

## Brak korelacji między stężeniem tlenku azotu w powietrzu wydychanym (eNO) a klinicznymi wskaźnikami nasilenia choroby i jakością życia w grupie chorych na lekką i umiarkowaną astmę oskrzelową

### Lack of correlation between exhaled nitric oxide (eNO) and clinical indicators of the disease activity and quality of life in mild and moderate asthmatics

Damian Tworek<sup>1</sup>, Małgorzata Bocheńska-Marciniak<sup>2</sup>, Maciej Kupczyk<sup>2</sup>,  
Izabela Kupryś-Lipińska<sup>1</sup>, Piotr Kuna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. P. Kuna

<sup>2</sup>Klinika Pneumonologii i Alergologii  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. P. Górski  
Katedra Pulmonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**Summary:** The measurements of exhaled nitric oxide (eNO) are simple and useful method of assessment of inflammation in asthmatics' airways. One of the causes of its limited application in clinical practice is a number of factors influencing the results of measurements.

The aim of the study was to determine the usefulness of eNO measurements in assessing the inflammation in a heterogeneous, in relation to atopic and smoking status, group of patients.

Materials and methods: 120 subjects suspected of having asthma participated in this study. During 2 weeks the patients noted daily asthma symptoms and daily use of rescue medication. After 14 days health related quality of life (HRQL) was determined by means of Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), eNO levels were measured and airways reversibility test was performed. Results: Preliminary diagnosis of asthma was confirmed in 84 patients on the basis of positive result of airways reversibility test. Among them, 21 subjects (25%) were smokers and 60 (71.4%) were atopic. No correlation was found between eNO and daily asthma symptom score, daily use of rescue medication, percent of airway reversibility after  $\beta_2$ -agonist and HRQL. Conclusion: eNO measurements in a heterogeneous, in relation to atopic and smoking status, group of patients are of limited value in clinical assessment of asthma activity.

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2006; 74: 391–395**

**Key words:** exhaled nitric oxide, asthma, quality of life

## Wstęp

Od czasu gdy Alving i wsp. [1] opublikowali wyniki badania świadczącego, że stężenie tlenku azotu w powietrzu wydychanym (eNO) jest wyższe u osób cierpiących na astmę oskrzelową niż u osób zdrowych, użyteczność tego oznaczenia jako wskaźnika zapalenia toczącego się w drogach oddechowych była przedmiotem intensywnych badań. Okazało się, że stężenie eNO koreluje z markerami zapalenia oznaczanymi w wycinkach tkankowych pobranych z drzewa oskrzelowego, w popłuczynach pęcherzykowo-oskrzelowych oraz w indukowanej plwocinie [7,15,16]. Wykazano również, że pomiary eNO można wykorzystać do oceny kontroli skuteczności leczenia przeciwastmatycznego, ponieważ jego poziomy koreluje z nasileniem objawów i zużyciem leku ratunkowego [13]. Na wyniki oznaczeń eNO wpływa jednak duża liczba czynników,

co może ograniczać użyteczność pomiarów eNO w codziennej praktyce klinicznej. Spośród nich największym problem wydają się: status atopowy oraz palenie tytoniu.

Celem niniejszego badania było sprawdzenie możliwości wykorzystania pomiaru eNO do oceny nasilenia zapalenia toczącego się w dolnych drogach oddechowych u chorych na astmę oskrzelową. Z tego powodu zdecydowano się na zbadanie korelacji między pojedynczym pomiarem eNO a nasileniem objawów astmy oskrzelowej, zużyciem leku ratunkowego, wynikami badania spirometrycznego i próby rozkurczowej oraz jakością życia związaną ze zdrowiem (*health-related quality of life*, HRQL) w zróżnicowanej pod względem statusów atopowego i palenia tytoniu grupie pacjentów z lekką i umiarkowaną astmą oskrzelową.

## Material i metody

### Pacjenci

Do badania wstępnie zakwalifikowano 120 pacjentów, skierowanych do przychodni przyklinicznej Kliniki Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z podejrzeniem astmy oskrzelowej. Kryteria kwalifikacji chorych do badania były następujące:

- 1) wiek 18–60 lat;
- 2) stopień zaawansowania objawów odpowiadający astmie przewlekłej lekkiej lub umiarkowanej według kryteriów *Global Initiative for Asthma* [4];
- 3) wartość FEV1 oraz PEF w dniu włączenia do badania nie mniejsza niż 60% wartości należnej.

Kryteria wyłączenia obejmowały:

- 1) brak lub wycofanie zgody na udział w badaniu;
- 2) ciąża i karmienie piersią;
- 3) przewlekła obturacyjna choroba płuc;
- 4) ciężka astma oskrzelowa;
- 5) inne ciężkie schorzenia (choroba nowotworowa, niedobory odporności, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby psychiczne);
- 6) stosowanie wziewnych lub systemowych glikokortykosteroidów, leków antyleukotriennych oraz długodziałających  $\beta_2$ -mimetyków w ciągu ostatnich 4 tygodni oraz leków przeciwhistaminowych w ciągu ostatnich 2 tygodni;
- 7) infekcja dróg oddechowych w ciągu ostatnich 4 tygodni;
- 8) udział w innym badaniu w ciągu ostatnich 4 tygodni.

W dniu kwalifikacji wykonano punktowe testy skórne z powszechnie występującymi alergenami wziewnymi (pyłków traw, pyłków drzew, pyłku bylicy, roztoczy kurzu domowego, sierści kota i psa oraz zarodników pleśni). Pacjenci z dodatnią reakcją (średnica bąbla  $\geq 3$  mm od kontroli ujemnej) na przynajmniej jeden z alergenów traktowani byli jako atopowi.

Grupę kontrolną stanowiło 10 zdrowych ochotników, u których astma oskrzelowa została wykluczona na podstawie negatywnego wywiadu oraz ujemnych wyników próby rozkurczowej po podaniu  $\beta_2$ -mimetyku, oraz prowokacji metacholinowej.

Protokół badania zaakceptowała uczelniana Komisja Etyczna.

### Spirometria i próba rozkurczowa

Badania czynnościowe płuc zostały przeprowadzone 2-krotnie za pomocą spirometru RS 2000 (ABC Med., Kraków), zgodnie z wytycznymi *Ame-*

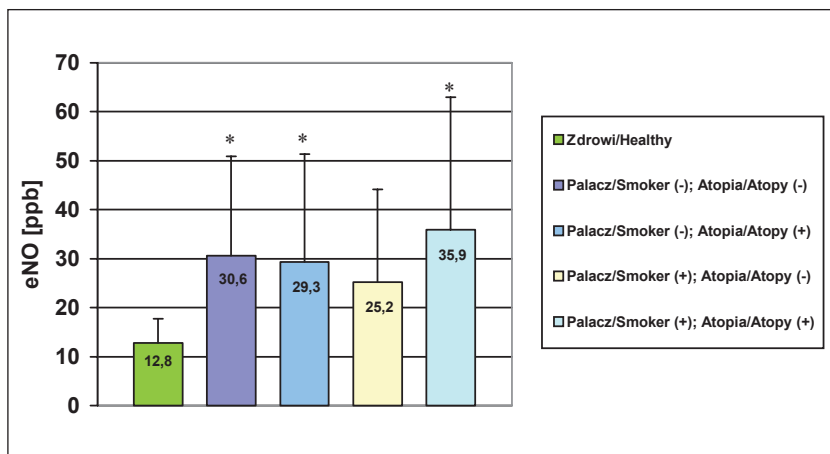
*rican Thoracic Society*: po raz pierwszy w dniu kwalifikacji do badania, gdy dokonano pomiaru wartości FEV1, FVC, PEF, FEV1%FVC, po raz drugi po 14 dniach trwania badania, kiedy to dodatkowo przeprowadzono test odwracalności obturacji oskrzeli po podaniu 200  $\mu$ g salbutamolu, w celu potwierdzenia wstępnego rozpoznania astmy oskrzelowej. Za dodatni wynik próby rozkurczowej uznawano wzrost wartości FEV1 i/lub FVC o minimum 200 ml i 12% wartości należnej.

### eNO

Poziom eNO został zmierzony po 14 dniach badania za pomocą aparatu NIOX<sup>®</sup> (*Aerocrine*, Sztokholm, Szwecja) zgodnie z wytycznymi *American Thoracic Society/European Respiratory Society* [2]. W skrócie, badani wykonywali wdech przez ustnik urządzenia, aby zapobiec zanieczyszczeniu wdychanego powietrza przez NO obecny w atmosferze, a następnie wydech pod stałym, dodatnim ciśnieniem 10–20 cm słupa H<sub>2</sub>O, w celu zapewnienia rekomendowanego przepływu powietrza 50 ml/s. Za wynik eNO przyjmowano średnią z 3 poprawnie wykonanych pomiarów i wyrażono go w częściach na miliard (*parts per billion*, ppb). Pomiar eNO dokonywany był przed wykonaniem badania spirometrycznego, co najmniej 6 godzin po zażyciu wziewnego  $\beta_2$ -mimetyku krótkodziałającego. Pacjentów proszono o niespożywanie kawy i pokarmów bogatych w związek azotu w dniu pomiaru stężenia eNO. Nie zastosowano żadnych rygorów dotyczących palenia tytoniu przed badaniem.

Do oceny HRQL wykorzystano *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), opracowany przez Juniper i wsp. [8]. Kwestionariusz ten, zaprojektowany specjalnie do oceny HRQL chorych na astmę oskrzelową, składa się z 32 pozycji, punktowanych przez badanego w skali od 1 (najgorsza ocena) do 7 (najlepsza ocena) i dostarczających informacji na temat 4 zakresów HRQL: ograniczenia aktywności, objawów choroby, funkcji emocjonalnych oraz narażenia środowiskowego.

Pacjenci otrzymali dzienniczki, w których odnotowywali codzienne zużycie leku ratunkowego oraz nasilenie objawów astmy oskrzelowej. Objawy astmy obejmowały: kaszel, uczucie ciężkości w klatce piersiowej, uczucie grania w piersiach oraz przebudzenia nocne. Nasilenie poszczególnych objawów było oceniane w 4-stopniowej skali: 0 – brak objawów, 1 – objawy o lekkim nasileniu, 2 – objawy o średnim nasileniu i 3 – objawy o dużym nasileniu. Na tej podstawie obliczono średnie dobowe nasilenie objawów choroby w trakcie 2 tygodni badania.



**Rycina 1.** Stężenie eNO w podgrupach chorych palących i niepalących, z atopią i bez cech atopii. Różnice między podgrupami chorych nieistotnie statystycznie ( $p = 0,8$ ; test Kruskala-Wallis)

\*zdrowi vs poszczególne podgrupy chorych ( $p < 0,05$ ; test U Manna-Whitneya)

**Figure 1.** Levels of eNO in the subgroups of smoking, non-smoking, atopic and non-atopic patients. Differences in the subgroups of asthmatics are not significant statistically ( $p = 0,8$ ; Kruskal-Wallis test)  
\*healthy subjects vs subgroups of asthmatics ( $p < 0,05$ ; U Mann-Whitney test)

### Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego Statistica 6.0 (StatSoft Inc., Tulusa, OK, USA). Wyniki zostały zaprezentowane jako średnia arytmetyczna  $\pm$  odchylenie standardowe. Do porównania stężenia eNO między grupą osób zdrowych a grupą chorych zastosowano test U Manna-Whitneya. Porównania stężeń eNO w podgrupach chorych palących i niepalących oraz z atopią i bez cech atopii dokonano za pomocą testu Kruskala-Wallis. Korelacje zostały zbadane za pomocą testu Spearmana. Wartości  $p < 0,05$  uznano za istotne statystycznie. Analizę statystyczną przeprowadzono na grupie pacjentów, u których wstępne rozpoznanie astmy potwierdzono dodatnim wynikiem próby rozkurczowej.

### Wyniki

U 84 osób (36 mężczyzn i 48 kobiet, średni wiek  $36,39 \pm 12,5$  lat), na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego oraz dodatniego testu odwracalności obturacji oskrzeli, potwierdzono wstępną diagnozę astmy oskrzelowej. Średni czas trwania astmy wynosił  $7,36 \pm 8,02$  lat. Dwadzieścia jeden osób (25% grupy) okazało się palącymi tytoń z historią palenia średnio  $4,98 \pm 4,08$  paczkolet. Atopię potwierdzono u 60 osób (71,4% grupy), z czego u 11 (18,3%) osób wykazano alergię wyłącznie na alergeny sezonowe, u 15 (25%) tylko na alergeny całoroczne, a u 34 (56,7%) zarówno na alergeny sezonowe, jak i całoroczne. Współistniejący nieżyt nosa stwierdzono u 56 (66,7%) chorych na astmę, z czego u 52 (92,8%) nieżyt nosa alergiczny, a u 4 (7,2%) niealergiczny.

Średnia wartość FEV1 wyniosła  $2,99 \pm 0,88\%$ , a średnia wartość należna FEV1  $82,09 \pm 7,42\%$ . Wskaźnik FEV1%FVC wynosił średnio  $77,97 \pm 9,26\%$ . W próbie rozkurczowej uzyskano odwracalność obturacji średnio o  $20,83 \pm 5,14\%$ .

Średnie zużycie leku ratunkowego mierzone podczas 2 tygodni badania wyniosło  $3,89 \pm 1,3$  wzięwy/dobę, a średnie nasilenie objawów astmy zostało ocenione na  $1,51 \pm 0,56$  punktów dziennie/2 tygodnie.

### Jakość życia oceniona za pomocą AQLQ

Objawy choroby zostały ocenione na  $4,39 \pm 0,84$  punkty, ekspozycja środowiskowa na  $4,18 \pm 1,02$  punkty, funkcje emocjonalne na  $4,83 \pm 0,99$  punkty, a ograniczenie aktywności na  $4,96 \pm 0,91$  punkty. Średnia ze wszystkich 4 sfer jakości życia wyniosła  $4,63 \pm 0,84$  punkty.

Średnie stężenie eNO w grupie zdrowych ochotników wyniosło  $12,8 \pm 4,9$  ppb, natomiast w grupie chorych na astmę  $34,35 \pm 31,52$  ppb ( $p < 0,05$ ). Średnie stężenie eNO w poszczególnych podgrupach chorych palących i niepalących oraz z atopią i bez cech atopii przedstawiono na rycinie 1. Żadna z badanych korelacji nie była ani silna, ani istotna statystycznie (tab. 1).

### Omówienie

Liczne badania wykazały, że oznaczenie eNO jest metodą użyteczną w ocenie nasilenia zapalenia toczącego się w dolnych drogach oddechowych, co może być wykorzystane zarówno w diagnostyce astmy oskrzelowej, jak i do oceny skuteczności zastosowanego leczenia przeciwzapalnego. Wiele czynników wpływa jednak na poziom eNO, co utrudnia interpretację wyników i może być jedną z przyczyn ograniczających powszechne zastosowanie tej metody w praktyce klinicznej. Wpływ niektórych czynników można zminimalizować, na przykład zalecając ograniczenie spożycia pokarmów bogatych w azot przed planowanym badaniem, które zawyżają stężenia NO w powietrzu wydechowym [11]. Innym zaleceniem jest unikanie wykonywania badania spirometrycznego bezpośrednio przed

**Tabela 1.** Korelacja między eNO a wskaźnikami nasilenia astmy i jakością życia  
**Table 1.** Correlation between eNO and clinical indicators of asthma activity and quality of life

Korelacja/Correlation	R=	P=
Jakość życia/Quality of life		
eNO i średnia wartość AQLQ <i>eNO and AQLQ mean value</i>	-0,05	0,626
eNO i ograniczenie aktywności <i>eNO and activity restriction</i>	-0,002	0,83
eNO i funkcje emocjonalne <i>eNO and emotional function</i>	0,036	0,74
eNO i ekspozycja środowiskowa <i>eNO and environmental exposure</i>	-0,01	0,89
eNO i objawy choroby <i>eNO and asthma symptoms</i>	-0,12	0,29
Dane zebrane w dzienniczkach pacjentów <i>Data gathered in patients' diaries</i>		
eNO i zużycie leku ratunkowego <i>eNO and use of rescue medication</i>	-0,19	0,08
eNO i objawy astmy <i>eNO and asthma symptoms</i>	0,024	0,82
Badania czynnościowe płuc/Spirometry		
eNO i % odwracalności obturacji <i>eNO and % of reversibility</i>	0,026	0,81
eNO i % wartości należnej FEV1 <i>eNO and % of predicted value of EVI</i>	0,19	0,08
eNO i FEV1%FVC	-0,11	0,32

eNO – tlenek azotu w powietrzu wydychanym /  
*eNO – exhaled nitric oxide*

AQLQ – kwestionariusz jakości życia astmatyków /  
*AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire*

FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa /  
*FEV1 – forced expiratory volume in 1 second*

FVC – natężona pojemność życiowa /  
*FVC – forced vital capacity*

oznaczeniem eNO, co z kolei ma zapobiec zaniżaniu wartości eNO, bowiem wykonanie manewru natężonego wydechu powoduje obniżenie ilości NO w dolnych drogach oddechowych [9]. Wpływu pewnych czynników nie da się jednak wyeliminować, do nich należy między innymi atopia. Wykazano, że poziomy eNO są wyższe u osób cierpiących na atopową astmę oskrzelową niż u chorych na astmę niewykazujących cech atopii [5]. Również palenie tytoniu oddziałuje na poziom tego wskaźnika, zmniejszając jego ilość w powietrzu wydychanym [6].

Celem tego badania było zbadanie użyteczności eNO w nieinwazyjnej ocenie stopnia nasilenia zapalenia toczącego się w drogach oddechowych w heterogennej grupie chorych na astmę łagodną i umiarkowaną, której profil lepiej niż selekcionowanych według ścisłych kryteriów grup pacjentów

z badań kontrolowanych, odpowiada codziennej rzeczywistości. Z tego powodu zdecydowano się na włączenie do badania zarówno osób palących, jak i niepalących oraz tych, u których wykazano podłoże atopowe astmy, jak i osób bez cech atopii.

Do klinicznej oceny zapalenia toczącego się w drogach oddechowych wykorzystano takie wskaźniki jak średnie dobowe zużycie leku ratunkowego oraz nasilenie objawów astmy podczas 2-tygodniowego okresu badania. Kolejnymi klinicznymi wskaźnikami zastosowanymi do oceny aktywności choroby były wyniki wykonanych w dniu pomiaru eNO, badań czynnościowych płuc oraz stopień odwracalności oskrzeli po podaniu 200 µg salbutamolu. W badaniu Sippel i wsp. [13], dotyczącym wykorzystania eNO do oceny kontroli astmy, wykazano korelację zarówno między eNO a zużyciem leku ratunkowego, jak i ciężkością objawów choroby odnotowanych w trakcie 2 tygodni przed pomiarem eNO. Ponadto wykryto słabą ujemną korelację z FEV1, wyrażoną w procentach wartości należnej i wskaźnikiem FEV1/FVC. W 100-osobowej grupie 88 pacjentów było atopowych, a żaden nie był palaczem tytoniu w momencie przeprowadzenia badania. W badaniu Stirling i wsp. [14], do którego włączono pacjentów z trudną do kontroli astmą, uzyskano częściowo odmienne wyniki. Podczas gdy eNO korelował dodatkowo ze zużyciem leku ratunkowego, autorzy nie wykazali istotnej statystycznie zależności między eNO a nasileniem objawów astmy, wynikiem próby rozkurczowej oraz wynikami badania spirometrycznego. Przebadana grupa była niewielka i obejmowała zaledwie 26 pacjentów, z których u 20 stwierdzono atopię, a 5 paliło tytoń.

W analizowanej przez nas grupie żaden z klinicznych wskaźników nasilenia zapalenia dolnych dróg oddechowych nie korelował z eNO. Na taki wynik obserwacji mogło złożyć się kilka przyczyn. Tak więc znaleziono duże różnice w stężeniach eNO między poszczególnymi pacjentami (wartości wahały się w granicach 4,4–192,3 ppb). We wcześniejszych badaniach wykazano, że istnieją istotne statystycznie różnice w stężeniach eNO zależne od stopnia ciężkości astmy [3], a w naszym badaniu brały udział osoby tylko z astmą lekką i umiarkowaną. Być może brak osób z najcięższą postacią astmy, z dużym nasileniem zarówno objawów, zużyciem leków, ale i znacznym stopniem nasilenia zmian zapalnych sprawił, że nie znaleźliśmy korelacji. Wyznacznikiem zarówno ciężkości, jak i stopnia kontroli astmy jest również zużycie leku ratunkowego i nasilenie objawów, nam jednak nie udało się wykazać korelacji tych parametrów ze stężeniem eNO. Dodatkowo duże rozproszenie wyników pomiarów, jak i niewystarczająca liczebność grupy

może powodować pojawienie się błędu drugiego rodzaju, czyli niemożność wykazania siły i istotności statystycznej wtedy, gdy w rzeczywistości ona istnieje. Najprostszym i najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem braku korelacji między eNO a klinicznymi wskaźnikami nasilenia zapalenia wydaje się włączenie do badania grupy osób heterogennej pod względem statusu palenia i atopii, co zostało już wyjaśnione wyżej.

Poza klinicznymi wskaźnikami nasilenia zapalenia zbadano również korelację między eNO a HRQL, ocenioną za pomocą AQLQ. Udzielanie przez chorego odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu pozwala na ocenę wpływu choroby na różne aspekty jakości życia. W piśmiennictwie znajduje się niewiele doniesień na temat związku eNO z HRQL. Roberts i wsp. [12] wykazali, że ze wzrostem poziomu eNO spada jakość życia. Wyniki te trudno jednak porównywać z naszymi ze względu na duże różnice w metodyce obu badań. Do badania włączono dzieci z sezonowym nieżytem błony śluzowej nosa i spojówek, z których 84,5% cierpiało równocześnie na sezonową astmę oskrzelową, a pomiarów eNO dokonywano przed i w trakcie sezonu pylenia, średnio 2-krotnie. Poza tym istot-

na statystycznie zależność między eNO a jakością życia została wykazana za pomocą odmiennego od użytego przez nas testu statystycznego. W naszym badaniu stwierdzono brak korelacji między eNO a HRQL. Przyczyny mogą być tożsame z przedyskutowanymi powyżej, przy okazji rozważań na temat klinicznych wskaźników nasilenia astmy. Badania obejmujące dłuższy okres obserwacji oraz kilkukrotne pomiary eNO powinny przynieść rozstrzygnięcie problemu związku tego wskaźnika zapalenia dolnych dróg oddechowych z jakością życia.

Wyniki tego badania pokazują, że oznaczanie stężenia eNO w grupie pacjentów zróżnicowanej pod względem statusów atopowego i palacza ma niewielką wartość kliniczną w ocenie stopnia nasilenia astmy oskrzelowej oraz wskazują na potrzebę dalszego udoskonalenia tej prostej w wykonaniu i nieobciążającej pacjenta metody diagnostycznej, jaką jest pomiar eNO. Pierwszy krok został już poczyniony. W ostatnio opublikowanej pracy McSharry i wsp. [10] przedstawili równania, które pozwalają na obliczenie należnej wartości eNO u palaczy tytoniu. Być może to i inne przyszłe badania pozwolą na powszechne zastosowanie pomiarów eNO w praktyce klinicznej.

## Piśmiennictwo

1. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1368–1370.
2. 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.
3. Delgado-Corcoran C i wsp. Exhaled nitric oxide reflects asthma severity and asthma control. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:48–52.
4. Global Initiative for Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute/World Health Organization; [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
5. Gratziau C i wsp. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999;14:897–901.
6. Horvath I. i wsp. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide concentrations in asthmatic smokers. *Respiration* 2004;71:463–468.
7. Jatakanon A i wsp. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53:91–95.
8. Juniper EF i wsp. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992;47:76–83.
9. Kissoon N i wsp. Effect of beta2-agonist treatment and spirometry on exhaled nitric oxide in healthy children and children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:203–208.
10. McSharry CP i wsp. Short and long-term effects of cigarette smoking independently influence exhaled nitric oxide concentration in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:88–93.
11. Olin AC i wsp. Increased nitric oxide in exhaled air after intake of a nitrate-rich meal. *Respir Med* 2001;95:153–158.
12. Roberts G i wsp. Impairment in quality of life is directly related to the level of allergen exposure and allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1295–1300.
13. Sippel JM i wsp. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:645–650.
14. Stirling RG i wsp. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Thorax* 1998;53:1030–1034.
15. van den Toorn LM i wsp. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2107–2113.
16. Warke TJ i wsp. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;57:383–387.

Wpłynęła: 6.07.2006 r.

Adres: Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Katedry Pulmonologii  
i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź