

Ewa Dadas-Stasiak, Anna Jung, Katarzyna Jobs, Bolesław Kalicki

Ocena stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym u dzieci z alergicznym nieżytem nosa

An assessment of fractional exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska. Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Bolesław Kalicki

Adres do korespondencji: Ewa Dadas-Stasiak, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 817 236, faks: +48 22 515 05 85, tel. kom.: +48 603 123 699, e-mail: edadas-stasiak@wim.mil.pl

Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland. Head of the Department: Associate Professor Bolesław Kalicki, MD, PhD

Correspondence: Ewa Dadas-Stasiak, Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Military Institute of Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland, tel.: +48 261 817 236, fax: +48 22 515 05 85, mobile phone: +48 603 123 699, e-mail: edadas-stasiak@wim.mil.pl

Streszczenie

Alergiczny nieżyt nosa to stan zapalny błony śluzowej nosa wywołany zazwyczaj IgE-zależną reakcją w odpowiedzi na ekspozycję na alergen. Obecnie uważa się tę jednostkę chorobową za najczęstszą chorobę alergiczną. W Polsce według przeprowadzonych w latach 2006–2008 badań epidemiologicznych rozpoznano ją aż u 23,6% dzieci w wieku 6–7 lat, 24,6% w wieku 13–14 lat i 21% dorosłych w wieku 20–44 lata. Wielu autorów sugeruje, że u osób z alergicznym nieżytem nosa proces zapalny toczy się nie tylko w górnych, ale również w dolnych drogach oddechowych. Celem pracy było wykazanie obecności zapalenia dolnych dróg oddechowych na podstawie oznaczenia stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu. Trzyletniej obserwacji poddano grupę 60 dzieci pozostających w latach 2011–2014 pod opieką Kliniki Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego oraz Przyklinicznej Poradni Alergologicznej. Grupę badaną z rozpoznaniem alergicznego nieżytku nosa stanowiło 37 dzieci (17 dziewcząt i 20 chłopców w wieku 6–18 lat, średnia wieku 10,4 roku), zaś grupę referencyjną 23 dzieci (11 dziewcząt i 12 chłopców w wieku 6–12 lat, średnia wieku 10,8 roku). U większości pacjentów stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym było prawidłowe. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w stężeniu tlenu azotu w powietrzu wydychanym pomiędzy grupą badaną (grupa I) i referencyjną (grupa II), co przemawiałoby za brakiem procesu zapalnego w dolnych drogach oddechowych u obserwowanych dzieci.

Słowa kluczowe: stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO), alergiczny nieżyt nosa (ANN), astma, dzieci

Abstract

Allergic rhinitis is an inflammatory condition of the nasal mucosa usually elicited by IgE-mediated response to allergen exposure. It is currently considered the most common allergic disease. Epidemiological research conducted in Poland between 2006 and 2008 identified allergic rhinitis in 23.6% of children aged 6–7 years, 24.6% of children aged 13–14 years and 21% of adults aged 20–44 years. It has been suggested by many authors that the inflammatory process in allergic rhinitis patients involves both, upper and lower respiratory tract. The aim of the study was to demonstrate the presence of lower respiratory tract inflammation based on fractional exhaled nitric oxide measurement. A total of 60 children were included in a 3-year follow-up study between 2011 and 2014 in the Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology at the Military Institute of Medicine, and the Outpatient Allergy Clinic. The study group of allergic rhinitis patients included 37 children (17 girls and 20 boys aged 6–18 years, mean age 10.4 years), while the reference group included 23 children (11 girls and 12 boys aged 6–12 years, mean age 10.8 years). Fractional exhaled nitric oxide levels were normal in most patients. No statistically significant differences in fractional exhaled nitric oxide were found between the study group (group I) and the reference group (group II), which would indicate the absence of inflammatory processes in the lower airways in the observed children.

Key words: fractional exhaled nitric oxide (FeNO), allergic rhinitis (AR), asthma, children

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) definiuje się jako stan zapalny błony śluzowej nosa wywołany zazwyczaj IgE-zależną reakcją w odpowiedzi na ekspozycję na alergen. Charakterystycznymi objawami tej choroby są: wyciek surowiczej lub śluzowej wydzieliny z nosa, upośledzenie drożności nosa, świąd, kichanie. Trwają one minimum jedną godzinę dziennie przez co najmniej dwa kolejne dni⁽¹⁻³⁾ i ustępują samoistnie bądź pod wpływem zastosowanego leczenia^(4,5). Obecnie ANN jest uważany za najczęstszą chorobę alergiczną na świecie. W Polsce według przeprowadzonych w latach 2006–2008 badań epidemiologicznych (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce, ECAP) ANN rozpoznano u 23,6% dzieci w wieku 6–7 lat, 24,6% w wieku 13–14 lat i 21% dorosłych w wieku 20–44 lata. Wiele prac pokazuje, że u osób z ANN proces zapalny toczy się zarówno w górnych, jak i w dolnych drogach oddechowych. Chorzy z ANN często nie demonstrują żadnych widocznych objawów klinicznych związanych z toczącym się zapaleniem w oskrzelach, natomiast można u nich stwierdzić nadreaktywność oskrzeli na metacholinę oraz podwyższone stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym (*fractional exhaled nitric oxide*, FeNO)^(6,7). Ukazały się również prace, w których wykazano istotną korelację pomiędzy nasileniem nadreaktywności błony śluzowej nosa i oskrzeli (szczególnie widoczną w przewlekłym ANN)⁽⁴⁾.

Tlenek azotu (*nitric oxide*, NO) jest gazem nieorganicznym, który w organizmie ludzkim pełni funkcje wewnętrz- i międzykomórkowego przekaźnika informacji. Jest on bezbarwny, nie ma zapachu i smaku, słabo rozpuszcza się w wodzie⁽⁸⁾. Odgrywa ważną rolę w fizjologii i patologii organizmu, a w szczególności w prawidłowym funkcjonowaniu układu oddechowego⁽⁹⁾. NO powstaje w organizmie ludzkim przy udziale kilku enzymów należących do rodziny syntaz tlenu azotu (*NO synthase*, NOS). Enzymy te są hemoproteinami, które katalizują utlenianie grupy guanidowej L-argininy do NO i L-cytruliny. Proces ten zachodzi przy udziale kilku kofaktorów: NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* – fosforan dinukleotydu nikotynamidoadeninowego wodoru), FMN (*flavin mononucleotide* – mononukleotyd flawinowy), FAD (*flavin adenine dinucleotide* – dinukleotyd flawinoadeninowy), tetrahydrobiopteriny oraz hemu. Reakcja przebiega dwuetapowo z wytworzeniem przejściowego produktu: N-hydroksy-L-argininy⁽¹⁰⁾.

Obecnie opisane są trzy izoformy syntazy NO: neuronalna syntaza NO (*neuronal nitric oxide synthase*, nNOS lub NOS1), indukowana syntaza NO (*inducible nitric oxide synthase*, iNOS lub NOS2) i śródbłonkowa syntaza NO (*endothelial nitric oxide synthase*, eNOS lub NOS3).

nNOS występuje głównie w neuronach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Jej ilość zwiększa się m.in. w wyniku lokalnego niedokrwienia i hipoksji⁽¹¹⁾. W układzie oddechowym nNOS występuje w zakończeniach hamujących neuronów nieadrenergicznych i niecholinergicznym unerwiających mięśnie gładkie oskrzeli⁽¹²⁾.

Alergic rhinitis (AR) is an inflammation of the nasal mucosa predominantly triggered by the IgE-dependent reaction in response to the allergen. Typical AR symptoms include serous or mucous nasal discharge, nasal obstruction, itch and sneezing. These symptoms persist for one hour per day for at least two consecutive days⁽¹⁻³⁾ and resolve spontaneously or as a result of treatment^(4,5). AR is currently considered the most common allergic disease. Epidemiological research conducted in Poland between 2006 and 2008 (Epidemiology of Allergic Diseases in Poland) identified AR in 23.6% of children aged 6–7 years, 24.6% of children aged 13–14 years and 21% of adults aged 20–44 years. A number of studies have shown that the inflammatory process in AR patients involves both, upper and lower respiratory tract. Although AR patients often do not show any visible clinical symptoms related to the inflammatory bronchial process, they may show bronchial hyperresponsiveness to methacholine as well as increased fractional exhaled nitric oxide (FeNO)^(6,7). There are also reports showing a significant correlation between the severity of nasal mucosa and bronchial hyperresponsiveness (particularly in acute AR)⁽⁴⁾.

Nitric oxide (NO) is an inorganic gas, which acts as an intra- and intercellular messenger in the human body. It is poorly soluble in water, colourless, with no smell or taste⁽⁸⁾. It plays an important role in physiological and pathological processes. It particularly contributes to normal respiratory function⁽⁹⁾. Several enzymes belonging to the family of NO synthases (NOS) are involved in the production of NO in the body. These are hemoproteins catalysing the oxidation of the guanidino group of L-arginine to NO and L-citrulline. Several cofactors are involved in this process: NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate), FMN (flavin mononucleotide), FAD (flavin adenine dinucleotide), tetrahydrobiopterin and heme. The reaction proceeds in two stages and an intermediate product, N-hydroxy-L-arginine, is formed⁽¹⁰⁾.

Three isoforms of NO synthase have been described: neuronal nitric oxide synthase (nNOS or NOS1), inducible nitric oxide synthase (iNOS or NOS2) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS or NOS3).

Throughout the body, nNOS is mainly found in the neurons of the central and peripheral nervous system. Its levels increase e.g. due to local ischemia and hypoxia⁽¹¹⁾. In the respiratory tract, nNOS is found in nerve endings of inhibitory non-noradrenergic and non-cholinergic neurons of the bronchial smooth muscle⁽¹²⁾.

eNOS is mainly found in the vascular endothelial cells. It is also found, though at significantly lower levels, in bronchial epithelial cells, nasal mucosa and type II pneumocytes⁽¹²⁾. Constitutive NOS isoforms, i.e. nNOS and eNOS, are involved in the physiological regulation of respiratory function. They are responsible for producing picomolar levels of NO and do not respond to therapeutic corticosteroids. These functions are impaired in asthma, resulting in bronchial hyperresponsiveness, reduced efficiency of respiratory

eNOS występuje głównie w komórkach śródbłonna naczyń, natomiast w znacznie mniejszym stopniu w komórkach nabłonka oskrzeli, błonie śluzowej nosa oraz pneumocytach typu II⁽¹²⁾.

Konstytutywne izoformy NOS, czyli nNOS i eNOS, biorą udział w fizjologicznej regulacji czynności układu oddechowego. Są one odpowiedzialne za produkcję pikomolowych stężeń NO i nie reagują na stosowane w leczeniu glikokortykosteroidy. W astmie stwierdza się upośledzenie ich funkcji, co skutkuje nadreaktywnością oskrzeli, obniżeniem sprawności oczyszczania dróg oddechowych i nieswoistej obrony przed drobnoustrojami oraz rozwojem zmian strukturalnych w oskrzelach⁽¹³⁾.

iNOS ulega ekspresji w różnych komórkach, np. komórkach nabłonka oskrzeli, komórkach śródbłonna naczyń, fibroblastach, makrofagach, komórkach tucznych, eozynofilach, neutrofilach, miocytach oraz pneumocytach typu II. Występuje ona po ich kontakcie z cytokinami prozapalnymi lub endotoksynami, po narażeniu na alergeny i oksydanty⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Odpowiada za produkcję NO w nanogramowych stężeniach. Na jej działanie mają wpływ glikokortykosteroidy. W astmie obserwuje się zwiększoną ekspresję iNOS oraz podwyższone FeNO⁽¹⁸⁾.

FeNO jest obecnie oznaczane przy pomocy dwóch systemów: bezpośredniego (*on-line*) – metoda obecnie preferowana [posiada rekomendację European Respiratory Society (ERS) i American Thoracic Society (ATS)]⁽¹⁹⁾ – oraz pośredniego (*off-line*). Wynik pomiaru podaje się jako zawartość cząsteczek NO w miliardzie cząsteczek gazu (*parts per billion*, ppb). Pomiar metodą *on-line* odbywa się przy zastosowaniu aparatury z wyświetlaczem rejestrującym czas rzeczywisty, z wykorzystaniem reakcji chemifluorescencji⁽¹⁹⁾. W analizatorze przebiega reakcja NO i ozonu, w wyniku której powstaje elektron w stanie wzbudzonym oraz dwutlenek azotu. W momencie powrotu elektronu do podstawowego stanu energetycznego emitowane jest promieniowanie elektromagnetyczne o długości fali 600–3000 nm, rejestrowane przez fotopowielacz i przetwarzane na sygnał wyświetlany na monitorze urządzenia. Metoda ta jest bardzo czuła – analizatory rejestrują stężenie do 1 ppb.

Pomiar FeNO jest badaniem prostym, nieinwazyjnym i bezpiecznym dla pacjenta. Pozwala ocenić stopień stanu zapalnego w dolnych drogach oddechowych. Na stężenie FeNO mogą mieć wpływ różne czynniki, dlatego nadal nie jest to badanie szeroko wykorzystywane w praktyce. Obniżenie stężenia FeNO można obserwować m.in. po wysiłku fizycznym, badaniu spirometrycznym, kontakcie z dymem tytoniowym (znaczenie ma tu zarówno ekspozycja czynna, jak i bierna). Na FeNO wpływają również niektóre choroby. U osób chorych na astmę, ANN, z atopią, z zespołem Churga–Strauss oraz po przebytych infekcjach wirusowych układu oddechowego obserwuje się podwyższone stężenie FeNO, z kolei u chorych na mukowiscydozę, nadciśnienie płucne oraz u osób zakażonych wirusem HIV i z zespołem ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) – obniżone^(10,19,20).

cleansing and nonspecific defence against microorganisms as well as bronchial structural changes⁽¹³⁾.

iNOS is expressed in different cells, such as bronchial epithelial cells, vascular endothelial cells, fibroblasts, macrophages, mast cells, eosinophils, neutrophils, myocytes and type II pneumocytes. It occurs upon their contact with proinflammatory cytokines or endotoxins, after exposure to allergens and oxidants⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. iNOS produces nanomolar levels of NO. Its activity is affected by glucocorticoids. Increased iNOS expression and increased FeNO levels can be observed in asthma⁽¹⁸⁾.

Currently, two systems for FeNO measurement are used: direct (*online*), which is a preferred method [recommended by the European Respiratory Society (ERS) and American Thoracic Society (ATS)]⁽¹⁹⁾, and indirect (*off-line*). The result of the measurement is expressed in parts per billion (ppb). The on-line measurement uses a real-time display and a chemiluminescent reaction⁽¹⁹⁾. A reaction between NO and ozone to produce an excited state electron and nitrogen dioxide takes place in the analyser. As the electron returns to the ground state, electromagnetic radiation in the 600–3,000-nm wavelength range is emitted, registered by photomultiplier and transformed into a signal displayed on the monitor. The method is very sensitive – levels up to 1 ppb are registered by the analysers.

FeNO measurement is simple, non-invasive and safe for the patient. It allows an assessment of the degree of lower airway inflammation. Different factors can affect FeNO levels; therefore the measurement is not widely used in clinical practice. Reduced FeNO levels can be observed e.g. after physical exercise, spirometry, exposure to tobacco smoke (both active and passive exposure). The levels of FeNO are also affected by some disease states. Increased FeNO levels are observed in patients with asthma, AR, Churg–Strauss syndrome as well as those with a history of viral respiratory infections; whereas reduced FeNO is observed in patients with cystic fibrosis, pulmonary hypertension, HIV infection as well as acute respiratory distress syndrome (ARDS)^(10,19,20).

AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to demonstrate the presence of lower respiratory tract inflammation based on FeNO measurement during a 3-year follow-up in AR children.

MATERIAL AND METHODS

A total of 60 children (29 girls and 31 boys) aged between 6 and 18 years (mean age 10.4 years), remaining under the care of the Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology at the Military Institute of Medicine and the Outpatient Allergy Clinic, were included in the study.

Inclusion criteria were as follows:

- age ≥ 6 years;
- symptoms indicating AR;

CEL PRACY

Celem pracy było wykazanie obecności zapalenia dolnych dróg oddechowych na podstawie oznaczenia stężenia FeNO podczas trzyletniej obserwacji dzieci z ANN.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 60 dzieci (29 dziewcząt i 31 chłopców) w wieku 6–18 lat (średnia wieku 10,4 roku) pozostających w latach 2011–2014 pod opieką Kliniki Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego (WIM) oraz Przyklinicznej Poradni Alergologicznej.

Do badania zakwalifikowano dzieci zgodnie z następującymi kryteriami:

- wiek: ≥ 6 . roku życia;
- stwierdzenie objawów sugerujących ANN;
- zgoda opiekuna prawnego dziecka i dziecka (powyżej 16. roku życia) na przeprowadzenie zaproponowanych badań (punktowe testy skórne, oznaczanie stężenia FeNO);
- brak przeciwwskazań do wykonywania punktowych testów skórnych i spirometrii.

Dzieci zostały podzielone na dwie grupy:

- **Grupa I (grupa badana)** – liczyła 37 dzieci: 17 dziewcząt i 20 chłopców w wieku 6–18 lat (średnia wieku 10,4 roku). U wszystkich dzieci rozpoznano ANN na podstawie danych z wywiadu, badania przedmiotowego oraz dodatkich wyników punktowych testów skórnych z alergenami wziewnymi. Grupę I podczas trzyletniej obserwacji podzielono na dwie podgrupy: I^a i I^b. Do podgrupy I^a zaliczono 34 dzieci z ANN, które w okresie obserwacji nie miały objawów astmy. Do podgrupy I^b włączono 3 dzieci z ANN, u których w okresie obserwacji rozpoznano astmę.
- **Grupa II (grupa referencyjna)** – obejmowała 23 dzieci: 11 dziewcząt i 12 chłopców w wieku 6–12 lat (średnia wieku 10,8 roku). Były to dzieci diagnozowane z powodu nawracających infekcji układu oddechowego, zdrowe w okresie prowadzonych badań. Punktowe testy skórne z alergenami wziewnymi w całej grupie były ujemne.

U wszystkich dzieci prowadzono systematyczną obserwację kliniczną oraz wykonywano pomiary stężenia FeNO i spirometrię.

Na wykonanie zaplanowanych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej WIM.

Pomiar FeNO przeprowadzono przy pomocy aparatu firmy MS Medi Soft zgodnie z rekomendacjami ERS oraz ATS wydanymi w 2005 roku⁽¹⁹⁾. Wdech i wydech wykonywane były przez jednorazowy ustnik z ciśnieniem 5 cm H₂O. Ustnik połączony był z kolumną absorpcyjną elastycznym przewodem, dzięki czemu badane dziecko siedziało wygodnie i mogło obserwować swoje manewry oddechowe na monitorze. Przepływ wydychanego powietrza znajdował się w przedziale 45–50 ml/s. Próbkę pobierano w trakcie ostatnich 4–5 sekund wydechu trwającego 10 sekund. Pomiar stężenia FeNO odbywał się przy pomocy zastosowanego

- consent of legal guardian of the child and the child (over 16 years of age) to perform the proposed tests (skin prick tests, FeNO measurement);

- no contraindications for skin prick tests or spirometry.

The children were classified into two groups:

- **Group I (study group)** – 37 children: 17 girls and 20 boys aged between 6 and 18 years (mean age 10.4 years). AR was diagnosed in all children based on medical history, physical examination and positive skin prick tests with inhalant allergens. During the 3-year follow-up, the group was divided into two subgroups: I^a and I^b. Subgroup I^a included 34 children with AR who did not develop asthma symptoms during the follow-up period. Subgroup I^b included 3 children with AR, who were diagnosed with asthma during the follow-up period.
- **Group II (reference group)** – 23 children: 11 girls and 12 boys aged between 6 and 12 years (mean age 10.8 years). These were children diagnosed due to recurrent respiratory infections, yet healthy during the study. Skin prick tests with inhalant allergens were negative for the entire group.

Regular clinical observation as well as FeNO measurements and spirometry were performed in all children.

The research was approved by the Bioethics Committee of the Military Institute of Medicine. FeNO measurement was performed using equipment from MS Medi Soft, in accordance with 2005 ERS and ATS guidelines⁽¹⁹⁾. Inhalation and exhalation were performed using a disposable mouthpiece with a pressure of 5 cm H₂O. The mouthpiece was connected to an adsorption column, so that the children could sit comfortably and watch their respiratory maneuvers on a monitor. The flow of exhaled air ranged between 45 and 50 mL/sec. Samples were collected during the last 4–5 sec of exhalation lasting 10 sec. FeNO measurement was performed using an electrochemical sensor, and the values were expressed in parts per billion (ppb). The test was performed at least twice with intervals of at least 2 minutes⁽¹⁹⁾. The graphics displayed on a monitor enabled the children to maintain appropriate inhalation/exhalation pressure as well as an appropriate duration of the subsequent stages of testing.

Spirometry was performed every 3–4 months using Lungtest 1000 (MES). The qualification of patients included absolute and relative contraindications, as in accordance with the current principles of spirometry.

RESULTS

FeNO values for both groups are shown in Tab. 1.

The results of the analysis of the significance in the differences between groups I and II in relation to FeNO values are shown in Tab. 2 and Fig. 1.

The data from the analysis indicate no significant differences in FeNO values between group I and II (Tab. 2).

A comparison of FeNO values between sex groups was performed. The Student's *t*-test showed no significant differences

Parametr Parameter	Grupa badana (grupa I) Study group (group I)			Grupa referencyjna (grupa II) Reference group (group II)		
	N	Średnia ± SD Mean ± SD	Mediana (I–III kwartył) Median (quartile I–III)	N	Średnia ± SD Mean ± SD	Mediana (I–III kwartył) Median (quartile I–III)
FeNO	37	15,9 ± 8,3	13,9 (10,6–17,8)	23	15,9 ± 6,9	15,7 (10,3–19,8)

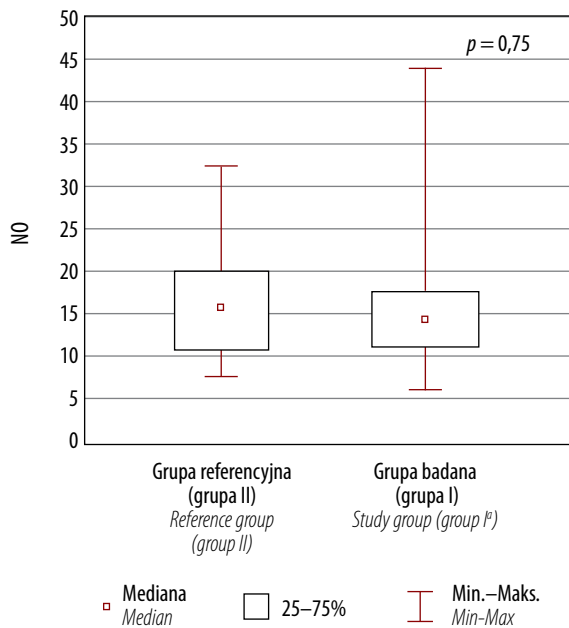
Tab. 1. Analiza opisowa zmierzonych stężeń FeNO w grupie badanej (grupa I) i w grupie referencyjnej (grupa II)
Tab. 1. A descriptive analysis of FeNO levels in the study group (group I) and the reference group (group II)

Parametr	Grupa badana (grupa I) Study group (group I)		Grupa referencyjna (grupa II) Reference group (group II)		p
	N	Mediana (I–III kwartył) Median (quartile I–III)	N	Mediana (I–III kwartył) Median (quartile I–III)	
FeNO	37	13,9 (10,6–17,8)	23	15,7 (10,3–19,8)	ns. (0,75)
Wiek / Age	37	10 (9–12)	23	12 (9–12)	ns. (0,36)

Tab. 2. Porównanie median zmiennych, których rozkład istotnie odbiegał od rozkładu Gaussa, pomiędzy grupą badaną (grupa I) i referencyjną (grupa II)

Tab. 2. A comparison of medians for variables with distribution other than Gauss' distribution between the study group (group I) and the reference group (group II)

czujnika elektrochemicznego, natomiast wartość stężenia była podawana jako zawartość cząsteczek NO w miliardzie cząsteczek gazu (ppb). Badanie wykonywano co najmniej dwa razy, a przerwa pomiędzy kolejnymi trwała minimum 2 minuty⁽¹⁹⁾. Dzięki wyświetlanej na monitorze grafice dzieci były w stanie podczas badania utrzymywać odpowiednie ciśnienie wdechu i wydechu oraz odpowiedni czas kolejnych etapów badania.



Ryc. 1. Porównanie stężenia FeNO zmierzonego w grupie badanej (grupa I) i referencyjnej (grupa II)
Fig. 1. A comparison of FeNO levels between the study group (group I) and the reference group (group II)

in FeNO levels between boys and girls: $t(58) = -0.131$, $p = 0.896$ (Tab. 3).

An analysis of correlations between FeNO levels and spirometry values was performed in group I (AR children): FEV₁ (forced expiratory volume in one second), FVC (forced vital capacity) and FEV₁%VC (forced expiratory volume in one second % of vital capacity). The analysis showed no significant correlations between the variables. The results are shown in Tab. 4.

In the final stage of the 3-year follow-up, children in group I developed the clinical symptoms of asthma with positive bronchial obstruction reversibility test. Therefore, another comparison of FeNO values was performed in the group of children who developed asthma (subgroup I^b). The data are shown in Tab. 5 and Fig. 2.

Also, no differences were found in relation to increased FeNO excretion in asthmatic children (subgroup I^b) compared to other groups (subgroup I^a and group II).

Analysis of FeNO levels (Tab. 5, Fig. 2) did not show significant differences for the assumed level of significance ($p = 0.09$).

DISCUSSION

Nitric oxide was discovered by Joseph Priestley probably in 1772⁽²¹⁾. Since then it has become a subject of many research publications showing that the compound is involved in a number of physiological processes, including pathological ones, that take place in the human body. Nitric oxide is involved e.g. in the regulation of smooth muscle tension, elimination of pathological microorganisms; it also influences the function of the endocrine and the nervous system⁽²²⁾. Since the discovery by Gustafsson in 1991, that NO is also present in exhaled air, the interest in the role of this

	Płeć Sex	N	Średnia Mean	Odchylenie standardowe Standard deviation	Błąd standardowy średniej Standard error of the mean
FeNO	Dziewczeta Girls	28	15,7886	7,56205	1,42909
	Chłopcy Boys	32	16,0556	8,11707	1,43491

Tab. 3. Porównanie FeNO pomiędzy grupą chłopców a dziewcząt
Tab. 3. A comparison of FeNO levels between boys and girls

Badanie spirometryczne wykonywano co 3–4 miesiące przy użyciu spirometru Lungtest 1000 firmy MES. W kwalifikacji pacjentów do badania uwzględniano przeciwwskazania bezwzględne i względne, zgodnie z obowiązującymi zasadami badań spirometrycznych.

WYNIKI

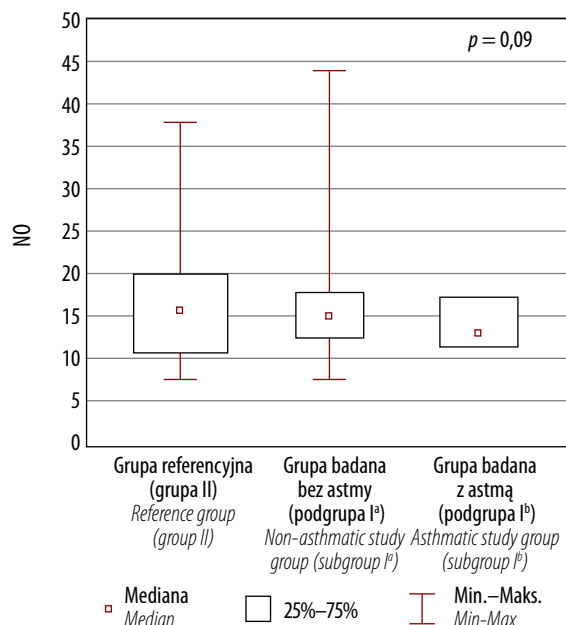
Wartości stężeń FeNO w obu grupach przedstawiono w tab. 1.

W tab. 2 i na ryc. 1 zaprezentowano wyniki analizy istotności różnic pomiędzy grupami I i II dla stężenia FeNO.

Uzyskane w wyniku analizy dane wskazują na brak istotnych różnic w stężeniach FeNO pomiędzy grupą I i II (tab. 2).

Następnie porównano stężenia FeNO w zależności od płci. Wyniki analizy przeprowadzonej za pomocą testu *t*-Studenta nie wykazały istotnych różnic w stężeniach FeNO między grupą chłopców i dziewcząt: $t(58) = -0,131$, $p = 0,896$ (tab. 3).

W grupie I (dzieci z ANN) przeprowadzono analizę korelacji pomiędzy stężeniem FeNO a wartościami spirometrycznymi: FEV₁ (forced expiratory volume in one second – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa), FVC (forced vital capacity – natężona pojemność życiowa) oraz FEV₁%VC (forced expiratory volume in one second % of vital capacity – stosunek FEV₁ do pojemności życiowej płuc, wyrażony w procentach, tzw. wskaźnik Tiffeneau w różnych



Ryc. 2. Mediana stężenia NO u chorych w analizowanych grupach
Fig. 2. The median NO levels in the assessed groups

compound in respiratory diseases has increased⁽¹⁷⁾. A number of studies showed that NO has effects on bronchial smooth muscle tension, mucous secretion and ciliary apparatus function as well as type 2 pneumocyte function^(22,23). FeNO measurement is a simple, noninvasive and safe method^(24–26); therefore it can be performed in children, including the youngest age group^(26–35). The online FeNO measurement by means of restricted exhaled breath (REB) is used in children able to correctly perform spirometry. The offline technique is used in small children due to the lower level of cooperation. Special bags or balloons (made of chemically inert Mylar or Tedlar) are used to collect the exhaled air for further analyses using appropriate measuring equipment^(10,36,37). The online method with MS Medi Soft equipment was used in the study.

	FEV ₁ początkowe FEV ₁ initial	FEV ₁ końcowe FEV ₁ final	FVC początkowe FVC initial	FVC końcowe FVC final	FEV ₁ %VC początkowe FEV ₁ %VC initial	FEV ₁ %VC końcowe FEV ₁ %VC final
Korelacja Pearsona Pearson's correlation	-0,036	-0,214	-0,004	0,002	-0,058	-0,307

Tab. 4. Wyniki analizy korelacji pomiędzy stężeniem FeNO a FEV₁, FVC oraz FEV₁%VC w różnych fazach badania

Tab. 4. The results of an analysis of correlation between FeNO levels and FEV₁, FVC and FEV₁%VC at various stages of the study

	Grupa badana bez astmy (podgrupa I ^a) Non-asthmatic study group (subgroup I ^a)	Grupa badana z astmą (podgrupa I ^b) Asthmatic study group (subgroup I ^b)	Grupa referencyjna (grupa II) Reference group (group II)	p
N	34	3	23	
FeNO	15,0 (12,3–17,9)	8,1 (6,1–12,2)	15,7 (10,3–19,8)	ns. (0,09)

Tab. 5. Porównanie stężenia NO u chorych w ocenianych grupach. Prawdopodobieństwo braku różnicy pomiędzy grupami obliczono za pomocą testu ANOVA Kruskala–Wallisa

Tab. 5. A comparison of NO levels in the assessed groups. The probability of the lack of differences between the groups was calculated using the ANOVA Kruskal–Wallis test

fazach badania). Nie wykazała ona istotnych zależności pomiędzy zmiennymi. Wyniki analizy przedstawiono w tab. 4. W końcowym okresie trzyletniej obserwacji 3 dzieci z grupy I rozwinęło objawy kliniczne astmy potwierdzone dodatnim wynikiem próby rozkurczowej. Z tego powodu przeprowadzono ponowne porównanie wartości FeNO z uwzględnieniem tej podgrupy dzieci, które rozwinęły astmę (podgrupa I^b). Dane przedstawiono w tab. 5 i na ryc. 2. Również w tym zestawieniu nie znajdowano różnic w postaci zwiększonego wydalania FeNO u dzieci z astmą (podgrupa I^b) w porównaniu z pozostałymi grupami (podgrupa I^a i grupa II).

Analiza stężeń FeNO (tab. 5, ryc. 2) nie wykazała istotnych różnic na założonym poziomie istotności ($p = 0,09$).

OMÓWIENIE

Tlenek azotu został odkryty przez Josepha Priestleya najprawdopodobniej w 1772 roku⁽²¹⁾. Od tego czasu stał się głównym tematem wielu prac, w których wykazywano, że ten związek chemiczny uczestniczy w organizmie człowieka w wielu procesach fizjologicznych, jak również patologicznych. Bierze udział m.in. w regulacji napięcia mięśni gładkich, współuczestniczy w eliminacji drobnoustrojów chorobotwórczych, wpływa na działanie układu endokrynego oraz nerwowego⁽²²⁾. Od momentu odkrycia przez Gustafssona w 1991 roku, że NO występuje także w powietrzu wydychanym, wzrosło zainteresowanie rolą tego związku w chorobach układu oddechowego⁽¹⁷⁾. W wielu pracach wykazano, że NO wpływa na napięcie mięśni gładkich oskrzeli i naczyń krwionośnych, na wydzielanie śluzu i czynność aparatu rzęskowego oraz na funkcjonowanie pneumocytów typu 2^(22,23). Badanie stężenia FeNO jest badaniem nieinwazyjnym, bezpiecznym i prostym⁽²⁴⁻²⁶⁾, dlatego może być wykonywane również u dzieci, w tym także w najmłodszej grupie wiekowej⁽²⁶⁻³⁵⁾. U tych dzieci, które potrafią prawidłowo wykonać badanie spirometryczne, pomiaru FeNO dokonuje się metodą *on-line*, wykorzystując technikę REB (*restricted exhaled breath*). Natomiast u małych dzieci, z którymi współpraca jest utrudniona, pomiaru dokonuje się techniką *off-line*. Używa się do tego badania specjalnych toreb lub balonów (wykonanych z obojętnego chemicznie mylaru albo tedlaru), w których wydychane powietrze jest zbierane i następnie analizowane przez odpowiednie aparaty pomiarowe^(10,36,37). W omawianej grupie dzieci badanie wykonywano metodą *on-line* przy pomocy aparatu firmy MS Medi Soft.

W 1993 roku Alving i wsp. stwierdzili, że stężenie wydychanego NO u osób z astmą alergiczną jest 2–3-krotnie wyższe niż u osób zdrowych⁽³⁸⁾. W 1994 roku Kharitonov i wsp. potwierdzili te doniesienia i wykazali zależność pomiędzy narażeniem na kontakt z alergenem a wzrostem stężenia FeNO⁽¹⁸⁾. Price i wsp. w pracy z 2009 roku wykazali, że diagnostyka astmy oparta na pomiarach FeNO jest bardziej czuła i znacznie tańsza niż przy zastosowaniu standardowych metod diagnostycznych⁽³⁹⁾. W Polsce tym

W 1993, Alving *et al.* found that the levels of exhaled NO in patients with allergic asthma are 2–3-fold higher compared to healthy individuals⁽³⁸⁾. In 1994, Kharitonov *et al.* confirmed these findings and showed a correlation between the exposure to allergen and increased FeNO levels⁽¹⁸⁾. Price *et al.* (2009) demonstrated that the diagnosis of asthma based on FeNO measurements shows higher sensitivity and is much cheaper compared to standard diagnostic methods⁽³⁹⁾. The issue was also raised by a number of Polish researchers, including Ziętkowski *et al.*, who demonstrated significant usefulness of FeNO measurement for the diagnosis of asthma in their study⁽⁴⁰⁾. According to Bodzenta-Łukaszyk, even a single FeNO measurement for the diagnosis of asthma shows high sensitivity (85–88%) and specificity (79–90%)⁽⁴¹⁾. Malmberg *et al.* showed in their study in preschool children (3.8–7.5 years; 96 children with symptoms or medical history indicating asthma and 62 healthy children without signs of atopy) that the sensitivity of this method was 86%, while the specificity was 92%⁽⁴²⁾. Slightly different results were obtained by Thomas *et al.*, who assessed 107 school children (mean age 14.7 ± 2.3 years) and found 43% sensitivity and 93% specificity of the method⁽⁴³⁾. Based on the conducted research, many authors believe that the FeNO measurement in preschool and school children will allow for easier identification of children at risk of asthma compared to functional tests^(37,43). However, some authors are of different opinion. Narang *et al.* believe that FeNO measurement may be used as an auxiliary test for asthma diagnosis, but it cannot replace the conventional management strategy⁽⁴⁴⁾. Brodlić and McKean suggested in their study (2009) that the exhaled NO levels below 10 ppb could represent a value excluding allergic asthma in children aged >5, while values of ≥ 19 ppb would indicate a positive predilection⁽⁴⁵⁾. In our study, 2 of the children who developed asthma during the 3-year follow-up had FeNO levels below 10 ppb, and 1 child had FeNO value of more than 10 ppb, but not more than 19 ppb (12.8 ppb). These findings may be associated with other factors affecting FeNO levels, such as tobacco smoke to which children were exposed (passive smoking). Warke *et al.* found in their studies in a group of 174 children with asthma (96 boys and 78 girls) and a control group including 79 non-asthmatic children (46 boys and 33 girls) aged between 5 and 14 years that asthmatic children exposed to tobacco smoke had lower levels of FeNO compared to unexposed children with asthma. This phenomenon was not observed in non-asthmatic children⁽⁴⁶⁾. Several years later, Laoudi *et al.* in their study in 70 children with asthma, including 22 children exposed to tobacco smoke (at least 1 cigarette/day at home) also observed statistically significantly reduced FeNO levels⁽⁴⁷⁾.

FeNO levels are also affected by age and height. It was observed that an increase in the height from 120 to 180 cm results in an increase in FeNO levels from 7 to 14 ppb. This is associated with both, bronchial enlargement and increased respiratory tract area. The tendency of FeNO

zagadnieniem zajmowało się również wiele osób, w tym Ziętkowski i wsp., którzy w swoim badaniu wykazali wysoką przydatność oceny stężenia FeNO w diagnostyce astmy⁽⁴⁰⁾. Bodzenta-Łukaszuk opisuje, że nawet pojedynczy pomiar FeNO wykonany w celu postawienia diagnozy astmy charakteryzuje się dużą czułością (85–88%) oraz swoistością (79–90%)⁽⁴¹⁾. Z kolei w przeprowadzonym przez Malmberga i wsp. badaniu grupy dzieci w wieku przedszkolnym (3,8–7,5 roku; 96 dzieci z objawami lub wywiadem sugerującym astmę oraz 62 zdrowych dzieci bez cech atopii) określono czułość metody na poziomie 86%, zaś swoistość na poziomie 92%⁽⁴²⁾. Nieco inne wyniki otrzymali Thomas i wsp., którzy objęli swym badaniem 107 dzieci w wieku szkolnym (średnia $14,7 \pm 2,3$ roku) i stwierdzili 43-procentową czułość i 93-procentową swoistość metody⁽⁴³⁾. Oporając się na przeprowadzonych badaniach, wielu autorów uważa, że pomiar stężenia FeNO u dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym pozwoli na łatwiejsze wyodrębnienie dzieci zagrożonych astmą niż badania czynnościowe^(37,43). Jednak niektórzy badacze są innego zdania, w tym Narang i wsp., którzy twierdzą, że pomiar FeNO może być badaniem pomocniczym w diagnostyce astmy, ale nie może zastąpić konwencjonalnego postępowania⁽⁴⁴⁾. Brodnie i McKean sugerowali w swej pracy z 2009 roku, że stężenie wydychanego NO w powietrzu poniżej 10 ppb mogłoby stanowić wartość umożliwiającą wykluczenie u dzieci w wieku >5 lat alergicznej astmy, natomiast wartości ≥ 19 ppb stanowiłyby o pozytywnej predylekcji⁽⁴⁵⁾. W badaniach własnych dzieci, u których astma rozwinęła się w czasie trzyletniej obserwacji, stężenia FeNO u 2 dzieci były poniżej 10 ppb, u 1 powyżej, ale też nie przekraczało 19 ppb (12,8 ppb). Wyniki te mogą mieć związek z innymi czynnikami wpływającymi na stężenie FeNO, takimi jak np. dym tytoniowy, na który dzieci były narażone (palenie bierne). Warke i wsp. w badaniach przeprowadzonych w grupie 174 dzieci z astmą (96 chłopców i 78 dziewcząt) oraz wśród stanowiących grupę kontrolną 79 dzieci bez astmy (46 chłopców i 33 dziewcząt), w wieku 5–14 lat, stwierdzili, że u dzieci z astmą narażonych na bierne wdychanie dymu tytoniowego obserwuje się obniżenie stężenia FeNO w stosunku do dzieci z astmą bez takiego narażenia. W grupie dzieci bez astmy nie obserwuje się tego zjawiska⁽⁴⁶⁾. Laoudi i wsp. w przeprowadzonym kilka lat później badaniu u 70 dzieci z astmą oskrzelową, z których 22 było narażonych na bierne palenie (minimum 1 papieros dziennie w domu), również zaobserwowali znamienne statystycznie obniżenie stężenia FeNO⁽⁴⁷⁾.

Na stężenie FeNO mają również wpływ wiek i wzrost. Zaobserwowano, że zwiększenie wzrostu u dzieci ze 120 do 180 cm skutkuje skokiem FeNO od 7 do 14 ppb. Ma to związek zarówno z powiększeniem się oskrzeli, jak i powierzchni dróg oddechowych. Również u osób dorosłych obserwuje się wraz z wiekiem podwyższanie stężenia FeNO, np. pomiędzy 20. a 70. rokiem życia jego stężenie wzrasta aż o 100%^(41,48). W badanej grupie dzieci nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności FeNO od wieku,

levels to increase with age is also observed in adult patients, e.g. FeNO levels increase by up to 100% between 20 and 70 years of age^(41,48). No statistically significant correlation between FeNO levels and age was found in our paediatric population, which is probably due to the fact that most of children were aged between 8 and 11 years; therefore, the age difference and thus the increase were insignificant. According to some authors, FeNO levels are higher in men compared to women. Such findings were reported by Wong *et al.* in their study including 581 children aged between 11 and 18 years⁽⁴⁹⁾. Other authors have demonstrated that there is no correlation between FeNO levels and sex. Olin *et al.* conducted a study in 2,200 patients (1,111 women and 1,089 men) aged between 25 and 75 years. The authors observed a relationship between FeNO levels and height, age, atopy, reported symptoms of asthma exacerbation in the last month as well as received inhaled corticosteroids (but not sex)⁽⁵⁰⁾. Also, no correlation between FeNO levels and sex was found in the discussed group of children. Changes in FeNO levels are also observed during viral infections. FeNO levels are decreased during RSV infection in infants⁽⁵¹⁾, whereas they are increased during the same infection in adults⁽⁵²⁾. Therefore, FeNO measurements were performed in children after previous physical examination to exclude respiratory infection.

A number of studies point to an increased FeNO levels in individuals with seasonal AR. Ziętkowski *et al.* in their study in 45 patients with seasonal AR and allergy to grass pollen and 20 healthy controls observed significantly higher FeNO levels prior to pollen season in patients with seasonal AR compared to controls. The study was repeated in the pollen period and a statistically significant increase in FeNO levels was observed in the AR group. The observed changes did not correlate with AR exacerbation, but with the onset and increase in lower respiratory tract symptoms⁽⁵³⁾. Henriksen *et al.* also showed increased FeNO levels in patients with seasonal AR prior to the pollen season compared to controls (healthy volunteers with excluded atopy) in their study⁽⁵⁴⁾. Żukowski *et al.* also assessed FeNO levels in AR patients allergic to birch pollen during allergen-specific immunotherapy. The authors found increased FeNO levels in patients who received placebo in the pollen season compared to pre-seasonal measurements⁽⁵⁵⁾. In our group of children, FeNO measurements were performed at the end of the three-year follow-up in the winter season; therefore it was impossible to identify the above described relationship in patients with allergy to grass or tree pollens. According to some researchers, e.g. Makris *et al.*⁽⁵⁶⁾, Gratziou *et al.*⁽⁵⁷⁾ and Zhao *et al.*⁽⁵⁸⁾, increased FeNO levels in AR patients not diagnosed with asthma indicate inflammation of the lower respiratory tract resulting in its reconstruction, as in the case of asthma, but to a lesser extent⁽⁵⁹⁾. The authors suggest that the increase in FeNO levels in AR patients may be indicative of the risk of asthma.

A number of studies demonstrate that FeNO levels correlate with spirometric parameters, such as FEV₁, PEF

ale ma to zapewne związek z tym, że większość z nich znajdowała się w przedziale wiekowym 8–11 lat, czyli różnica wieku i co za tym idzie wzrostu była niewielka.

Według niektórych badaczy stężenia FeNO u płci męskiej są wyższe niż u płci żeńskiej. Takie wyniki otrzymali np. Wong i wsp. w swoim badaniu przeprowadzonym u 581 dzieci w wieku 11–18 lat⁽⁴⁹⁾. Z kolei inni autorzy udowadniają, że nie ma zależności pomiędzy stężeniami FeNO a płcią. Olin i wsp. przeprowadzili badanie u 2200 osób (1111 kobiet i 1089 mężczyzn) w wieku 25–75 lat. Zaobserwowali zależność stężenia FeNO od wzrostu, wieku, atopii, zgłaszanych objawów zaostrzenia astmy w ostatnim miesiącu oraz od przyjmowanych wziewnych glikokortykosteroidów, natomiast nie od płci⁽⁵⁰⁾. W omawianej w pracy grupie dzieci również nie stwierdzono zależności stężenia FeNO od płci.

Zmiany stężenia FeNO obserwuje się także w trakcie infekcji wirusowych. U niemowląt zakażenie RSV powoduje obniżenie stężenia FeNO⁽⁵¹⁾, natomiast zakażenie rynowirusowe u osób dorosłych – jego podwyższenie⁽⁵²⁾. Z tego też powodu pomiary FeNO w obserwowanej grupie dzieci były wykonywane po wcześniejszym badaniu fizykalnym i wykluczeniu infekcji układu oddechowego.

W wielu pracach zwracano uwagę na podwyższone stężenie FeNO u osób z sezonowym ANN. Ziętkowski i wsp. w przeprowadzonym badaniu u 45 chorych z sezonowym ANN i alergią na pyłki traw oraz 20 zdrowych osób, stanowiących grupę kontrolną, zaobserwowali istotnie wyższe stężenia FeNO przed okresem pylenia u osób z sezonowym ANN niż w grupie kontrolnej. Następnie powtórzono badanie w okresie pylenia, stwierdzając istotny statystycznie wzrost stężenia FeNO w grupie z ANN. Zaobserwowane zmiany nie korelowały z zaostrzeniem przejawów ANN, ale z pojawieniem się oraz nasileniem objawów z dolnych dróg oddechowych⁽⁵³⁾. Henriksen i wsp. w swym badaniu także wykazali podwyższone stężenie FeNO u osób z sezonowym ANN przed sezonem pylenia w stosunku do grupy kontrolnej – stanowili ją zdrowi ochotnicy, u których wykluczono cechy atopii⁽⁵⁴⁾. Również Żukowski i wsp. oceniali FeNO u osób z ANN uczulonych na pyłki brzozy w trakcie immunoterapii swoistej. Autorzy stwierdzali wzrost stężenia FeNO u osób, które otrzymywały placebo w sezonie pylenia, w stosunku do pomiarów wykonywanych przed sezonem⁽⁵⁵⁾. W badaniach własnych w obserwowanej grupie dzieci pomiar stężenia FeNO przeprowadzony został na końcu trzyletniej obserwacji w sezonie zimowym, w związku z czym u pacjentów z alergią na pyłki traw lub drzew nie można było określić opisanych powyżej zależności.

Według niektórych badaczy, np. Makrisa i wsp.⁽⁵⁶⁾, Gratziou i wsp.⁽⁵⁷⁾ oraz Zhao i wsp.⁽⁵⁸⁾, wzrost stężenia FeNO u osób z ANN, ale bez rozpoznanej astmy, świadczy o toczącym się procesie zapalnym w dolnych drogach oddechowych, prowadzącym do ich przebudowy, podobnie jak w astmie, tylko w mniejszym nasileniu⁽⁵⁹⁾. Autorzy tych prac sugerują, że wzrost stężenia FeNO u osób z ANN może być wskaźnikiem ryzyka rozwoju astmy.

(peak expiratory flow) and the difference in daily PEF^(60–63). Jatakanon *et al.* demonstrated in a group of 15 patients with asthma a close relationship between increased FeNO levels and reduced FEV₁ and morning PEF in patients with asthma exacerbation⁽⁶¹⁾.

Other authors show no correlation between FeNO levels and spirometric parameters^(64–66). Steerenberg *et al.* observed no correlation between FeNO levels and spirometric parameters, such as PEF, FEV₁, FVC, MEF (maximal expiratory flow) in their study in 450 children aged between 7 and 12 years⁽⁶⁴⁾. Also, no correlation between the levels of FeNO and FEV₁, FVC, FEV₁%FV was found in our group of children.

CONCLUSIONS

Low FeNO levels in children with AR may indicate the absence of inflammatory processes in the lower respiratory tract. This may be associated with good control of allergic rhinitis as a result of therapy.

Conflict of interest

Authors of this publication do not report any financial or personal connections with other people or organizations which would have had influence on the content of the publication or which would claim the rights to this publication.

Wiele prac pokazuje, że stężenie FeNO koreluje z parametrami spirometrycznymi, takimi jak FEV₁, PEF (*peak expiratory flow* – szczytowy przepływ wydechowcy) czy też dobową różnicą w PEF^(60–63). Jatakanon i wsp. w obserwowanej grupie 15 chorych z astmą wykazali ścisłą zależność między wzrostem stężenia FeNO a obniżeniem FEV₁ i porannego PEF u osób, u których wystąpiło zaostrzenie astmy⁽⁶¹⁾. Inni autorzy wykazują brak korelacji pomiędzy stężeniem FeNO a parametrami spirometrycznymi^(64–66). Steerenberg i wsp. w swym badaniu, obserwując 450 dzieci w wieku 7–12 lat, nie zauważyli korelacji między stężeniami FeNO a parametrami spirometrycznymi, takimi jak PEF, FEV₁, FVC, MEF (*maximal expiratory flow* – maksymalny przepływ wydechowcy w wybranych momentach natężonego wydechu)⁽⁶⁴⁾. W grupie dzieci omawianej w niniejszej pracy również nie zaobserwowano korelacji pomiędzy stężeniami FeNO a FEV₁, FVC, FEV₁%FV.

WNIOSKI

Niskie stężenia FeNO u dzieci z ANN mogą sugerować brak obecności procesu zapalnego na poziomie dolnych dróg oddechowych. Może to też być związane z dobrą kontrolą ANN w wyniku prowadzonego leczenia.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

- International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994; 49 (Suppl): 1–34.
- van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G *et al.*: Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. *Allergy* 2000; 55: 116–134.
- Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI *et al.*; Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology: The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (Suppl): S1–S84.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA *et al.*; World Health Organization; GA²LEN; AllerGen: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86: 8–160.
- Lai L, Casale TB, Stokes J: Pediatric allergic rhinitis: treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 283–299.
- Boulay ME, Morin A, Laprise C *et al.*: Asthma and rhinitis: what is the relationship? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 449–454.
- Samoliński B, Sybilski AJ: Jeden układ – jedna choroba. In: Fal AM (ed.): *Alergia, choroby alergiczne, astma*. Vol. II, 1st ed., *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2011: 245–253.
- Kröncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen V: Inducible nitric oxide synthase and its product nitric oxide, a small molecule with complex biological activities. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1995; 376: 327–343.
- Ziętkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak M *et al.*: Zachowanie się stężenia tlenu azotu oraz cząstek adhezyjnych w przebiegu powysiłkowego skurczu oskrzeli u chorych na alergiczna astmę oskrzelową. *Alerg Astma Immun* 2002; 8: 110–114.
- Ziętkowski Z, Ziętkowska E, Bodzenta-Lukaszyk A: Tlenek azotu w powietrzu wydychanym – praktyczne zasady wykonywania oraz interpretacji wyników. *Alergia* 2010; 1: 29–33.
- Forstermann U, Boissel JP, Kleinert H: Expressional control of the ‘constitutive’ isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J* 1998; 12: 773–790.
- Sapienza MA, Kharitonov SA, Horvath I *et al.*: Effect of inhaled L-arginine on exhaled nitric oxide in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1998; 53: 172–175.
- Lewandowicz AM, Pawliczak R: Znaczenie metabolizmu argininy w astmie oskrzelowej. *Postępy Hig Med Dośw (online)* 2007; 61: 156–166.
- Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V *et al.*: Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993; 342: 1510–1513.
- Geller DA, Billiar TR: Molecular biology of nitric oxide synthases. *Cancer Metastasis Rev* 1998; 17: 7–23.
- Kharitonov SA, Barnes PJ: Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1693–1722.
- Bates CA, Silkoff PE: Exhaled nitric oxide in asthma: from bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 256–262.
- Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA *et al.*: Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133–135.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society: ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912–930.
- Baumert M: Tlenek azotu – lekarz czy zabójca? *Wiad Lek* 2005; 58: 421–424.
- Maleck WH, Piper SN, Koetter K: [Joseph Priestley, nitrous oxide and oxygen]. *Anaesthesist* 2005; 54: 395–396.
- Pedrycz A, Siermontowski P, Ciecchan A *et al.*: Tlenek azotu (NO) – uniwersalny regulator procesów życiowych organizmu na poziomie komórkowym. *Pol Hyperb Res* 2013; 43: 93–103.
- Ziętkowski Z, Ziętkowska E, Bodzenta-Lukaszyk A: Kliniczne znaczenie pomiarów stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym w chorobach układu oddechowego. *Alerg Astma Immun* 2009; 14: 215–222.
- Klak A, Krzych-Falta E, Samoliński B: Rola tlenu azotu w stanie zapalnym dróg oddechowych. *Alerg Astma Immun* 2013; 18: 91–96.
- Yoon JY, Woo SI, Kim H *et al.*: Fractional exhaled nitric oxide and forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in children with controlled asthma. *Korean J Pediatr* 2012; 55: 330–336.
- Cho HJ, Jung YH, Yang SI *et al.*: Reference values and determinants of fractional concentration of exhaled nitric oxide in healthy children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6: 169–174.
- Shim JY: Association of wheezing phenotypes with fractional exhaled nitric oxide in children. *Korean J Pediatr* 2014; 57: 211–216.
- Rutkowski R, Rutkowski K: Metody oceny stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu w chorobach układu oddechowego u dzieci. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 18: 720–723.
- Aikio O, Pokela ML, Hallman M: Exhaled and nasal nitric oxide in mechanically ventilated preterm and term newborns. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1078–1086.
- Baraldi E, de Jongste JC; European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) Task Force: Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001. *Eur Respir J* 2002; 20: 223–237.
- Figueras J, Rodriguez-Miguélez JM, Jordán Y *et al.*: A different methodology for evaluating exhaled endogenous nitric oxide in newborns. *Acta Paediatr* 1999; 88: 471–472.
- Ratjen F, Kavuk I, Gartig S *et al.*: Airway nitric oxide in infants with acute wheezy bronchitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 230–235.

33. Daniel PF, Klug B, Valerius NH: Exhaled nitric oxide in healthy young children during tidal breathing through a facemask. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 42–46.
34. Meyts I, Proesmans M, Van Gerven V *et al.*: Tidal off-line exhaled nitric oxide measurements in a pre-school population. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 506–510.
35. van der Heijden HH, Brouwer ML, Hoekstra F *et al.*: Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1–5 years using off-line tidal breathing. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 291–295.
36. Jöbbsis Q, Schellekens SL, Kroesbergen A *et al.*: Sampling of exhaled nitric oxide in children: end-expiratory plateau, balloon and tidal breathing methods compared. *Eur Respir J* 1999; 13: 1406–1410.
37. Jöbbsis Q, Raatgeep HC, Hop WC *et al.*: Controlled low flow off line sampling of exhaled nitric oxide in children. *Thorax* 2001; 56: 285–289.
38. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM: Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368–1370.
39. Price D, Berg J, Lindgren P: An economic evaluation of NIOX MINO airway inflammation monitor in the United Kingdom. *Allergy* 2009; 64: 431–438.
40. Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM *et al.*: Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naïve asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 239–246.
41. Bodzenta-Łukaszyk A: Wskaźniki zapalenia. In: Fal AM (ed.): *Alergia, choroby alergiczne, astma*. Vol. I, 1st ed., Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 243–250.
42. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T *et al.*: Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003; 58: 494–499.
43. Thomas PS, Gibson PG, Wang H *et al.*: The relationship of exhaled nitric oxide to airway inflammation and responsiveness in children. *J Asthma* 2005; 42: 291–295.
44. Narang I, Ersu R, Wilson NM *et al.*: Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance. *Thorax* 2002; 57: 586–589.
45. Brodlye M, McKean MC: Exhaled nitric oxide in the diagnosis of childhood asthma. *BMJ* 2009; 339: b5418.
46. Warke TJ, Mairs V, Fitch PS *et al.*: Possible association between passive smoking and lower exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Arch Environ Health* 2003; 58: 613–616.
47. Laoudi Y, Nikasinovic L, Sahrtaoui F *et al.*: Passive smoking is a major determinant of exhaled nitric oxide levels in allergic asthmatic children. *Allergy* 2010; 65: 491–497.
48. Haight RR, Gordon RL, Brooks SM: The effects of age on exhaled breath nitric oxide levels. *Lung* 2006; 184: 113–119.
49. Wong GW, Liu EK, Leung TF *et al.*: High levels and gender difference of exhaled nitric oxide in Chinese schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 889–893.
50. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS *et al.*: Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006; 130: 1319–1325.
51. Gadish T, Soferman R, Merimovitch T *et al.*: Exhaled nitric oxide in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 727–731.
52. de Gouw HW, Grünberg K, Schot R *et al.*: Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1998; 11: 126–132.
53. Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A, Tomasiak MM: Tlenek azotu w powietrzu wydychanym u chorych na alergiczny sezonowy nieżyt nosa. *Alerg Astma Immun* 2004; 9: 93–98.
54. Henriksen AH, Sue-Chu M, Holmen TL *et al.*: Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1999; 13: 301–306.
55. Żukowski S, Moniuszko M, Bodzenta-Łukaszyk A: Zależność pomiędzy skutecznością immunoterapii, parametrami immunologicznymi a stopniem zapalenia w drogach oddechowych u pacjentów uczulonych na pyłek brzozy. *Alerg Astma Immun* 2011; 16: 194–199.
56. Makris MP, Gratzou C, Aggelides XS *et al.*: Exhaled nitric oxide, bronchial hyperresponsiveness and spirometric parameters in patients with allergic rhinitis during pollen season. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2011; 10: 251–260.
57. Gratzou C, Lignos M, Dassiou M *et al.*: Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999; 14: 897–901.
58. Zhao Z, Huang C, Zhang X *et al.*: Fractional exhaled nitric oxide in Chinese children with asthma and allergies – a two-city study. *Respir Med* 2013; 107: 161–171.
59. Chakir J, Laviolette M, Boutet M *et al.*: Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab Invest* 1996; 75: 735–744.
60. Colon-Semidey AJ, Marshik P, Crowley M *et al.*: Correlation between reversibility of airway obstruction and exhaled nitric oxide levels in children with stable bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 385–392.
61. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ: Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 64–72.
62. Gjurów-Podlecka D, Majak P, Kałuzińska-Parzyszek I *et al.*: Stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym koreluje ze zmianą FEV1 w próbie odwracalności obturacji oskrzeli u dzieci chorych na astmę. *Alerg Astma Immun* 2010; 15: 203–207.
63. del Giudice MM, Brunese FP, Piacentini GL *et al.*: Fractional exhaled nitric oxide (FeNO), lung function and airway hyperresponsiveness in naïve atopic asthmatic children. *J Asthma* 2004; 41: 759–765.
64. Steerenberg PA, Janssen NA, de Meer G *et al.*: Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax* 2003; 58: 242–245.
65. Latzin P, Beck J, Griese M: Exhaled nitric oxide in healthy children: variability and a lack of correlation with atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 37–46.
66. Di Cara G, Marcucci F, Palomba A *et al.*: Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis: a potential biomarker of asthma development. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 85–87.