M., Holden W.E., Tilles S.A. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — V. 106, № 4. — P. 645–650.