

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-naive 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-naive 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-naive 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-naive 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].

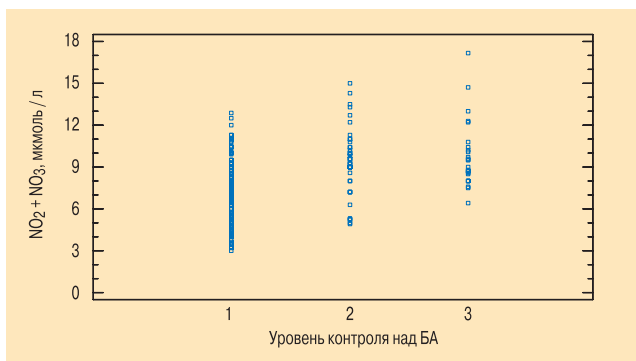


Рис. 1. Индивидуальные значения суммарного содержания МОА в КВВ у пациентов, не получавших терапии ГКС, с учетом уровня контроля заболевания при оценке по шкале ACQ-5



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

У пациентов с БА выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между значениями шкалы ACQ-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 (ОФВ₁) 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 ОФВ₁ 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 ACQ-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 нитротирозинов), 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