

Г. В. Макарова, О. М. Рекалова, А. В. Сергієнко, І. С. Мясний, Л. В. Шевченко
ВПЛИВ ІНТРАБРОНХІАЛЬНИХ ІНФУЗІЙ МОНООКСИДУ АЗОТУ НА БАКТЕРІАЛЬНЕ
НАВАНТАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ БРОНХІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ

Державне управління справами, КЛ «Феофанія», центр пульмонології, алергології та клінічної імунології
ДУ «Національний Інститут фізйатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

ВЛИЯНИЕ ИНТРАБРОНХИАЛЬНЫХ ИНФУЗИЙ МОНООКСИДА
АЗОТА НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ НАГРУЗКУ СЛИЗИСТОЙ БРОНХОВ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

Г. В. Макарова, Е. М. Рекалова, А. В. Сергиенко, И. С. Мясний,
Л. В. Шевченко

Резюме

Цель исследования – определение влияния интрабронхиальных инфузий монооксида азота на показатели бактериальной нагрузки слизистой оболочки бронхов при комплексном лечении больных с обострением хронического бронхита (ХБ).

Материалы и методы. Обследовано и пролечено 85 пациентов с обострением ХБ. Пациенты основной группы (42 больных) на фоне традиционной терапии дополнительно получили интрабронхиальные инфузии монооксида азота при бронхоскопии после бронхиальной санации; пациентам контрольной группы (43 больных) была назначена традиционная терапия, и при бронхоскопии им производили только бронхиальную санацию с физиологическим раствором.

Результаты и обсуждение. Дополнительное включение в комплексное лечение больных с обострением ХБ интрабронхиальных инфузий монооксида азота приводит к более выраженной санации нижних дыхательных путей от бактерий и грибов *Candida spp.* с последующим увеличением сроков клинической ремиссии.

Ключевые слова: хронический бронхит, бактериальная и грибковая колонизация нижних дыхательных путей, интрабронхиальные инфузии монооксида азота, бактерицидное действие монооксида азота.

Укр. пульмонолог. журнал. 2019, № 3, С. 27–31.

Рекалова Елена Михайловна

ГУ «Національний інститут фізйатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Заведующая лабораторией клинической иммунологии
доктор мед. наук

10, ул. Н. Амосова, 03038, Киев, Украина

Тел.: 38044 270 42 22, pulmonol@ifp.kiev.ua

INFLUENCE OF INTRABRONCHIAL INFUSIONS OF NITROGEN
MONOXIDE ON BACTERIAL LOAD OF THE BRONCHIAL MUCOSA IN
TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS

G. V. Makarova, O. M. Rekalova, A. V. Sergienko, I. S. Myasny,
L. V. Shevchenko

Abstract

The aim of the study is to determine the effect of intrabronchial infusions of nitrogen monoxide on the bacterial load of the bronchial mucosa in the complex treatment of patients with exacerbation of chronic bronchitis (CB).

Materials and methods. 85 patients with exacerbation of CB were examined and treated. Patients of the main group (42 patients) received additional intrabronchial infusions of nitrogen monoxide during bronchoscopy after bronchial sanitation in combination with traditional therapy. The patients of the control group (43 patients) were prescribed traditional therapy, and during bronchoscopy they were given only bronchial sanitation with a physiological solution.

Results and discussion. The use of intrabronchial infusions of nitrogen monoxide in complex treatment leads to a more pronounced sanitation of the lower respiratory tract from bacteria and fungi *Candida spp.* in patients with exacerbation of CB and increases the duration of clinical remission.

Key words: chronic bronchitis, bacterial and fungal colonization of the lower respiratory tract, intrabronchial infusions of nitrogen monoxide, bactericidal effect of nitrogen monoxide.

Ukr. Pulmonol. J. 2019;3: 27–31.

Olena M. Rekalova,

SO "National institute of phthisiology and pulmonology named
after F. G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine"

Chief of clinical immunology laboratory,
doctor of medicine

10, M. Amosova str., 03038, Kyiv, Ukraine

Tel.: 38044 270 42 22, pulmonol@ifp.kiev.ua

Доведено, що в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) найбільшу роль відіграють хронічний запальний процес, дисбаланс протеїназ і антипротеїназ в легенях, окислювальний стрес, які часто виникають внаслідок прямого токсичного впливу куріння як головного етіопатогенетичного фактору ХОЗЛ або дії комплексу негативних факторів, що забруднюють навколишнє середовище [1]. Вважають, що хронічний бронхіт (ХБ) часто є попередником ХОЗЛ.

Велика увага приділяється вивченню ролі оксиду азоту (або монооксида азоту, NO) як поліфункціонального фізіологічного регулятора в розвитку ХОЗЛ та інших патологічних станів [2]. Доведено, що монооксид азоту, який виділяють різні клітини організму (ендотеліоцити, епітеліоцити, мезангіоцити, міоцити, лимфоцити, нейтрофіли, тромбоцити, макрофаги, моноцити, фібробласти, нейрони, гепатоцити, тучні клітини), контролює багато внутрішньоклітинних

функцій та біохімічних процесів. Він грає роль як в антиоксидантному захисті (завдяки відновлювальним властивостям з окислюванням до нітратів), так і, навпаки, в генерації вільних радикалів і активних форм кисню (завдяки окислювальним властивостям). Термін життя молекули оксиду азоту є дуже короткий і складає приблизно 10 сек.

Все різноманіття фізіологічних ефектів NO можна розділити на 3 типи:

- регуляторний вплив (викликає розслаблення гладких м'язів судин, підтримує вазодилатацію, регулює кровотік, артеріальний тиск, здійснює бронходилатаційну дію та інше);
- захисну дію (бере участь у захисті від патогенів, регулює програмовану загибель і проліферацію клітин, відіграє важливу роль в секреторній і репродуктивній системах, є медіатором запалення); в бронхолегеневій системі активні радикали азоту збільшують продукцію муцину і епітеліального слизу, прискорюють рух війок миготливого епітелію, індукують активність калієвих каналів епітеліоцитів, сприяють механічній елімінації інфекційних агентів; NO може бути

бронхозахисним при астмі внаслідок прямої дії на гладкі м'язи дихальних шляхів або через стабілізацію мастоцитів [3];

- шкідливу дію (продовжена в часі висока концентрація NO може призвести до порушення балансу активності внутрішньоклітинних сигнальних шляхів).

Рівень видихаємої фракції оксиду азоту (FeNO) є корисним і неінвазивним біомаркером для діагностики еозинофільного запалення дихальних шляхів (при підвищеній кількості еозинофілів в бронхах, в крові), в тому числі у хворих на ХОЗЛ та при астмі, при якій його високі значення пов'язані з неконтрольованістю процесу [4, 5, 6, 7]. Встановлено, що у пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ у повітрі, що видихається, збільшується вміст оксиду азоту у порівнянні зі здоровими суб'єктами [8, 9, 10]. Потенційний механізм його зростання у пацієнтів з ХОЗЛ досі невідомий і суперечливий, але встановлено, що колишні курці мають більш високі рівні FeNO, ніж нинішні [11]. Більшість дослідників вважають, що доцільно використовувати рівні FeNO для ідентифікації хворих на ХОЗЛ з еозинофілним запаленням, які можуть реагувати на терапію інгаляційними кортикостероїдами [12]. В метааналізі Lim C. S. et al. [13] оцінено потенційну роль FeNO в якості біомаркера кортикостероїдної відповіді у колишніх курців зі стабільним ХОЗЛ, в яких рівень FeNO значно знизився при лікуванні кортикостероїдами.

Застосування NO-терапії почалося із застосування нітропрепаратів — медикаментозних донорів NO. Екзогенний оксид азоту (газоподібний NO в суміші з інертним газом під високим тиском в балоні), який здійснює селективний вазодилатаційний ефект на судини легень [14], має досвід інгаляційного застосування як симптоматичний засіб при лікуванні респіраторного дистрес синдрому, гіпоксемії, легеневої гіпертензії, в тому числі – при ХОЗЛ та туберкульозі легень [15, 16, 17].

Як джерело оксиду азоту в нашому дослідженні був використаний унікальний медичний повітряно-плазмовий апарат «Плазон» (Свідоцтво про Державну реєстрацію № 11265/2012), одержання оксиду азоту в якому відбувається плазмохімічним способом з кисню та азоту атмосферного повітря та може подаватись в бронхи через бронхоскоп. Дослідження показали, що NO, що генерується плазмохімічним способом з атмосферного повітря, нормалізує мікроциркуляцію, має антибактеріальну дію, усуває інфекцію і запалення, активізує функцію макрофагів і проліферацію фібробластів, а також стимулює регенерацію тканин [18, 19, 20, 21, 22]. При цьому встановлено, що NO дифундує не тільки через раньову поверхню, але і через неушкоджені шкіру, слизові оболонки, рогівку і склеру ока, що відкриває можливості впливу NO на глибокі ураження тканин при судинній та нервовій патології, хронічних запальних і склеротичних процесах.

Показаннями до застосування місцевої NO-терапії шляхом використання апарату «Плазон» є гнійні рани, трофічні виразки, флегмонозно-некротична форма бешихи, опіки, променеві виразки, остеомієлітичні нориці, туберкульоз, ектопії шийки матки, гнійно-запальні захворювання параметрію, матки та її придатків, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, ерозивний

гастрит, езофагіт, пародонтит, гінгівіт, афтозний і герпетичний стоматит, рубцеві стенози гортані і трахеї, трахеостоми, синусити різної локалізації, флегмони шиї, гострий і хронічний середній отит, зовнішній грибовий отит та інші.

Отже, доведено позитивний вплив екзогенного оксиду азоту при багатьох захворюваннях, однак остаточно не встановлена ефективність методу лікування у хворих із загостренням хронічного бронхіту.

Метою даної роботи було визначення впливу інтра-бронхіальних інфузій монооксиду азоту на показники бактеріального навантаження слизової оболонки бронхів в комплексному лікуванні хворих на загострення хронічного бронхіту.

Матеріали та методи дослідження

На базі київської клінічної лікарні «Феофанія» проведено проспективне відкрите дослідження з клінічним, рентгенологічним (комп'ютерна томографія легень), функціональним (електрокардіограма, вимірювання показників функції зовнішнього дихання на апараті «Пульмовинд», Україна), лабораторним (загальний аналіз крові, загальноклінічні біохімічні показники) та бронхологічним обстеженням 85 хворих на ХБ в фазі загострення від 26 до 80 років, середній вік ($61,7 \pm 1,3$) років, з них 37 жінок (43,5 %). Критеріями включення були: вік хворих старше 18 років, наявність хронічного бронхіту, наявність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні. Діагноз виставлявся на підставі клініко-лабораторних, рентгенологічних та бронхологічних даних, дослідження функції зовнішнього дихання (при $ОФВ_1/ФЖ\text{ЄЛ} > 70\%$) (накази МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року, № 555 від 27.06.2013 року). Критерії виключення: наявність у хворого інших важких захворювань (туберкульозу, СНІДу, декомпенсованої печінкової, ниркової недостатності та ін.), вагітності, наявність протипоказань до використання інсуфляцій оксиду азоту (виражена гіпотонія, порушення згортання крові, вроджена недостатність глюкози-6-фосфатдігідрогенази (фовізм), ранній період після кровотеч (в т.ч. внутрішніх), небезпека капілярних кровотеч у хворих з трофічною виразкою на тлі мальформації судин, вплив на молочні залози в період лактації, гострий інфаркт міокарду, геморагічний інсульт, алергічна реакція на оксид азоту, посилена болюча реакція на вплив NO).

Давність захворювання складала ($11,2 \pm 1,6$) років, частота загострень – ($2,3 \pm 0,4$) разів/рік. Професійної шкідливості в анамнезі не було визначено в жодного пацієнта, палили в минулому / на сьогоднішній день — 13 хворих (15,3 %). Супутня гастроєзофагальна рефлюксна хвороба визначалась у 28 хворих (32,9 %). Рентгенологічно (з урахуванням даних комп'ютерної томографії легень) дифузний та/або вогнищевий пневмофіброз визначався у 45 хворих (52,9 %), циліндричні бронхоектази – у 3 хворих (3,5 %). Бронхологічно II ступінь запалення був встановлений у 83 хворих (97,6 %), III ступінь запалення – у 2 хворих (2,4 %). При цьому дистонія трахеї та бронхів була виявлена у 16 пацієнтів (18,8 %), рубцовий стеноз бронхів – у 8 хворих (9,4 %). Бронхообструктивний синдром при поступленні був

визначений у 26 хворих (30,6 %). Об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) складав у середньому ($86,1 \pm 1,1$ %), форсована життєва ємність легень (ФЖЕЛ) — ($95,2 \pm 1,8$ %). Антибіотикотерапію одержували всі пацієнти (100,0 %), бронхолітичні засоби – 77 осіб (90,6 %), глюкокортикоїдні препарати коротким курсом (при наявності обструктивного синдрому — дексаметазон 4 мг до 5 днів) — 57 хворих (67,1 %).

До основної групи, хворі якої одержували інтрабронхіальні інфузії монооксиду азоту, увійшли 42 особи, середній вік ($64,0 \pm 1,4$) років, з них 19 жінок (45,2 %). До контрольної групи, хворі якої не одержували інтрабронхіальні інфузії монооксиду азоту, а тільки промивання фізіологічним розчином за аналогічною схемою проведення бронхоскопій, увійшли 43 особи, середній вік ($59,2 \pm 2,2$) років, з них 18 жінок (41,9 %). Хворі не розрізнялись суттєво за наведеними вище ознаками, що характеризували групу у цілому. Ступінь ендобронхіального запалення слизової бронхів у хворих основної групи дорівнювала в середньому ($2,05 \pm 0,03$) ум. од. (за Lemoine J., 1965), контрольної групи — ($2,00 \pm 0,00$) ум. од. Вимірювання показників функції зовнішнього дихання проводилось до та після курсу лікування.

Інсуфляції оксиду азоту від апарату «Плазон» проводились під час фібробронхоскопії після проведення санаційних заходів. Дистальний кінець ендоскопа вводили в сегментарний або субсегментарний бронх, з якого найбільше надходив слизово-гнійний секрет, або над шпорами нижньодольових бронхів зліва та справа по ½ хвилини. У біопсійний канал ендоскопу вводили

голку діаметром 2 мм на глибину 1 см. Оксид азоту подавали по біопсійному каналу ендоскопу в мінімальному режимі протягом 1 хвилини. Вміст NO в газовому потоці при цьому склав 2500 ppm. Лікування проводили через день, всього 4-5 сеансів на курс лікування. Взяття бронхоальвеолярного змиву (БАЗ) для мікробіологічного дослідження проводилось при першій та останній бронхоскопії.

Мікробіологічне дослідження проводилось для вивчення мікрофлори дихальних шляхів з посівом БАЗ на поживні середовища (колумбійський агар, шоколадний агар, агар Макконки, жовтково-сольовий агар, середовище Сабуро, сушло-агар, та ін.). При статистичній обробці враховувався логарифм концентрації мікроорганізмів (за кількістю мікроорганізмів в 1 мл мокротиння) в умовних одиницях (ум. од.).

Зберігання результатів досліджень та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входили до пакету Microsoft Office Professional, 2007. Визначались середня арифметична показника (M), середньоквадратичне відхилення (σ), похибка середньої арифметичної (m), кількість досліджень (n), а також у пропорціях і відсотках із зазначенням довірчого інтервалу (ДІ). Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-тесту Ст'юдента, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За рівень статистичної значимості приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05.

Таблиця

Середній логарифм концентрації мікроорганізмів у бронхоальвеолярному змиві у хворих на ХБ до та після лікування, (M $\pm$ m) умовних одиниць (ум. од.)

Мікроорганізм	Групи хворих			
	Основна (n = 42)		Контрольна (n = 43)	
	до лікування	після	до лікування	після
<i>St. epidermidis</i>	$0,17 \pm 0,12$	$0,00 \pm 0,00$	$0,51 \pm 0,21$	$0,07 \pm 0,07\#$
<i>S. viridans</i>	$2,40 \pm 0,41$	$0,14 \pm 0,10\#*$	$1,79 \pm 0,38$	$0,56 \pm 0,18\#$
<i>S. haemolyticus</i>	$0,26 \pm 0,18$	$0,00 \pm 0,00$	$0,88 \pm 0,29$	$0,26 \pm 0,18$
<i>S. pyogenes</i>	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,12 \pm 0,12$	$0,00 \pm 0,00$
<i>S. pneumoniae</i>	$0,12 \pm 0,12$	$0,00 \pm 0,00$	$0,14 \pm 0,14$	$0,00 \pm 0,00$
<i>St. aureus</i>	$1,24 \pm 0,33$	$0,21 \pm 0,15\#*$	$1,37 \pm 0,33$	$0,74 \pm 0,21$
<i>Enterococcus faecalis</i>	$0,79 \pm 0,29$	$0,00 \pm 0,00\#$	$0,74 \pm 0,27$	$0,00 \pm 0,00\#$
<i>Corynebacterium spp.</i>	$0,45 \pm 0,23$	$0,00 \pm 0,00\#$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$0,26 \pm 0,18$	$0,00 \pm 0,00$	$0,91 \pm 0,30$	$0,07 \pm 0,07\#$
<i>Klebsiella spp.</i>	$0,38 \pm 0,19$	$0,00 \pm 0,00\#$	$0,47 \pm 0,20$	$0,00 \pm 0,00\#$
<i>Escherichia coli</i>	$0,10 \pm 0,10$	$0,00 \pm 0,00$	$0,33 \pm 0,16$	$0,07 \pm 0,07$
<i>Proteus mirabilis</i>	$0,00 \pm 0,00$	$0,12 \pm 0,12$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$
<i>Acinetobacter baumannii</i>	$0,10 \pm 0,10$	$0,00 \pm 0,00$	$0,12 \pm 0,12$	$0,00 \pm 0,00$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$0,29 \pm 0,20$	$0,00 \pm 0,00$	$0,28 \pm 0,19$	$0,07 \pm 0,07$
<i>Candida spp.</i>	$1,05 \pm 0,25$	$0,10 \pm 0,10\#$	$0,53 \pm 0,19$	$0,12 \pm 0,08\#$
<i>Aspergillus spp.</i>	не визначались	не визначались	визначались у 2 хворих	визначались у 1 хворого
Сума логарифмів концентрації всіх мікробів	$7,60 \pm 0,46$	$0,57 \pm 0,27\#*$	$8,42 \pm 0,65$	$2,02 \pm 0,34\#$

Примітки: * – статистично підтверджене розходження відповідного показника в двох групах ($p < 0,05$), # – статистично підтверджене зміння показника до та після лікування ($p < 0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення

Ускладнень при проведенні інсуфляції оксиду азоту в обох групах хворих не було визначено.

Встановлено, що до початку лікування в нижніх дихальних шляхах (БАЗ) хворих із загостренням бронхіту визначалась велика кількість різних мікроорганізмів: відповідно в основній та контрольній групах сумарний логарифм їх концентрації складав $(7,60 \pm 0,46)$ ум. од. та $(8,42 \pm 0,65)$ ум. од. (таблиця). Після лікування кількість мікробів у БАЗ суттєво знижувалась в обох групах за рахунок: *S. viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella spp.*, *Candida spp.* В основній групі також вірогідно зменшувався вміст в БАЗ *St. aureus* та *Corynebacterium spp.*, а в контрольній — *St. epidermidis* та *Haemophilus influenzae*. При цьому, незважаючи на зменшення бактеріального навантаження слизової бронхів, в основній групі порівняно з контрольною групою після лікування в БАЗ була визначена вірогідно менша концентрація тільки *S. viridans* та *St. aureus*. В цілому за інтегральним показником сумарного логарифму концентрації мікроорганізмів у БАЗ їх кінцева кількість була в 3,5 рази меншою в основній групі — $(0,57 \pm 0,27)$ ум. од. проти $(2,02 \pm 0,34)$ ум. од. в контрольній групі.

Таким чином, динаміка вмісту біктерій та мікрогрибів в нижніх дихальних шляхах хворих обох груп була пов'язаною зі зменшенням їх концентрації, що було обумовлено застосованими лікувальними заходами. Додавання до традиційного курсу лікування хворих на ХБ інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту обумовлювало вірогідно кращу динаміку інтегрального показника сумарного логарифму концентрацій мікроорганізмів у БАЗ хворих.

Дійсно, за даними літературних джерел, NO відіграє роль у захисті від патогенів та може захищати від бактерій, грибів, вірусів і паразитів через пряму та опосередковану дію, а також сприяє активації імунних процесів, включаючи диференціацію та проліферацію імунних клітин [23, 24].

При спостереженні за пролікованими хворими протягом від 10 до 16 місяців було встановлене подовження тривалості клінічної ремісії на 2,0 місяці — з $(4,2 \pm 0,6)$ місяців до $(6,2 \pm 0,5)$ місяців, $p < 0,05$, у хворих основної групи та на 1,1 місяці — з $(4,1 \pm 0,4)$ місяців до $(5,2 \pm 0,5)$ місяців, $p > 0,05$, у хворих контрольної групи.

Результати досліджень, проведених за останнє десятиріччя за допомогою методів секвенування нового покоління (з визначенням 16S рДНК), дозволяють припустити, що кількісні та / або якісні зміни в мікробіомі легень можуть бути важливими для формування загострення та прогресування легеневих захворювань [25].

Таким чином, в роботі одержані данні про додатковий антибактеріальний ефект, пов'язаний із застосуванням інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту, одержаного через апарат «Плазон».

Висновок

Додаткове включення до традиційного комплексного лікування хворих на загострення хронічного бронхіту інтрабронхіальних інфузій монооксиду азоту призводить до статистично підтвердженої більш вираженої санації нижніх дихальних шляхів від бактерій та грибів *Candida spp.*, що сприяє подовженню строків клінічної ремісії на 2,0 місяці.

ЛІТЕРАТУРА

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available from: <http://www.goldcopd.com/> (accessed February 21, 2018).
- Кузнецова ВЛ, Соловьева АГ. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. Современные проблемы науки и образования. 2015;4: Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037> (дата обращения: 08.04.2019).
- Taylor D, et al. Effect of endogenous nitric oxide inhibition on airway responsiveness to histamine and adenosine-5'-monophosphate in asthma. Thorax. 1998;53(6):483–489.
- Gao J, et al. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD. J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1287–1293. doi: 10.2147/COPD.S134998.
- Sadeghi MH, et al. Does FeNO Predict Clinical Characteristics in Chronic Cough? Lung. 2018;196(1):59–64. doi: 10.1007/s00408-017-0074-6.
- Gao J, et al. Both fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophil were associated with uncontrolled asthma. J Asthma Allergy. 2018;11:73–79. doi: 10.2147/JAA.S155379.
- de Abreu FC, da Silva Júnior JLR, Rabahi MF. The Fraction Exhaled Nitric Oxide as a Biomarker of Asthma Control. Biomark Insights. 2019;14:1177271919826550. doi: 10.1177/1177271919826550. eCollection 2019.
- Corradi M, et al. Increased exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54(7):572–5.
- Ricciardolo FL, Nijkamp FP, Folkerts G. Nitric oxide synthase (NOS) as therapeutic target for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Curr Drug Targets. 2006;7(6):721–35.
- Arif AA, Mitchell C. Use of Exhaled Nitric Oxide as a Biomarker in Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Prim Care Community Health. 2016;7(2):102–6. doi: 10.1177/2150131915624922.
- Lu Z, et al. Exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:2695–2705. doi: 10.2147/COPD.S165780.
- Wu YK, et al. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with different fractional exhaled nitric oxide levels. Medicine (Baltimore). 2018;97(47):e11922. doi: 10.1097/MD.00000000000011922.
- Lim CS, Rani FA, Tan LE. Response of exhaled nitric oxide to inhaled corticosteroids in patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis. Clin Respir J. 2018;12(1):218–226. doi: 10.1111/crj.12518.
- Higenbottam T, Siddons T, Demoncheaux E. A therapeutic role for chronic inhaled nitric oxide? The Lancet. 2000;356(9228):446–447.
- Ichinose F, Roberts JD, Zapol WM. Inhaled Nitric Oxide. A Selective Pulmonary Vasodilator: Current Uses and Therapeutic Potential. Circulation. 2004;109(3):3106–3111.

REFERENCES

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available from: <http://www.goldcopd.com/> (accessed February 21, 2018).
- Kuznetsova VL, Solovyeva AG. Oksid azota: svoystva, biologicheskaya rol, mekhanizmy deystviya (Nitrogen oxide: properties, biological role, mechanisms of action). Modern problems of science and education. 2015;4: Available at: <http://www.science-education.ru/en/article/view?id=21037> (referral date: 04.08.2019).
- Taylor D, et al. Effect of endogenous nitric oxide inhibition on airway responsiveness to histamine and adenosine-5'-monophosphate in asthma. Thorax. 1998;53(6):483–489.
- Gao J, et al. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD. J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1287–1293. doi: 10.2147/COPD.S134998.
- Sadeghi MH, et al. Does FeNO Predict Clinical Characteristics in Chronic Cough? Lung. 2018;196(1):59–64. doi: 10.1007/s00408-017-0074-6.
- Gao J, et al. Both fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophil were associated with uncontrolled asthma. J Asthma Allergy. 2018;11:73–79. doi: 10.2147/JAA.S155379.
- de Abreu FC, da Silva Júnior JLR, Rabahi MF. The Fraction Exhaled Nitric Oxide as a Biomarker of Asthma Control. Biomark Insights. 2019;14:1177271919826550. doi: 10.1177/1177271919826550. eCollection 2019.
- Corradi M, et al. Increased exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54(7):572–575.
- Ricciardolo FL, Nijkamp FP, Folkerts G. Nitric oxide synthase (NOS) as therapeutic target for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Curr Drug Targets. 2006 Jun;7(6): 721–735.
- Arif AA, Mitchell C. Use of Exhaled Nitric Oxide as a Biomarker in Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Prim Care Community Health. 2016;7(2):102–106. doi: 10.1177/2150131915624922.
- Lu Z, et al. Exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Aug 30;13:2695–2705. doi: 10.2147/COPD.S165780.
- Wu YK, et al. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with different fractional exhaled nitric oxide levels. Medicine (Baltimore). 2018;97(47):e11922. doi: 10.1097/MD.00000000000011922.
- Lim CS, Rani FA, Tan LE. Response of exhaled nitric oxide to inhaled corticosteroids in patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis. Clin Respir J. 2018;12(1):218–226. doi: 10.1111/crj.12518.
- Higenbottam T, Siddons T, Demoncheaux E. A therapeutic role for chronic inhaled nitric oxide? The Lancet. 2000;356(9228):446–447.

16. Nevin BJ, Broadley KJ. Nitric oxide in respiratory diseases. *Pharmacol Ther.* 2002;95(3):259–93.
17. Long R, et al. Inhaled Nitric Oxide Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis Evidenced by Positive Sputum Smears. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(3):1209–1212.
18. Свистунов БД, и др. Применение оксида азота в бронхоскопии. *Пульмонология.* 2008;(6):116–119.
19. Чернеховская НЕ, Макарова ГВ. Влияние монооксида азота на ангиогенез. *Ангиохирург.* 2008;(3):10–13.
20. Андреев ГВ, и др. Немедикаментозные методы лечения при бронхоскопии. *Лазерная медицина.* 2009;(2):4–7.
21. Свистунов БД, и др. Применение оксида азота в комплексном лечении больных туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2009;(6):50–52.
22. Кротовский ГС, и др. Терapiя экзогенным оксидом азота - новый метод стимуляции заживления трофических язв у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2001;(3):37–42.
23. David O, et al. The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012;3(3):271–279. doi: 10.4161/viru.20328.
24. Jones ML, et al. Antimicrobial properties of nitric oxide and its application in antimicrobial formulations and medical devices. 2010;88(2):401–7. doi: 10.1007/s00253-010-2733-x.
25. Leopoldo N, et al. Lung Microbiome for Clinicians. *New Discoveries about Bugs in Healthy and Diseased Lungs.* *WeidenAnn Am Thorac Soc.* 2014;11(1):108–116.
15. Ichinose F, Roberts JD, Zapol WM. Inhaled Nitric Oxide. A Selective Pulmonary Vasodilator: Current Uses and Therapeutic Potential. *Circulation.* 2004;(109):3106–3111.
16. Nevin BJ, Broadley KJ. Nitric oxide in respiratory diseases. *Pharmacol Ther.* 2002;95(3):259–93.
17. Long R, et al. Inhaled Nitric Oxide Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis Evidenced by Positive Sputum Smears. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(3):1209–1212.
18. Svistunov DB, et al. *Primeneniye oksida azota v bronkhoskopii* (The use of nitric oxide in bronchoscopy). *Pulmonology.* 2008;(6):116–119.
19. Chernehovskaya NE, Makarova GV. *Vliyaniye monooksida azota na angiogenez* (Effect of nitrogen monoxide on angiogenesis). *Angiosurgeon.* 2008;(3):10–13.
20. Andreev GV, et al. *Nemedikamentoznyye metody lecheniya pri bronkhoskopii* (Non-drug treatment methods for bronchoscopy). *Laser medicine.* 2009;(2):4–7.
21. Svistunov BD, et al. *Primeneniye oksida azota v kompleksnom lechenii bolnykh tuberkulezom legkikh* (The use of nitric oxide in the complex treatment of patients with pulmonary tuberculosis). *Problems of tuberculosis and lung disease.* 2009;(6): 50–52.
22. Krotovskiy GS, et al. *Terapiya ekzogenным оксидом азота – novyy metod stimulyatsii zashivleniya troficheskikh yavz u bolnykh s khronicheskoy venoznoy nedostatochnos'yu nizhnikh konechnostey* (Therapy with exogenous nitric oxide is a new method of stimulating the healing of trophic ulcers in patients with chronic venous insufficiency of the lower extremities). *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2001;(3): 37–42.
23. David O, et al. The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012; 3(3): 271–279. doi: 10.4161/viru.20328.
24. Jones ML, et al. Antimicrobial properties of nitric oxide and its application in antimicrobial formulations and medical devices. 2010;88(2):401–7. doi: 10.1007/s00253-010-2733-x.
25. Leopoldo N, et al. Lung Microbiome for Clinicians. *New Discoveries about Bugs in Healthy and Diseased Lungs.* *WeidenAnn Am Thorac Soc.* 2014;11(1):108–116.