

Т.И.Елусеева¹, Н.А.Генне², С.К.Соодаева³

Комплексная оценка уровня контроля над бронхиальной астмой у детей на основе определения содержания метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха и спирографических параметров

1 – ФГКО ВПО "Институт федеральной службы безопасности Российской Федерации (г. Нижний Новгород)": 603163, Нижний Новгород, Казанское ш., 2;

2 – ГБОУ ВПО "Первый медицинский университет им. И.М.Сеченова" Минздрава России: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

3 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

T.I.Eliseeva, N.A.Geppe, S.K.Soodaeva

Combined assessment of childhood asthma control level using nitric oxide metabolites in exhaled breath condensate and lung function parameters

Summary

The aim of this study was to estimate a prognostic value of nitric oxide metabolites (NOM) in exhaled breath condensate (EBC) as a marker of asthma control level. We examined 243 patients (of them, 162 males) aged 5 to 17 yrs with atopic asthma. Some of the patients were treated with corticosteroids (CS), others had not been never treated with CS (steroid-naïve patients). Asthma control was assessed using the ACQ-5 questionnaire, the EBC NOM total concentration was measured with the Griess-Ilosvay's method modified by S.Soodaeva. In patients with good asthma control, EBC NOM concentration was $6.41 \pm 2.33 \mu\text{mol} / \text{L}$ compared to $8.40 \pm 2.59 \mu\text{mol} / \text{L}$ in patients with partial control and $8.47 \pm 2.77 \mu\text{mol} / \text{L}$ in patients with poor control ($p < 0.00001$ for both). The EBC NOM concentration from the steroid-naïve patients was significantly higher than that from the patients treated with CS. A correlation was found between ACQ-5 score and the total EBC NOM concentration in the whole cohort of patients ($r = 0.30$, $p < 0.00001$), in steroid-naïve patients ($r = 0.42$, $p < 0.00001$), and in patients treated with CS ($r = 0.43$; $p < 0.00001$). Discriminant analysis was performed in patients with well controlled asthma and in a combined group of patients with partial and poor asthma control to estimate a prognostic value of EBC NOM and FEV₁ as markers of asthma control level. The EBC NOM total concentration predicted asthma control in 63 % of the whole cohort, 75 % of the steroid-naïve patients and in 70 % of the patients treated with CS. FEV₁ predicted asthma control in 77.3 %, 75 % and 74.75 % of patients, respectively. Combination of EBC NOM total concentration and FEV₁ predicted asthma control in 78.92 %, 79.44 % and 82.83 % of patients, respectively. Therefore, combination of EBC NOM total concentration and FEV₁ is predictive for asthma control in 80 % of children with atopic asthma.

Key words: atopic asthma, children, exhaled breath condensate, nitric oxide metabolites, asthma control, spirometry.

Резюме

Целью исследования являлось определение диагностического значения метаболитов оксида азота (МОА) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) при комплексной оценке уровня контроля над бронхиальной астмой (БА). Были обследованы 243 пациента в возрасте от 5 до 17 лет (среди них – 162 мальчика) с atopической БА. Часть детей не получали терапии глюкокортикостероидами (ГКС) – "стероид-наивные" пациенты, другие пациенты получали ГКС. Уровень контроля над симптомами БА определялся с помощью вопросника ACQ-5, суммарное содержание МОА в КВВ – методом Гриса–Илловая в модификации С.К.Соодаевой. У пациентов с хорошим контролем над БА (ACQ-5 < 0,75) содержание МОА в КВВ составило $6,41 \pm 2,33$ мкмоль / л (при норме – до 6,5 мкмоль / л), что ниже, чем у пациентов с частичным уровнем контроля (ACQ-5 – от 0,75 до 1,5) и с отсутствием контроля (ACQ-5 > 1,5); $p < 0,00001$. У пациентов с частичным уровнем контроля и с отсутствием контроля над симптомами БА значения МОА в КВВ составили $8,40 \pm 2,59$ мкмоль / л и $8,47 \pm 2,77$ мкмоль / л соответственно ($p = 0,85$). Содержание МОА в КВВ у "стероид-наивных" пациентов было достоверно выше, чем у пациентов, получающих ГКС. Выявлена корреляция между значениями ACQ-5 и суммарным содержанием МОА в КВВ в общей группе ($r = 0,30$; $p < 0,00001$), у "стероид-наивных" пациентов ($r = 0,42$; $p < 0,00001$), у пациентов, получающих ГКС ($r = 0,43$; $p < 0,00001$). Дискриминантный анализ по определению диагностической значимости содержания МОА в КВВ и объема форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ₁) для контроля над БА выполнен у пациентов с хорошим контролем и в объединенной группе больных с частичным контролем и с отсутствием контроля. Использование суммарного содержания МОА в КВВ для определения контроля над БА позволило верно определить уровень контроля у 63 % пациентов общей группы, у 75 % пациентов, не получающих ГКС, и у 70 % пациентов, получающих ГКС. Использование ОФВ₁ позволило правильно определить уровень контроля у 77,3; 75 и 74,75 % пациентов соответственно. Сочетанное использование ОФВ₁ и МОА позволило определить уровень контроля у 78,92; 79,44 и 82,83 % больных соответственно. Таким образом, совместное использование ОФВ₁ и содержания МОА в КВВ позволяет установить наличие или отсутствие контроля почти у 80 % детей с atopической БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, конденсат выдыхаемого воздуха, метаболизм оксида азота, спирография, оценка уровня контроля над БА.

Бронхиальная астма (БА) – распространенное хроническое заболевание респираторного тракта, целью терапии которого является достижение контроля симп-

томов и течения заболевания, реализуемое преимущественно в ходе базисной противовоспалительной терапии [1, 2]. Несмотря на пристальное внимание

к данной проблеме со стороны исследователей, надежные и всеобъемлющие методы диагностики уровня контроля над БА в настоящее время еще не разработаны, однако приоритет отдается патогенетически обоснованным методам исследования [3].

На сегодняшний день БА представляется гетерогенным заболеванием, в основе которого — сочетание нескольких патогенетических процессов. В их числе:

- бронхиальная обструкция (отек слизистой оболочки бронхов, гиперпродукция мокроты, спазм гладкой мускулатуры и формирование воспалительного инфильтрата в стенке бронхов с процессами ремоделирования);
- бронхиальная гиперреактивность (изменение калибра бронхов под воздействием различных стимулов, включая холодный воздух, аллергены, резкие запахи и др.);
- хроническое аллергическое воспаление — ключевой патогенетический процесс при БА, влияющий на формирование как бронхиальной обструкции, так и бронхиальной гиперреактивности.

Учитывая сложность патогенеза БА, в диагностике уровня контроля над заболеванием в последние годы активно разрабатывается комплексный подход, включающий оценку следующих параметров:

- клинические, в т. ч. с использованием валидизированных опросников по оценке выраженности симптомов заболевания и особенностей ее течения;
- функциональные — оценка проходимости дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивности с использованием спирографии, пикфлоуметрии;
- биомаркеры воспаления — оценка клеточного состава мокроты и индуцированной мокроты, детекция метаболитов оксида азота (МОА) в выдыхаемом воздухе и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ).

Ни один из указанных подходов не является универсальным. Диагностическое значение перечисленных объективных параметров для определения уровня контроля над БА в полной мере еще не установлено. Существует предположение, что наиболее полная информация, характеризующая уровень контроля, может быть получена при комплексном использовании объективных методов оценки. В связи с этим диагностическую значимость приобретает комплексное определение функциональных параметров и органоспецифических маркеров аллергического воспаления при оценке уровня контроля над БА у детей.

Следует отметить, что воспаление при БА может иметь фенотипические особенности (преимущественно — эозинофильное и нейтрофильное). Поэтому и содержание различных биомаркеров зависит не только от выраженности воспаления, но и от преобладающего фенотипического механизма воспаления у конкретного пациента, что затрудняет поиск универсального биомаркера воспаления при данном заболевании. Среди потенциальных маркеров воспаления дыхательных путей при БА особое место занимают оксид азота (NO) и продукты его метабо-

лизма. Современными исследованиями продемонстрировано, что содержание NO и его стабильных метаболитов (нитратов и нитритов) в выдыхаемом воздухе отражает особенности воспалительного процесса в дыхательных путях пациентов с БА [4–6]. Детекция оксида азота в выдыхаемом воздухе рассматривается в качестве потенциального метода объективизации диагностики уровня контроля БА [7, 8]. В то же время не отмечается существенного значения детекции оксида азота для менеджмента данного заболевания [9, 10]. Определению стабильных МОА в КВВ у пациентов с БА с учетом контроля заболевания посвящены единичные работы [11–13]. В связи с этим исследование суммарного содержания МОА у пациентов с БА является актуальным для определения потенциальной значимости данного метода при объективизации уровня контроля над БА, в т. ч. в составе комплексной диагностики в сочетании с использованием параметров внешнего дыхания.

Целью исследования явилась оценка взаимосвязи маркеров воспаления (МОА в КВВ) с клиническими параметрами у детей с БА и определение диагностического значения определения содержания МОА в КВВ при комплексной оценке уровня контроля над БА у детей.

Материалы и методы

Для установления закономерностей изменения суммарного содержания МОА в КВВ у детей с различным уровнем контроля над БА обследованы пациенты ($n = 243$: 162 мальчика, 81 девочка) в возрасте 5–17 лет с преимущественно атопическим генезом заболевания. При этом у части детей ($n = 116$) данные исследования выполнены в динамике заболевания в процессе преимущественно стационарного лечения (всего 345 исследований).

У 1-й группы обследованных детей (218 исследований) не проводилась терапия ингаляционными и / или системными глюкокортикостероидами (иГКС и сГКС соответственно). В частности, 44 исследования выполнены у пациентов, не получавших в период обследования медикаментозной терапии, среди них — дети с интермиттирующей БА вне обострения заболевания, пациенты, самостоятельно прервавшие медикаментозную базисную терапию вследствие недостаточной комплаентности, дети с впервые выявленной БА до назначения базисной терапии; 46 исследований проведены у пациентов с интермиттирующей БА на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии в сочетании с приемом антигистаминных препаратов (не получавших при этом базисной терапии БА); 57 исследований — у пациентов на фоне приема бронхолитиков (β_2 -агонисты, М-холинолитики) в сочетании с муколитической терапией в различных комбинациях в связи с обострением БА; 42 исследования — у пациентов, получавших базисную терапию с использованием препаратов группы кромонов; 29 исследований — у пациентов, получавших базисную терапию с использованием сингуляра.

У 2-й группы пациентов (127 исследований) проводилась комплексная терапия с включением иГКС; некоторые больные при купировании обострения БА парентерально коротким курсом получали сГКС.

Помимо стандартного обследования у всех детей был определен уровень контроля над симптомами заболевания с использованием теста *Asthma Control Questionnaire-5* (ACQ-5) и исследовано суммарное содержание МОА в КВВ методом Грися–Иллосвая в модификации *С.К.Соодаевой* и *И.А.Климанова* [14, 15]. Данные представлены в виде $M \pm CD$, где M – среднее, CD – среднеквадратичное отклонение. Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ *Statgraphics plus*. Различия параметров между группами оценивались с помощью дисперсионного анализа ANOVA по ранговому тесту Дункана (*Multiple Range Test*) [16]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В табл. 1 продемонстрировано в целом прогрессивное повышение суммарного содержания МОА в КВВ у пациентов с БА по мере снижения уровня контроля над заболеванием. У пациентов с достигнутым контролем над симптомами БА (ACQ-5 < 0,75) суммарное содержание МОА в КВВ близко к уровню нормальных значений – $6,41 \pm 2,33$ мкмоль / л (при норме $\leq 6,5$ мкмоль / л). Это ниже, чем у пациентов с частичным уровнем контроля над симптомами БА (ACQ-5 – 0,75–1,5) и отсутствием контроля (ACQ-5 > 1,5); $p < 0,00001$. У пациентов с частичным уровнем контроля и отсутствием контроля над симптомами БА отмечается повышение данного показателя в среднем до $8,40 \pm 2,59$ и $8,47 \pm 2,77$ мкмоль / л соответственно, значения близки между собой ($p = 0,85$).

У пациентов с БА МОА во многом зависит от особенностей противовоспалительной терапии, в частности от применения ГКС [12, 17–19], поэтому при анализе полученных данных учитывался характер проводимого лечения и выделены следующие группы пациентов: а) у которых в момент обследования при терапии заболевания ГКС не использовались; б) у которых использовались иГКС (у части больных –

в сочетании с сГКС (парентерально коротким курсом).

Результаты исследования содержания МОА в КВВ с учетом характера проводимой терапии отражены в табл. 2. Представленные результаты свидетельствуют о том, что при всех значениях уровня контроля содержание МОА в КВВ у пациентов, не получавших ГКС, статистически значимо выше, чем у пациентов, в терапии у которых использовались ГКС. Полученные закономерности согласуются с имеющимися литературными данными, свидетельствующими о том, что МОА под влиянием терапии ГКС в значительной степени редуцируется [12, 17, 18]. Таким образом, при сопоставлении уровней содержания МОА в КВВ у пациентов с БА обязательно следует учитывать характер проводимой терапии.

У пациентов с различным уровнем контроля над БА, сходных по характеру проводимой терапии, суммарное содержание МОА в КВВ имеет статистически значимые различия. При этом у пациентов с достигнутым контролем над симптомами суммарное содержание МОА в КВВ статистически значимо ниже, чем у пациентов с неполным уровнем контроля или отсутствием контроля. Различий в суммарном содержании МОА в КВВ у пациентов с частичным уровнем контроля БА и отсутствием контроля не выявлено (табл. 3).

При рассмотрении индивидуальных значений суммарного содержания МОА в КВВ отмечено, что усиление клинической симптоматики у пациентов

Таблица 2
Суммарное содержание МОА (мкм / л) в КВВ у пациентов с различным уровнем контроля над БА, оцененного по шкале ACQ-5 с учетом характера проводимой терапии

Показатель	ГКС		Статистика
	не использовались	использовались	
ACQ-5 < 0,75 (1)			
Число исследований	149	44	T = 5,42;
M	6,91	4,86	p < 0,00001
CD	2,25	1,96	
Min-max	3,0–12,9	1,5–9,5	
95%-ный ДИ	6,55–7,28	4,28–5,47	
ACQ-5 – 0,75–1,5 (2)			
Число исследований	40	32	T = 3,56;
M	9,39	7,30	p = 0,0007
CD	2,49	2,45	
Min-max	4,9–15,0	3,8–11,6	
95%-ный ДИ	8,59–10,18	6,42–8,18	
ACQ-5 > 1,5 (3)			
Число исследований	26	51	T = 2,99;
M	9,83	8,00	p = 0,004
CD	2,39	2,60	
Min-max	6,4–17,2	3,0–13,3	
95%-ный ДИ	8,87–10,80	7,25–8,74	
Статистика	F = 26,20; p = 0,00001	F = 28,56; p = 0,00001	

Таблица 1
Суммарное содержание МОА (мкм / л) в КВВ у детей с различным уровнем контроля над БА, оцененное по шкале ACQ-5

Показатель	Уровень контроля по ACQ-5		
	0,0–0,75	0,75–1,5	> 1,5
	1; n = 196	2; n = 73	3; n = 79
M	6,41	8,40	8,47
CD	2,33	2,59	2,77
95%-ный ДИ	6,11–6,63	7,98–8,80	8,40–9,22
Min-max	1,5–12,5	4,0–14,3	4,60–17,24
Статистика (ANOVA)	F = 27,71, p < 0,00001		

Примечание: ДИ – доверительный интервал; здесь, в табл. 2, 3, 5, 6 и на рис. 1, 2: 1 – полный контроль; 2 – частичный контроль; 3 – отсутствие контроля.

Таблица 3
Статистическая значимость различий содержания МОА в КВВ у пациентов с различным уровнем контроля над БА с учетом проводимой терапии

Уровень контроля	Коэффициент межгруппового различия и предел (в скобках) по <i>Multiple Range Test</i>
Без терапии ГКС	
1–2	2,47 (0,81)*
1–3	2,91 (0,97)*
2–3	0,44 (1,15)
С терапией ГКС	
1–2	2,43 (1,09)*
1–3	3,12 (0,97)*
2–3	0,70 (1,06)

Примечание: * – различия статистически значимы.

с БА, особенно получающих ГКС, не всегда сопровождается его повышением (рис. 1, 2). Схожие закономерности были отмечены И.А.Климановым: у пациентов с тяжелым течением БА уровень МОА в КВВ ниже, чем у пациентов с более легким течением заболевания [5]. С одной стороны, это может отражать редуцирование воспаления и снижение активности индуцибельной NO-синтазы под влиянием противовоспалительной терапии. Однако нельзя исключить и возможность истощения пула предшественников оксида азота у пациентов с отсутствием контроля над заболеванием, что было продемонстрировано в исследовании G.Riccioni et al. [20].

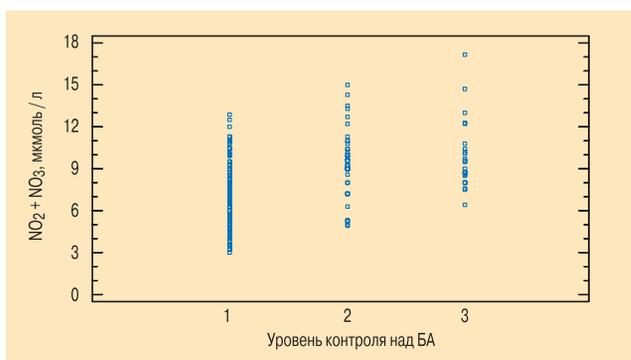


Рис. 1. Индивидуальные значения суммарного содержания МОА в КВВ у пациентов, не получавших терапии ГКС, с учетом уровня контроля заболевания при оценке по шкале АСQ-5

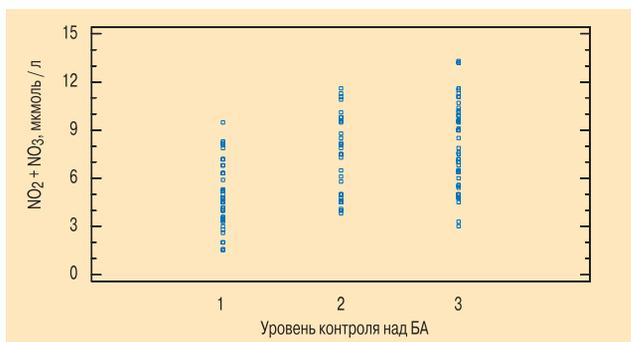


Рис. 2. Индивидуальные значения суммарного содержания МОА в КВВ у пациентов, получавших терапию ГКС, с учетом уровня контроля заболевания при оценке по шкале АСQ-5

У пациентов с БА выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между значениями шкалы АСQ-5 и суммарной концентрацией нитритов / нитратов в КВВ (табл. 4), что, очевидно, отражает ассоциацию клинических симптомов заболевания и процессов воспаления в респираторном тракте. Уровень корреляции возрастает при группировке пациентов с учетом проводимой терапии (стероид-наивные пациенты и пациенты, получающие ГКС).

Учитывая выявленную ассоциацию между выраженностью симптомов БА и суммарным содержанием МОА в КВВ, проведен дискриминантный анализ по определению диагностической значимости данных параметров для дополнительной характеристики уровня контроля над БА у детей. В связи с тем, что целью терапии БА в настоящее время является достижение контроля над симптомами заболевания, наиболее значимой группой с точки зрения достигнутых целей терапии является группа с достигнутым контролем. Дополнительная объективная всесторонняя характеристика именно данной группы представляется особенно актуальной.

Представлены результаты дискриминантного анализа по диагностике уровня контроля над БА с опорой на функциональные параметры – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) и маркеры аллергического воспаления в респираторном тракте (суммарное содержание МОА в КВВ) при делении пациентов с БА на 2 группы – с достигнутым контролем над БА, с одной стороны, и объединенной группой (частичный контроль + отсутствие контроля) – с другой.

При использовании в качестве диагностического критерия при данной группировке пациентов только суммарного содержания МОА в КВВ отмечено 63 % верно верифицированных случаев для общей группы пациентов (без учета характера проводимой терапии). В группе пациентов, не получающих ГКС, доля верно верифицированных случаев составила 75 %; среди пациентов, получающих терапию ГКС, доля верно верифицированных случаев составила 70 % (табл. 5).

Применение в качестве критерия диагностики уровня контроля над БА параметра ОФV₁ продемонстрировало следующие результаты верно верифицированных случаев: для общей группы – 77,30 %; для группы пациентов, не получающих и ГКС, – 75,00 %; для пациентов, получающих ГКС в составе комплекс-

Таблица 4
Корреляционные взаимосвязи между показателями теста АСQ-5 и суммарным МОА в КВВ с учетом применения и ГКС

Характер терапии	Коэффициент корреляции	Уравнение	Статистические параметры
Без учета	0,30	-0,07 + 0,11 (NO ₂ / NO ₃)	F = 34,95, p < 0,00001
Без использования ГКС	0,42	-0,39 + 0,12 (NO ₂ / NO ₃)	F = 46,22, p < 0,00001
С использованием ГКС	0,43	0,20 + 0,16(NO ₂ / NO ₃)	F = 28,47, p < 0,00001

Таблица 5
Результаты дискриминантного анализа потенциальной диагностической значимости определения МОА в КВВ для определения уровня контроля над БА у пациентов

Предсказанный контроль	Достигнутый контроль, n	Частичный контроль / отсутствие контроля, n	Статистика верно верифицированных случаев, %; p < 0,00001
Контроль клинический			
Все обследованные пациенты			
1; n = 146	118	68	62,61
2; n = 151	58	93	
Пациенты, не получающие ГКС			
1; n = 132	98	34	75,00
2; n = 56	13	43	
Пациенты, получающие ГКС			
1; n = 43	32	11	70,16
2; n = 81	26	55	

Таблица 6
Результаты дискриминантного анализа потенциальной диагностической значимости комплексного определения суммарного содержания МОА и ОФВ₁ (%) у пациентов с БА для диагностики уровня контроля заболевания

Предсказанный контроль	Достигнутый контроль, n	Частичный контроль / отсутствие контроля, n	Статистика верно верифицированных случаев, %; p < 0,00001
Контроль клинический			
Все обследованные пациенты			
1; n = 162	127	35	78,92
2; n = 120	25	95	
Пациенты, не получающие ГКС			
1; n = 127	99	28	79,44
2; n = 53	9	44	
Пациенты, получающие ГКС			
1; n = 33	28	5	82,83
2; n = 66	12	54	

Примечание: 1 – контролируемая БА; 2 – частично-контролируемая + неконтролируемая БА.

ной терапии, – 74,75 %. Комплексный подход с использованием сочетанного исследования функциональных параметров внешнего дыхания и маркеров воспаления позволяет верно классифицировать 78,92 % случаев в общей группе пациентов; 79,44 % – среди пациентов, не получающих иГКС; 82,83 % – среди пациентов, получающих ГКС (табл. 6).

Заключение

Таким образом, комплексное использование функциональных параметров (ОФВ₁) и биомаркеров воспаления (суммарное содержание МОА в КВВ) позволяет верно классифицировать наличие или отсутствие контроля практически у 80 % пациентов. Выявленная некоторая ограниченность и неуниверсальность изолированной оценки суммарного содержания МОА в КВВ при диагностике уровня контроля над БА, возможно, обусловлена тем, что в генезе БА участвуют и процессы, не ассоциированные напрямую с МОА, включая, например, процессы ремоделирования. С другой стороны, МОА у пациентов с БА сложен, многогранен, и, возможно, требует детализации с привлечением дополнительных параметров (определение пула предшественников оксида

азота, продуктов его метаболизма с детекцией нитротирозин), что требует дальнейшего исследования.

Литература

- GINA Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2011. http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2011.pdf, 2011
- Волков И.К., Генне Н.А., Кондюрина Е.Г., Коростовцев Д.С. и др. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.: Оригинал-макет, 2012.
- Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Asthma control and exacerbations. standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (1): 59–99.
- Ganas K., Loukides S., Papatheodorou G. et al. Total nitrite / nitrate in expired breath condensate of patients with asthma. *Respir. Med.* 2001; 95 (8): 649–654.
- Климанов И.А. Изучение метаболизма оксида азота при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
- Генне Н.А., Соодаева С.К., Белоусова Е.Г. и др. Оксид азота как маркер воспаления при бронхиальной астме. *Вопр. практ. педиатр.* 2007; 2 (4): 27–31.

7. Baraldi E., Carraro S. Exhaled NO and breath condensate. *Paediatr. Respir. Rev.* 2006; 7 (Suppl. 1): S20–S22.
8. Lim K.G., Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest* 2008; 133 (5): 1232–1242.
9. Jones S.L., Kittelson J., Cowan J.O. et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (5): 738–743.
10. de Jongste J.C., Carraro S., Hop W.C., Baraldi E. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (2): 93–97.
11. Ratnawati R., Morton J., Henry R.L., Thomas P.S. Exhaled breath condensate nitrite / nitrate and pH in relation to pediatric asthma control and exhaled nitric oxide. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41 (10): 929–936.
12. Козырицкая Д.В. Клиническое значение метаболитов оксида азота при БА у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2007.
13. Елисеева Т.И., Кульгина Ю.С., Соодаева С.К., Кубышева Н.И. Содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с различным уровнем контроля бронхиальной астмы. *СТМ* 2010; 4: 42–47.
14. Juniper E.F., Gruffydd-Jones K., Ward S., Svensson K. Asthma control questionnaire in children validation, measurement properties, interpretation. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 1410–1416.
15. Соодаева С.К., Климанов И.А. Изменение маркеров оксидативного стресса при атопии и современные методы коррекции окислительного метаболизма. *Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол.* 2009; 3: 47–50.
16. Duncan D.B. Multiple range and multiple F tests. *Biometrics* 1955; 11: 1–42.
17. Hesslinger C., Strub A., Boer R. et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase in respiratory diseases. *Biochem. Soc. Trans.* 2009; 37 (4): 886–891.
18. Khanduja K.L., Kaushik G., Khanduja S. et al. Corticosteroids affect nitric oxide generation, total free radicals production, and nitric oxide synthase activity in monocytes of asthmatic patients. *Mol. Cell. Biochem.* 2011; 346 (1–2): 31–37.
19. Smith A.D., Cowan J.O., Brassett K.P. et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (4): 453–459.
20. Riccioni G., Bucciarelli V., Verini M. et al. ADMA, SDMA, L-Arginine and nitric oxide in allergic pediatric bronchial asthma. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 2012; 26 (3): 561–566.

Информация об авторах

Елисеева Татьяна Ивановна – к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГКО ВПО "Институт ФСБ РФ"; тел.: (920) 291-15-87; e-mail: eliseevati@yandex.ru

Герпе Наталья Анатольевна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО Первый медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России; тел.: (903) 798-24-47; e-mail: gerpe@mma.ru

Соодаева Светлана Келдибековна – д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Поступила 12.07.13

© Коллектив авторов, 2013

УДК 616.248-053.2-07:616-008.9-074