

On the other hand, the hyperproduction of nitric oxide due to increased activity of iNOS and formation of its compounds with active oxygen forms leads to the accumulation of free radicals and cell death through necrosis and apoptosis in ischemic brain tissue in the acute phase of ischemic stroke development, contributes to brain edema in mice with intracerebral hematoma.

An important function of endothelium is the regulation of pro- and anticoagulant, and fibrinolytic properties of blood. With the damaged endothelium and bare subendothelial structures the permeability of its basal membrane increases, the vascular-platelet hemostasis is activated and the stimulated endothelial cells develop the procoagulant potential. All this entails the changes in the rheological properties of blood, impaired microcirculation and enhanced effects of ischemia and hypoxia in the tissues. It has been found out that hemorheological and hemostatic alterations take place in all pathogenic subtypes of ischemic stroke, as well as in patients with hemorrhagic stroke.

One of the most important functions of the endothelium is its involvement in the reorganization of the bloodstream through the synthesis of activators and inhibitors of the growth of blood vessels. Naturally endothelium and smooth muscular cells of vessels are mitotically inactive in adults. However, under the influence of pathological conditions such as ischemia, hypoxia, inflammation the transcription of erythropoietin genes, vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), endothelin-1, NO synthase, ensuring the adaptation of cells to low oxygen by stimulating angiogenesis is increased. Taken into account the pathogenic role of hypoxia in strokes, the mechanisms of angiogenesis under this pathological condition are being studied.

According to some authors, the positive effects of vessel growth factors during ischemia development and postischemic rehabilitation are associated with their participation in compensatory angiogenesis and recovery of collateral vasculature. A number of authors provides data that growth factors stimulate not only angiogenesis but also neurogenesis by means of increasing migration, reproduction and survival of neurons.

However, besides the positive effects of angiogenic endothelial factors, some scientific papers point to a series of adverse effects that may complicate the course of disease in acute cerebrovascular accidents. In particular, under certain conditions, activation of VEGF synthesis may contribute to inadequate permeability of the hematoencephalic barrier, development of cerebral edema, primary cerebral hemorrhages, postischemic reperfusion hemorrhage.

УДК 616.24-002+615

Вахненко А.В.

ПЕРСПЕКТИВА ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ОКСИДУ АЗОТУ У ВИДИХУВАНОМУ ПОВІТРІ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У статті відображені сучасні уявлення про біологічну роль оксиду азоту, клінічної значущості визначення його рівня у видихуваному повітрі для діагностики та моніторингу алергічного запалення дихальних шляхів. Дослідження останніх років свідчать про найважливішу біологічну роль молекул оксиду азоту, які виступають в організмі тварин і людини в якості медіатора. У даний час визначення вмісту оксиду азоту у видихуваному повітрі вважають найбільш раннім і достовірним маркером запалення дихальних шляхів. До того ж сама процедура вимірювання рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі є неінвазивною, безпечною, легко відтворюється у пацієнтів будь-якого віку і не вимагає великих матеріальних витрат. Все це змушує з іще більшою увагою поставитися до з'ясування клінічної значущості визначення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі в пульмонології.

Ключові слова: оксид азоту, захворювання бронхолегеневої системи, комплаєнс, бронхорозширюючий нейротрансмітер.

У статті відображені сучасні уявлення про біологічну роль оксиду азоту, клінічної значущості визначення його рівня у видихуваному повітрі для діагностики та моніторингу алергічного запалення дихальних шляхів. Особливе місце відводиться визначенню рівня видихуваного оксиду азоту в якості неінвазивного, простого і надійного способу контролю активності бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень, оцінці ефективності різних способів терапії цих захворювань. Висвітлюються питання вдосконалення та стандартизації самого методу дослідження, трактування одержуваних даних в зіставленні з клінічними проявами. Дослідження останніх років свідчать про найважливішу біоло-

гічну роль молекул оксиду азоту (NO), виступаючих в організмі тварин і людини в якості медіатора. Оксид азоту – летючий газ, з'єднання азоту з киснем, яке виявляється у повітрі в концентрації від 1 до 600 ppb (1 ppb – одна частинка газу на мільярд частинок повітря). Хоча емпірично донаторами оксиду азоту користуються в медицині вже понад століття (з 1879 р. використовувався нітрогліцерин для лікування стенокардії), тільки в останнє десятиліття стали яснішими механізми участі цього з'єднання у багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесах в більшості систем організму: серцево-судинній (регуляція тонуусу і структури судин, антитромботична дія), дихальній (бронхорозширююча дія), нервовій

(участь у регуляції тону судин гладких м'язів судин, бронхів, травної та сечостатевої систем, можливий медіатор функції пам'яті і больовій рецепції), імунній (регуляція запалення та імунного захисту) [1, 2, 3]. Сучасна історія дослідження оксиду азоту в медицині починається з відкриття ендотеліального розслаблюючого фактора, який продукується інтактним ендотелієм для розслаблення судинної стінки у відповідь на дію ацетилхоліну [4]. Подальші дослідження виявили, що ферменти – NO-синтетази – присутні у багатьох клітинах організму: ендотелії, нейронах, міоцитах судин, в скелетних м'язах, міокарді, тромбоцитах, фібробластах, імунних клітинах, нейтрофілах, тучних клітинах, гепатоцитах. У 1998 р. група вчених (F. Robert, R. Furchgott, L. Ignarro, F. Murad) була удостоєна Нобелівської премії в області медицини і фізіології за відкриття основних властивостей оксиду азоту. У легеневій системі оксид азоту утворюється в клітинах ендотелію артерій і вен, нейронах неадренергічної холінергічної інгібуючої нервової системи, епітеліоцитах, макрофагах, нейтрофілах [2]. У 1991 р. оксид азоту був виявлений у видихуваному повітрі у тварин і здорових людей [3, 4]. Потім за допомогою хемілюмінесценції було виявлено підвищений вміст цього з'єднання у видихуваному повітрі у пацієнтів з бронхіальною астмою [5] і бронхоектатичною хворобою [6], причому джерелом оксиду азоту були нижні відділи респіраторного тракту [7], а його рівень знижувався при використанні кортикостероїдів і не змінювався при використанні β_2 -агоністів [8]. Це наштовхнуло на думку використовувати неінвазивний спосіб визначення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі для діагностики та моніторингу активності зазначених захворювань респіраторного тракту, оцінки протизапального ефекту інгаляційних лікарських препаратів [9]. Ендогенний оксид азоту утворюється з амінокислоти аргініну за допомогою NO-синтетази, яка існує в трьох ізоформах. Дві конститутивні ізоформи синтетази знаходяться в ендотеліальних клітинах і в нейронах, вони активуються при збільшенні концентрації внутрішньоклітинного кальцію (зазвичай у відповідь на фізіологічні стимули). Третя ізоформа є індукційною, вона починає синтезуватися в деяких типах клітин у відповідь на присутність прозапальних цитокінів та ендотоксину, причому ця індукція блокується кортикостероїдами. Всі три ізоформи були виявлені в респіраторному тракті людини [2, 3, 4]. Є відомості про генетичну гетерогенність рівня NO-синтетази, що, ймовірно, необхідно враховувати при інтерпретації результатів вимірювання видихуваного оксиду азоту [10, 11]. Оксид азоту виконує певну функцію у фізіологічних і патофізіологічних реакціях. Його високий вміст в насконосових пазухах має захисне значення для слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, оскільки оксид азоту токсичний для бактерій, вірусів і паразитів. У нижніх відділах респіраторно-

го тракту оксид азоту може грати подібну роль, так як швидка експресія індукційної синтетази в епітеліоцитах може забезпечувати відповідь, механізм неспецифічного захисту респіраторного тракту. Так, в експерименті миші, які позбавлені гену цього виду синтетази, мали значимо велику сприйнятливості до інфекцій [3]. Хоча вважається, що ендогенний оксид азоту у людини є важливим бронхорозширюючим нейротрансмітером і потужним вазодилататором, його роль в регуляції бронхіальної прохідності і вентиляційно-перфузійних відносин потребує уточнення. Відомо, що після інгаляції причинно-значущого алергену виділення оксиду азоту під час ранньої фази відповіді у хворих на бронхіальну астму не змінюється, але прогресивно підвищується під час пізньої фази імунної відповіді. За відсутності реакції пізньої фази у пацієнтів не змінювався синтез оксиду азоту, що пояснюється необхідністю попередньої продукції NO-синтетази під впливом прозапальних цитокінів [12]. Особливий інтерес до оксиду азоту в даний час обумовлений тим, що він є одним з маркерів запалення дихальних шляхів. Рівень оксиду азоту у видихуваному повітрі високо корелює зі ступенем запальних змін, що дає можливість як диференціювати характер уражень, так і контролювати ефект проведеної терапії, прогнозувати і попереджати розвиток загострень. До того ж сама процедура вимірювання рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі є неінвазивною, безпечною, легко відтворюється у пацієнтів будь-якого віку і не вимагає великих матеріальних витрат. Крім цього методика не вимагає тривалого часу для аналізу отриманих результатів, що робить її особливо цінною в клінічній практиці [13, 14, 15]. Для дорослих використовується метод on-line (безпосереднє вимірювання рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі), що вимагає певної кооперації в діях пацієнта і лікаря для виконання дихальних маневрів [16]. Неоціненну допомогу може надати визначення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі при діагностиці бронхіальної астми. Численними дослідниками було доведено, що рівень оксиду азоту у видихуваному повітрі у пацієнтів з цим захворюванням значно перевищує такий у здорових людей, а також у пацієнтів з іншими захворюваннями респіраторного тракту [17]. Підвищена концентрація оксиду азоту у видихуваному повітрі може бути наслідком еозинофільної активації нижніх дихальних шляхів на тлі хронічного запалення, що доведено морфологічними дослідженнями [18]. Показано, що внаслідок протизапальної дії інгаляційної кортикостероїдної терапії відзначається значний регрес рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі [19]. У даний час визначення вмісту оксиду азоту у видихуваному повітрі вважають найбільш раннім і достовірним маркером запалення дихальних шляхів, що відкриває можливість використання його для підбору і моніторингу терапії, а також оцінки комплаєнсу [20, 21]. Оксид

азоту присутній у видихуваному повітрі у здорових досліджуваних, але його кількість зростає у безліч разів при розвитку запальних захворювань дихальних шляхів. У більшості випадків видихуваний оксид азоту вимірюється газоаналізаторами на основі методу хемілюмінесценції. При цьому у результаті реакції оксиду азоту з озonom, генеруєним аналізатором, утворюється молекула діоксиду азоту (NO_2) з високоенергетичним електроном, згодом що випускає фотон, реєстрований датчиком. Сучасні газові аналізатори здатні визначати концентрацію оксиду азоту менш 1 ppb, що достатньо для дослідження повітря, що видихається. У нормі найвища концентрація оксиду азоту виявляється у верхніх відділах респіраторного тракту (до 1000 ppb в носоглотці і навколоносових пазухах), найменша (близько 7 ppb) – в нижніх відділах дихальних шляхів (підтверджено при обстеженні пацієнтів з трахеостомою). У середньому, рівень оксиду азоту у видихуваному повітрі у здорових осіб коливається від 10 до 20 ppb при дотриманні стандартів вимірювань, рекомендованих американським торакальним суспільством (ATS) [9]. На величину видихуваного оксиду азоту впливає ряд факторів. Відзначено збільшення вмісту цього з'єднання у видихуваному повітрі при інфекціях верхніх дихальних шляхів, що може бути відображенням індукції NO-синтезу вірусом [2]. У здорових осіб прийом аргініну (субстрату для синтезу оксиду азоту) призводив до збільшення рівня видихуваного оксиду азоту. Але коливання вмісту аргініну у діті хворого не впливають на рівень оксиду азоту [3]. Фізичне навантаження впливає на рівень оксиду азоту комплексно: із збільшенням навантаження прогресуючи знижується рівень оксиду азоту, однак з урахуванням поправки на гіпервентиляцію навпаки відбувається зростання синтезу оксиду азоту [22, 23]. Гіпервентиляція в спокої також викликає збільшення вмісту видихається оксиду азоту, хоча і менше, ніж фізичне навантаження. Рівень оксиду азоту у видихуваному повітрі у жінок залежить від фази менструального циклу, досягаючи найбільших значень в його середині [3]. У курців визначений більш низький рівень видихуваного оксиду азоту у порівнянні з некурцями, причому існує тісний зв'язок з кількістю випалених цигарок (гальмується синтез цього з'єднання за типом зворотного зв'язку, так як при палінні виділяється величезна кількість екзогенного оксиду азоту). Так як оксид азоту відіграє важливу роль у механізмах биття війок, гальмування його ендогенного утворення в респіраторному тракті може сприяти порушенню мукоциліарного кліренсу і підвищенню прийнятливості до інфекцій нижніх дихальних шляхів [4]. Багатьма дослідниками були виявлені загальні закономірності при різних патологічних станах дихальних шляхів, що впливають на вміст оксиду азоту у видихуваному повітрі. Так, його рівень знижується при легеневої гіпертензії, первинної циліарної дискіне-

зії, муковісцидозі, пневмонії, активному і пасивному палінні, бронхоспазмі, ВІЛ-інфекції, серповидно-клітинної анемії, після спірометричних маневрів, при вживанні кофеїну, алкоголю, при системній склеродермії з легеневою гіпертензією, прийомі кортикостероїдів [3, 4]. У той же час зростання рівня видихуваного оксиду азоту може відзначатися при бронхіальній астмі, фізичному навантаженні, затримці дихання, ГРВІ, загостренні бронхоектатичної хвороби, алергічному риніті, фіброзуючий альвеоліт, легеневого туберкульозу, реакції відторгнення легеневого трансплантату, саркоїдозі, системному червоному вовчаку з ураженням легень, хронічному бронхіті, в період перед овуляцією у дівчат, при цирозі печінки, синдромі обструктивного апное уві сні, при вживанні висококонцентрованої їжі [3, 4]. Відповідно до сучасних уявлень, у патогенезі бронхіальної астми основну роль відводять хронічному алергічному запаленню, яке обумовлює розвиток бронхоспазму внаслідок підвищення чутливості епітелію бронхів до алергенів і неспецифічних подразників [24]. При запаленні дихальних шляхів збільшується кількість активованих еозинофілів, тучних клітин і Т-лімфоцитів в тканинах дихальних шляхів, внаслідок чого розвиваються ушкодження епітелію, його набряк, підвищена секреція слизу і спазм гладкої мускулатури, що веде до клінічних проявів бронхіальної астми. Доведено, що хронічне алергічне запалення дихальних шляхів відіграє найважливішу роль у ремоделюванні слизової оболонки бронхів [25, 26]. Відомо, що у формуванні різних фаз імунної відповіді беруть участь різні типи клітин. Так, в ранню фазу запалення збільшується кількість нейтрофілів в дихальних шляхах, в пізню – Т-лімфоцитів і еозинофілів, що супроводжується збільшенням рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі. Передбачається, що антигеніндукована гіперчутливість дихальних шляхів пов'язана із збільшенням продукції оксиду азоту, можливо, в результаті активації індукцйбельної NO-синтази в клітинах епітелію і запального інфільтрату. Вважають, що оксид азоту підтримує бронхоконстрикцію при бронхоспазмі, прововану фізичним навантаженням [23]. Хоча підвищення рівня видихуваного оксиду азоту пов'язують з еозинофільною активністю [27], точна роль цього з'єднання у розвитку симптомів бронхіальної астми до кінця не визначена. Існують переконливі дані про пряму кореляцію рівня видихуваного оксиду азоту з іншими відомими маркерами запальних змін дихальних шляхів, отриманими при оцінці рівня еозинофілії периферичної крові, при вивченні еозинофілів харкотиння, при проведенні бронхоскопічної біопсії та аналізі бронхоальвеолярного лаважу, а також в результаті використання тестів на виявлення гіперреактивності дихальних шляхів після інгаляції бронхоконстрикторами (гістаміну, метахоліну) [28,29,30,31,32,33,34,35,36]. У порівнянні з більшістю з цих методів визначення рівня видихува-

ного оксиду азоту є значно безпечнішою, неінвазивною і добре переносимою процедурою [37]. До того ж доведено, що при бронхіальній астмі збільшення рівня видихуваного оксиду азоту є дуже раннім, чутливим і специфічним маркером запалення. За допомогою визначення рівня видихуваного оксиду азоту вдалося підтвердити високу протизапальну активність кортикостероїдів і відсутність такої у будь-яких β_2 -агоністів [31, 38]. Кортикостероїди інгібують індукцію NO-синтетази, приводячи до зменшення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі, що корелює зі зниженням бронхіальної гіперреактивності (тест PC20 з гістаміном) і кількості еозинофілів у мокротинні, наростанням бронхіальної прохідності (збільшення об'єму форсованого видиху за 1 с – ОФВ1) і клінічним поліпшенням. Протизапальна відповідь у вигляді зниження рівня видихуваного оксиду азоту є швидкою і дозозалежною [39, 40]. Широко обговорюються переваги терапії захворювань бронхолегеневої системи з вираженою бронхообструкцією комбінованими лікарськими засобами. Відомо, що додавання препаратів з групи пролонгованих β_2 -агоністів дозволяє знизити потребу в інгаляційних кортикостероїдах. Проте рівень видихуваного оксиду азоту, що відображає протизапальний ефект терапії, стає більш низьким при використанні інгаляційних кортикостероїдів, ніж при лікуванні комбінованими препаратами [41]. Ефективність іншої групи лікарських засобів антилейкотрієнів як протизапальних агентів для контролю перебігу захворювань бронхолегеневої системи з вираженою бронхообструкцією з пролонгованим ефектом (у порівнянні з кортикостероїдами) також була підтверджена зниженням рівня видихуваного оксиду азоту. При поєднанні застосування антилейкотрієнів з кортикостероїдними препаратами вдавалося домогтися більш значущого зниження рівня видихуваного оксиду азоту, ніж при використанні гормональної монотерапії [42, 43]. У початковій стадії знаходяться дослідження по застосуванню інгібіторів NO-синтетази з протизапальною метою у пацієнтів з бронхіальною астмою та обструктивним захворюванням легень [44]. Не вдалося виявити тісного зв'язку між тяжкістю перебігу бронхіальної астми і рівнем видихуваного оксиду азоту. Його зміст корелював з клінічними маркерами тяжкості захворювання (частота епізодів, необхідність використання β_2 -агоністів), але не з об'ємно-швидкісними показниками функції зовнішнього дихання. У той же час доведено, що якість життя пацієнтів із захворюваннями бронхолегеневої системи, у яких відзначалася виражена бронхообструкція, значно знижується в міру збільшення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі [33, 45, 46]. Вимірювання рівня видихуваного оксиду азоту може виявитися корисним для проведення диференційного діагнозу бронхіальної астми та інших захворювань бронхолегеневої системи. З високою ймовірністю (з чутливістю близько 80% і такою ж

специфічністю) підвищення рівня видихуваного оксиду азоту у поєднанні з позитивними тестами на бронхіальну гіперчутливість і зниженням ОФВ1 свідчить про наявність бронхіальної астми, що підтверджено в групах пацієнтів як з різними обструктивними захворюваннями легень, так і при станах, що супроводжуються хронічним кашлем [47, 48]. Хворі з хронічним кашлем потребують особливо ретельного обстеження, так як найбільш часті причини для хронічного кашлю – бронхіальна астма, хронічний бронхіт, палія, запальні захворювання носоглотки, гастроєзофагеальний рефлюкс – вимагають різної терапевтичної тактики. Серед цих пацієнтів хворі з високим рівнем видихуваного оксиду азоту, вірогідно, можуть бути віднесені до групи ризику за бронхіальною астмою і потребують поглибленого обстеження. При призначенні базисної терапії бронхіальної астми надзвичайно важливий комплаєнс. Відомо, що понад 90% пацієнтів на словах перебільшують реально використовувану дозу інгаляційних кортикостероїдів, що часто є причиною загострень бронхіальної астми. Виявлений тісний зв'язок між змістом видихуваного оксиду азоту у пацієнтів, які отримують інгаляційні кортикостероїди, і комплаєнсом [20]. За допомогою вимірювання рівня видихуваного оксиду азоту можливо реально оцінювати дотримання призначеної терапії і попереджати загострення бронхіальної астми. Профілактика загострень захворювань бронхолегеневої системи з вираженою бронхообструкцією – одна з основних цілей терапії цього захворювання. Найбільш важливо виявити початкові, попередні клінічні ознаки прийдешнього загострення і вчасно запобігти його. Доведено, що одним з найбільш ранніх маркерів є підвищення рівня видихуваного оксиду азоту [21, 49]. Вважають, що аналіз змісту даного з'єднання у видихуваному повітрі в якості показника ефективності протизапальної терапії може служити орієнтиром для підбору індивідуальних схем лікування. Деякі автори вказують, що рівень видихуваного оксиду азоту може підвищуватися задовго до появи симптомів, наприклад бронхіальної астми, що свідчить про субклінічний перебіг алергічного запалення дихальних шляхів. Крім того, у тій частині дорослих, які в дитинстві мали симптоми бронхіальної астми, підвищений рівень оксиду азоту у видихуваному повітрі в період клінічної ремісії є фактором ризику відновлення цього захворювання в інші періоди життя [50]. Підвищений рівень видихуваного оксиду азоту також був виявлений у пацієнтів з бронхоектатичною хворобою, причому його зміст було пов'язано з виразністю захворювання, що оцінюється за даними комп'ютерної томографії. Вважають, що підвищений рівень оксиду азоту при цьому стані може відображати поточне запалення в нижніх дихальних шляхах і використовуватися для моніторингу активності запального процесу [6]. Рівень видихуваного оксиду азоту значно знижується (до 56% норми) при му-

ковісцидозі, імовірно, в результаті зниженої продукції або підвищеного розпаду сполуки. На сьогоднішній день ці дані навіть запропоновано використовувати як маркер для тестування немовлят з підозрою на муковісцидоз [51, 52]. Вимірювання рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі допомагає діагностувати первинну циліарну дискінезію [13, 53, 54]. У пацієнтів із зазначеним станом у багато разів знижений рівень видихуваного оксиду азоту. Ці показники є високоспецифічними і можуть служити ідеальним скринінговим тестом для виявлення хворих з підозрою на первинну циліарну дискінезію. Причиною екстремально низького вироблення оксиду азоту може служити вроджений дефект індуцибельної NO-синтетази в епітеліальних клітинах. На закінчення слід підкреслити, що в даний час вимірювання рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі вважається одним з простих, надійних, неінвазивних і недорогих способів контролю за перебігом запалення дихальних шляхів. Дане дослідження дозволяє часто не тільки верифікувати діагноз, а й здійснювати індивідуальний підбір необхідної терапії, контролювати виконання лікарських рекомендацій і прогнозувати загострення. Це відкриває нові можливості в боротьбі з такими важкими недугами, як бронхіальна астма, первинна циліарна дискінезія, муковісцидоз та інші захворювання бронхолегеневої системи. Слід підкреслити, що, незважаючи на всі переваги, визначення оксиду азоту у видихуваному повітрі поки не зайняло міцного місця в ряді інших методик, що використовуються в пульмонології, так як залишається ще безліч нез'ясованих питань, що стосуються як вдосконалення та стандартизації самого методу дослідження, так і трактування одержуваних даних в зіставленні з клінічними проявами. Більше того, в літературі більшість публікацій містять інформацію про визначення оксиду азоту у видихуваному повітрі у дорослих пацієнтів [1, 2, 3, 4], і лише поодинокі роботи стосуються дітей [55]. Все це змушує з іще більшою увагою поставитися до з'ясування клінічної значущості визначення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі в пульмонології.

Література

- Kharitonov S.A. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations / S.A. Kharitonov, K. Alving, P.J. Barnes // *Eur Respir J.* – 1997. – №10. – P. 1683-1693.
- Kharitonov S.A. Exhaled nitric oxide: a marker of airway inflammation? / S.A. Kharitonov, P.J. Barnes // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 1996. – №9. – P. 542-548.
- Харитонов С.А. Окись азота (NO) в выдыхаемом воздухе: новый тест в пульмонологии / С.А. Харитонов, П.Дж. Барнс, А.Г. Чучалин // *Пульмонология.* – 1997. – №7. – С. 7-13.
- Вознесенский Н.А. Окись азота и легкие / Н.А. Вознесенский, А.Г. Чучалин, Н.С. Антонов // *Пульмонология.* – 1998. – №8(2). – С. 7-10.
- Alving K. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics / K. Alving, E. Weitzberg, T. Higenbottam // *Eur Resp J.* – 1993. – №8. – P. 1368-1370.
- Kharitonov S.A. Elevated levels of nitric oxide in bronchiectasis / S.A. Kharitonov, A.U. Wells, B.J. O'Connor // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1995. – №51. – P. 1889-1893.
- Kharitonov S.A. Increased exhaled nitric oxide in asthma is mainly derived from the lower respiratory tract / S.A. Kharitonov, D.J. Evans, P.J. Barnes // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1996. – №53. – P. 1773-1780.
- Yates D.H. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide / D.H. Yates, S.A. Kharitonov, R.A. Robbins // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1995. – №152. – P. 892-896.
- 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 Respir Crit Care Med.* – 1999. – №160. – P. 2104-2117.
- Guo F.H. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-translational regulation of NO synthesis / F.H. Guo, S.A. Comhair, S. Zheng // *J Immunol.* – 2000. – №164. – P. 5970-5980.
- Огородова Л.М. Полиморфизмы генов NO-синтетазы и их ассоциация с бронхиальной астмой и патогенетическими признаками болезни у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский, И.В. Петрова; Под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Цапергородцева. – М., 2004. – С. 144-147.
- Kharitonov S.A. Allergen-induced late asthmatic are associated with elevation of exhaled nitric oxide / S.A. Kharitonov, D.J. Evans, P.J. Barnes // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1995. – №151(6). – P. 1894-1899.
- Alving K. NO in clinical practice (NO monitoring in children) / K. Alving, E. Baraldi, P.J. Barnes [et al.] // *Aerocrine.* – 2003. – №1. – P. 80.
- Baraldi E. Measurements of exhaled nitric oxide in children / E. Baraldi, de Jongste J.C. // *Eur Resp J.* – 2001. – №20. – P. 223-237.
- Buchvald F. Feasibility and normal values of exhaled nitric oxide in healthy children and adolescents between 4-17 y. Measured with NIOX / F. Buchvald, E. Baraldi, B. Gaston // *World Asthma Meeting, Bangkok.* – 2004. – P. 1-23.
- Franklin P.J. Measuring exhaled NO in infants during tidal breathing; methodological issues / P.J. Franklin, S.W. Turner, R.C. Mutch // *Pediatr Pulmol.* – 2004. – №37. – P. 24-30.
- Franc T.L. Relation between exhaled nitric oxide and childhood asthma / T.L. Franc, A. Adisesh, A.C. Pickering // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998. – №158. – P. 1032-1036.
- Strunk R.S. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children / R.S. Strunk, S.J. Szefler, B.R. Phillips // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – №112. – P. 883-892.
- Beck-Ripp J. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma / J. Beck-Ripp, M. Giese, S. Arenz // *Eur Resp J.* – 2000. – №19. – P. 1015-1019.
- Milgrom H. Noncompliance and treatment failure in children with asthma / H. Milgrom, B. Bender // *J Allergy Clin Immunol.* – 1996. – №98. – P. 1051-1057.
- Jones S.L. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control / S.L. Jones, J. Kittelson, J.O. Cowan // *Am J Resp Crit Care Med.* – 2001. – №164. – P. 738-743.
- Persson M.G. Endogenous nitric oxide in single exhalation, and the change during exercise / M.G. Persson, L.E. Gustafsson // *Am Rev Respir Dis.* – 1993. – №148. – P. 1210-1214.
- Kanazawa H. Role of endogenous nitric oxide in exercise-induced airway narrowing in patients with bronchial asthma / H. Kanazawa, K. Hirata // *J Allergy Clin Immunol.* – 2000. – №106. – P. 1081-1087.
- Научно-практическая программа: Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение, профилактика. – М., 2004. – С. 6-14.
- Gabazza E.C. Role of nitric oxide in airway remodeling / E.C. Gabazza, O. Taguchi // *Clin Sci (Colch.).* – 2002. – №98. – P. 291-294.
- Mahut B. Both inflammation and remodeling influence nitric oxide output in children with refractory asthma / B. Mahut, C. Delclaux, I. Tillie-Loblong // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. – №113. – P. 252-256.
- Warke T.J. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma / T.J. Warke, P.S. Fitch // *Thorax.* – 2002. – №57. – P. 383-387.
- Franklin P.J. Exhaled NO and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and sputum in a community population of children / P.J. Franklin, S.W. Turner, P.N. Le Souef // *Thorax.* – 2003. – №58. – P. 1048-1052.
- Olin A.C. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms / A.C. Olin, K. Alving, K. Toren // *Clin Exp Allergy.* – 2004. – №34. – P. 221-226.
- Gronke L. The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease / L. Gronke, J. Robinson // *Clin Exp Allergy.* – 2002. – №32. – P. 57-63.
- Payne D.N. Relationship between Exhaled Nitric Oxide and Mucosal Eosinophilic Inflammation in Children with Difficult Asthma after Treatment with Oral Prednisolone / D.N. Payne, J.M. Adcock // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – №164. – P. 376-381.

32. Leuppi J.D. Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitization, AHR, and respiratory symptoms / J.D. Leuppi, S.H. Downs, S.R. Downie // *Thorax*. – 2002. – №57. – P. 518-523.
33. Gronke L. A longitudinal study: correlation between patients with severe asthma and NO levels, sputum eosinophils, lung function and quality of life / L. Gronke, von Froreich K., K. Paasch // *Am J Resp Crit Care Med*. – 2002. – №165. – P. 813-821.
34. Malmberg L.P. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma / L.P. Malmberg, A.S. Pelconen, T. Haahtela // *Thorax*. – 2003. – №58. – P. 494-499.
35. Smith A.D. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide and conventional tests / A.D. Smith, J.O. Cowan, S. Filsell // *Am J Resp Crit Care Med*. – 2004. – №169. – P. 473-478.
36. Langley S.J. Relationship among pulmonary function, bronchial reactivity and exhaled nitric oxide in a large group of asthmatic patients / S.J. Langley, S. Goldthorpe, A. Custovic // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2003. – №91. P. 398-404.
37. Avital A. Exhaled nitric oxide and asthma in young children / A. Avital, N. Berkman, S. Godfrey // *Pediat Pulm*. – 2001. – №32. – P. 308-313.
38. Shin H.W. Airway diffusing capacity of NO and steroid therapy in asthma / H.W. Shin, C.M. Rose-Gotttron, D.M. Cooper // *J Appl Physiol*. – 2004. – №96. – P. 65-75.
39. Kharitonov S.A. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma / S.A. Kharitonov, L.E. Donnelly, P. Montuschi // *Thorax*. – 2002. – №57. – P. 889-896.
40. Buchvald F. Heterogeneity of FeNo response in inhaled steroid in asthmatic children / F. Buchvald, H. Eiberg, H. Bisgaard // *Clin Exp Allergy*. – 2003. – №33. – P. 1735-1740.
41. Currie G.P. Effects of fluticasone plus salmeterol versus twice the dose of fluticasone in asthmatic patients / G.P. Currie, C.E. Bates, D.K. Lee // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2003. – №59. – P. 11-15.
42. Chiro L. Effect of montelukast added to inhaled corticosteroids on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children / L. Chiro, S. Zancanato, O. Rampon // *Eur Respir J*. – 2002. – №20. – P. 630-634.
43. Sandrini A. Effect of montelukast on exhaled nitric oxide and nonvolatile markers of inflammation in mild asthma / A. Sandrini, I.M. Ferreira, C. Gutierrez // *Chest*. – 2003. – №124. – P. 1334-1340.
44. Hansel T.T. A selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase inhibits exhaled breath nitric oxide in healthy volunteers and asthmatics / T.T. Hansel, S.A. Kharitonov, L.E. Donnelly // *FASEB J*. – 2003. – №17. – P. 1298-1300.
45. Sippel J.M. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma / J.M. Sippel, W.E. Holden, S.A. Tilles // *J Allergy Clin Immunol*. – 2000. – №106. – P. 645-650.
46. Covar R.A. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma / R.A. Covar, S.J. Szeffler, R.J. Martin // *J Pediatr*. – 2003. – №142. – P. 469-475.
47. Chatkin I.M. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assesement of chronic cough / I.M. Chatkin, K. Ansarin, P.E. Silkoff // *Am J Resp Crit Care Med*. – 1999. – №159. – P. 1810-1813.
48. Nogami H. Exhaled nitric oxide as a simple assessment of airway hyperresponsiveness in bronchial asthma and chronic cough patients / H. Nogami, S. Shoji, S. Nishima // *J Asthma*. – 2003. – №40. – P. 653-659.
49. Green R.H. Asthma exacerbation and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial / R.H. Green, C.E. Brightling, S. McKenna // *Lancet*. – 2002. – №360. – P. 1715-1721.
50. van der Toorn L.M. Airway inflammation in present during clinical remission of atopic asthma / L.M. van der Toorn, J.B. Prins, S.E. Overbeek // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2001. – №164. – P. 2107-2113.
51. Elphick H.E. Exhaled NO is reduced in infants with cystic fibrosis / H.E. Elphick, E.A. Demoncheaux, S. Ritson // *Thorax*. – 2001. – №56. – P. 151-152.
52. Wooldridge J.L. NO pathway in CF and non-CF children / J.L. Wooldridge, G.H. Deutsch, M.K. Sontag // *Pediat Pulmon*. – 2004. – №37. – P. 338-350.
53. Karadag B. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with ciliary dyskinesia / B. Karadag, A.J. James, E. Gultekin // *Eur Resp J*. – 1999. – №13. – P. 1402-1405.
54. Ляпунов А.В. Биологические маркеры аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей / А.В. Ляпунов, И.И. Балаболкин, И.Е. Смирнов // *Рос. аллергол. журн.* – 2004. – №1. – С. 10-16.
55. Noone P.G. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features / P.G. Noone, M.W. Leigh, A. Sannuti // *Am J Resp Crit Care Med*. – 2004. – №169. – P. 459-467.

Реферат

ПЕРСПЕКТИВА ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ
Вахненко А.В.

Ключевые слова: оксид азота, заболевания бронхолегочной системы, комплаенс, бронхорасширяющий нейротрансмиттер.

В статье отражены современные представления о биологической роли оксида азота, клинической значимости определения его уровня в выдыхаемом воздухе для диагностики и мониторинга аллергического воспаления дыхательных путей. Исследования последних лет свидетельствуют о важнейшей биологической роли молекул оксида азота, выступающих в организме животных и человека в качестве медиатора. В настоящее время определение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе считают наиболее ранним и достоверным маркером воспаления дыхательных путей. К тому же сама процедура измерения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе является неинвазивной, безопасной, легко воспроизводимой у пациентов любого возраста и не требующей больших материальных затрат. Все это заставляет с еще большим вниманием отнестись к выяснению клинической значимости определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе в пульмонологии.

Summary

PERSPECTIVES OF NITRIC OXIDE DETERMINATION IN EXHALED AIR FOR LUNG DISEASES

Vakhnenko A.V.

Keywords: nitric oxide, bronchopulmonary disease, compliance, bronhodilatated neurotransmitter.

The article reflects the current understanding of the biological role of nitric oxide, the clinical significance of determining its level in exhaled breath for the diagnosis and monitoring of allergic airway inflammation. Recent studies suggest an important biological role of nitric oxide molecules that act in the body of animals and humans as a mediator. Nitric oxide performs important functions in physiological and pathophysiological reactions. Its high content in paranasal sinuses is important for the protective mucous membranes and upper respiratory tract, as nitric oxide is toxic for bacteria, viruses and parasites. In the lower regions of the respiratory tract nitric oxide provides a mechanism for the protection of non-specific respiratory tract. It is believed that endogenous nitric oxide in humans is an important neurotransmitter and bronhodilatated powerful vasodilator, its role in the regulation of bronchial obstruction and ventilation-perfusion relationships is not entirely clear. The particular interest to the nitrogen oxide being chosen because of it is one of the markers of airway inflammation. It is proved that the level of nitric oxide in exhaled breath of patients with diseases of the bronchopulmonary system greatly exceeds in comparison with healthy people. Increased concentration of nitric oxide in exhaled air may be caused by eosinophil activation in lower respiratory tract with chronic inflamma-

tion that was demonstrated during morphological investigations. An increase in the content of the compound of the exhaled air at the upper respiratory tract infections, which may be a reflection of NO-synthetase induction by viruses. Moreover physical load affects nitric oxide complex: increases progressively reduced levels of nitric oxide, however, adjusted for growth are contrary hyperventilation nitric oxide synthesis. Nitric oxide plays an important role in the mechanisms of cilia, the inhibition of its endogenous production in the respiratory tract may contribute to disruption of mucociliary clearance and increased susceptibility to infections of the lower respiratory tract. Due to the anti-inflammatory action of inhaled corticosteroid therapy has been substantial regression of the level of nitric oxide in exhaled air. Currently, determination of nitric oxide in exhaled air is considered the most early and reliable marker of airway inflammation, which opens up the possibility of using it for the selection and monitoring of therapy and assessment of compliance determination. Invaluable assistance in clinical practice have to determine the level of nitric oxide in exhaled air in the diagnosis of bronchial asthma. Identified common patterns in various pathological conditions of the airways, affecting the content of nitric oxide in exhaled air. The level of nitrous oxide in exhaled air is highly correlated with the degree of inflammatory changes which enables a differentiated lesions and monitoring the effect of therapy, to predict and prevent the development of relapse. In addition, the procedure of measuring the level of nitric oxide in exhaled breath is non-invasive, safe, easily reproducible in patients of any age and does not require high material costs. This method requires a long time for the analysis of the results, which makes it particularly valuable in clinical practice. It should be emphasized that, despite all the advantages, the determination of nitric oxide in exhaled air is not well positioned in a number of other techniques used in pulmonology, as there are still many unresolved questions relating to both the improvement and standardization of the method of investigation and treatment of the data in relation to the clinical manifestations. All of this leads to even pay more attention to the elucidation of the clinical significance of determining the level of nitric oxide in exhaled air in pulmonology.

УДК: 616.1:616.16:616-072

Житова В. А., Чернуха С. Н.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАПИЛЛЯРОСКОПИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ГУ «Крымский государственный медицинский университет, им. С. И. Георгиевского», г. Симферополь, Украина

Актуальным вопросом современной медицины является поиск новых методов диагностики, позволяющих выявить мельчайшие изменения еще на доклиническом этапе. Поэтому целью статьи был обзор современной литературы в поисках данных об использовании капилляроскопии в клинической практике как информативного и доступного метода оценки состояния периферического кровообращения. Применение капилляроскопии позволяет диагностировать патологию уже на ранних стадиях ее развития, но в то же время недостаточное количество исследований в данной области и малая распространенность метода в практике не позволяют устанавливать четкие количественные критерии патологии для различных заболеваний.

Ключевые слова: кровообращение, микроциркуляция, капилляроскопия, диагностика.

Капилляры играют ключевую роль в поддержании гомеостаза в организме, обеспечивая обмен кислорода, питательных веществ и продуктов обмена между тканями и кровяным руслом. В то же время они первыми реагируют на воздействие факторов внешней среды, обеспечивая приспособление местной гемодинамики к потребностям организма.

Изменения в капиллярном звене тесно коррелируют со сдвигами в центральной гемодинамике, что позволяет использовать параметры микроциркуляции в качестве прогностических и диагностических критериев для оценки общего физического состояния и здоровья обследуемых лиц. Кроме того, на морфологию и функцию сосудов микроциркуляции влияет органоспецифичность: являясь неотъемлемой частью сердечно-сосудистой системы, капилляры одновременно являются частью того органа, с которым проходят весь путь фило- и онтогенетического развития в рамках единой гистоструктуры

[19].

В связи этим изучение параметров капилляров позволяет судить не только о функционировании центральной гемодинамики, так и определять диагностические и прогностические критерии при патологии различных органов.

После того, как в 1628 г. William Harvey первым описал движение крови в организме человека по замкнутому кругу, тем самым опровергнув утверждения Галена, ученые пытались визуализировать мельчайшие сосуды, диаметром равным размеру эритроцита. В 1912 г. W.R. Lombard впервые описал методику прижизненного наблюдения кровеносных капилляров кожи человека с помощью микроскопа, с предварительным нанесением на исследуемый участок прозрачного масла или глицерина.

Но основателем клинической капилляроскопии является O.Muller, которому принадлежит идея применения монокулярного и бинокулярного микроскопов для оценки состояния капилля-