

Dariusz Ziara, Katarzyna Kałuska¹, Roman Rauer, Jerzy Kozielski

z Kliniki Ftizjopneumonologii ŚAM w Zabrze
kierownik: dr hab. med. J. Kozielski
1 z Poradni Chorób Płuc w Tychach
kierownik: dr n.med. K. Kałuska

STĘŻENIA TLENKU AZOTU W POWIETRZU WYDECHOWYM U CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBE PŁUC ORAZ ROZSTRZENIE OSKRZELI

CONCENTRATION OF NITRIC OXIDE IN EXHALED AIR (eNO) IN PATIENTS WITH CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) AND BRONCHIECTASIS.

Summary: Exhaled nitric oxide (eNO) concentration measurement may allow for noninvasive estimation of severity of airways inflammation in respiratory tract diseases. Exhaled nitric oxide concentration is a sensitive marker of bronchial inflammation in asthma. The purpose of this study was: to evaluate eNO concentration in patients with COPD and bronchiectasis; to evaluate correlation between eNO concentration and the degree of airways obstruction in patients with COPD as well as correlation between eNO and extent of bronchiectasis in HRCT; to evaluate the effect of smoking on eNO concentration in COPD group. There were two groups of patients and the control group.

The first group consisted of 20 patients with COPD (17 men, 3 women aged 41 – 68 yr). Ten patients were ex-smokers, and ten were current smokers. The second group consisted of 15 nonsmokers (10 men, 5 women aged 45 – 72 yr) with the diagnosis of bronchiectasis based on high-resolution CT criteria.

The control group consisted of 11 healthy, nonsmoking subjects who had no respiratory disease or allergy, aged 28-52 years.

Exhaled NO was measured by means of SIEVERS 280 Nitric Oxide Analyser (Boulder, Colorado, USA). Results. The highest eNO concentration was found in patients with bronchiectasis (9.83 ppb ± 3.09; median 8.0). It was significantly elevated compared to the values found in patients with COPD (5.3 ppb ± 0.57, median 4.46; p = 0.002) or in the control group (5.17 ppb ± 0.73, median 4.32; p = 0.007). Ex-smokers with COPD had higher eNO levels (6.3 ppb ± 0.73; median 5.7) than did active smokers with COPD (4.3 ppb ± 0.80; median 3.39; p = 0.017). Exhaled NO did not differ between ex-smokers and healthy nonsmokers. There was no correlation between eNO and number of packyears (r = -0.022; p = 0.928). The extent of bronchiectasis expressed as CT score did not correlate with eNO concentration. There was also no significant relationship between eNO and FEV1 (r = -0.046; p=0,87)

Key words: nitric oxide, exhaled nitric oxide, chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2003, 71, 9-10, 418-427

Wstęp Tlenek azotu (NO) jest bezbarwnym, bezwonny, szybko reagującym gazem i jest związkiem czynnym biologicznie. Kontroluje napięcie mięśni gładkich w układzie krążenia, pokarmowym, oddechowym, reguluje także przepływ krwi i jest przekaźnikiem w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym (5). W organizmie narażonym na przewlekłą hipoksję rozwijające się nadciśnienie płucne, jako konsekwencja zarówno wzrostu napięcia mięśniowego jak i przebudowy (remodelingu) ściany naczyń

łożyska płucnego (1), jest spowodowane m.in. zmniejszeniem wytwarzania NO lub też jego uwalniania przez komórki śródbłonna naczyń płucnych (9).

Tlenek azotu spełnia także ważne funkcje w reakcjach obronnych ustroju (1, 5, 12, 13). Poprzez zmniejszenie aktywności reduktazy rybonukleotydowej, kluczowego enzymu syntezy prekursorów kwasu dezoksyrybonukleinowego /DNA, odgrywa istotną rolę w hamowaniu replikacji wirusów. Uczestniczy także w interakcji między makrofagami a limfocytami T, które przez wydzielanie interferonu gamma (IFN- γ) i czynnika martwicy guza alfa (TNF- α) aktywują makrofagi do zabijania patogenów np. *Mycobacterium tuberculosis*. Działa również immunomodulująco poprzez hamowanie proliferacji limfocytów T (4, 5, 9).

Tlenek azotu powstaje w reakcji oksydacji L-argininy katalizowanej przez syntazę NO (NOS). Zidentyfikowano trzy izoformy NOS tj. nNOS (neuronalną), eNOS (endotelialną) i iNOS (indukowalną) (5,12,13).

Główne miejsce powstawania NO w układzie oddechowym nie zostało jednoznacznie sprecyzowane, choć przeważa pogląd, że NO jest produkowany wzdłuż całej długości dróg oddechowych (4, 20).

W wielu chorobach układu oddechowego oznacza się stężenia NO w powietrzu wydechowym (eNO) sądząc że może ono być markerem stanu zapalnego dróg oddechowych (20) i próbuje się określić praktyczne znaczenie takich oznaczeń. Jak dotychczas najwięcej doniesień dotyczy chorych na astmę oskrzelową (AO), u których stężenie eNO jest istotnie większe niż u osób zdrowych (4). Podjęto również badania eNO u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP). Jak dotychczas liczba prac jest niewielka, a wyniki badań są niejednoznaczne i trudne do porównania, ponieważ stosowano różne metody oznaczania eNO, a w badanych grupach znajdowali się chorzy w różnych stadiach zaawansowania POChP. Nie wyodrębniono także chorych z zaostrzeniem choroby oraz nie uwzględniono wpływu palenia papierosów na stężenie eNO (8, 22, 25).

Podobnie rola NO w patogenezie i przebiegu rozstrzeni oskrzeli była dotychczas dyskutowana jedynie przez trzech autorów, a opublikowane wyniki nie są jednoznaczne (15, 21, 28).

Celem naszej jest:

- 1) ocena stężenia eNO u chorych na POChP i rozstrzenie oskrzeli
- 2) ocena zależności pomiędzy stężeniem eNO a stopniem obturacji oskrzeli u chorych na POChP oraz zależności między eNO a zaawansowaniem rozstrzeni oskrzeli ocenianym przy pomocy tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR);
- 3) zbadanie wpływu palenia papierosów na stężenie eNO u chorych na POChP.

Material i metodyka Badaniami objęto 2 grupy chorych oraz grupę kontrolną. Pierwszą grupę chorych stanowiło pierwotnie 27 chorych na POChP w wieku 41-68 lat /średnia 52 lata/. Rozpoznanie POChP i klasyfikację ciężkości choroby ustalono na podstawie kryteriów Światowej Strategii Rozpoznawania, Leczenia i Prewencji POChP (GOLD) z 2001 r. Siedem osób zostało wykluczonych, ze względu na brak współpracy przy

wykonywaniu pomiaru eNO. Ostatecznie do analizy statystycznej zakwalifikowano 20 chorych w tym 17 mężczyzn i 3 kobiety. Dziesięć osób zadeklarowało się jako byli palacze (przynajmniej na rok przed badaniem zaprzestali palenia papierosów), zaś 10 nadal paliło papierosy pomimo rozpoznanej choroby. U wszystkich chorych wykonano badanie spirometryczne aparatem PNEUMO 2000 firmy ABC – Med Polska. Średnie wartości objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) wynosiły $65 \pm 16,8$ % wartości należnej.

Przeprowadzone u chorych na POChP badanie radiologiczne klatki piersiowej poza cechami rozedmy wykluczyło istnienie zmian ogniskowych. Żaden z chorych nie był leczony glikokortykosteroidami (GKS) (ani wziewnymi, ani systemowymi). Chorzy leczeni byli pochodnymi metyloksantyn, wziewnymi β_2 -mimetykami dłu-godziałającymi i/lub bromkiem ipratropium. W dniu badania jednak nie stosowali tych leków. Wszyscy chorzy byli w stabilnym okresie choroby. Palący papierosy powstrzymali się od palenia na 8 godzin przed wykonaniem pomiaru.

Drugą grupę badanych stanowiło 15 chorych (10 mężczyzn i 5 kobiety) w wieku 45 do 72 lat (średnia 59 lat) z samoistnymi rozstrzeniami oskrzeli (R.O). Chorzy na R.O. nigdy nie palili papierosów, byli w stabilnym okresie choroby, bez jawnych objawów infekcji na 6 tygodni przed pomiarem eNO. Żaden z chorych nie był leczony GKS wziewnymi czy systemowymi. Badanym chorym wykonano badanie spirometryczne – średnie wartości FEV_1 wynosiły $86 \pm 17,1$ % wartości należnej.

Tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości (TKWR) potwierdzającą rozpoznanie wykonano aparatem Picker MX twin 2000 w Samodzielnej Pracowni Diagnostyki Obrazowej w Tychach według metodyki opisanej przez Webb, Miller i Naidich (29). Po wykonaniu radiogramu cyfrowego (pilota) planowano warstwy od podstawy płuc do szczytów o grubości 1 mm w odległości co 10 mm. Pole wymiarowe wynosiło 43 cm, a matryca rekonstrukcyjna 512x512 pikseli. Natomiast czas akwizycji dla skanu wynosił 1 sekundę. Uzyskiwana rozdzielczość to 15 par linii na milimetr. Oceniano zgodnie z kryteriami Webb i wsp. (29) obecność i anatomiczną lokalizację rozstrzeni oskrzeli stwierdzając cechy cylindrycznych rozstrzeni oskrzeli. Rozległość zmian w HRCT ustalono opierając się na punktacji zaproponowanej przez Grenier i wsp (14). I tak 0 punktów przyznawano w przypadku nie stwierdzenia R.O., 1 punkt gdy R.O. obejmowały część segmentu oskrzelowo-płucnego, 2 punkty jeśli R.O. stwierdzono w więcej niż jednym segmencie oskrzelowo-płucnym, 3 punkty przyznawano przy obecności uogólnionych R.O. w obrębie płata. U każdego pacjenta rozległość R.O. oszacowano sumując liczbę punktów dla poszczególnych płatów. Maksymalna liczba punktów wynosiła 18, gdyż segmenty języzka traktowano jako odrębny płat.

Grupę kontrolną stanowiło 11 zdrowych, nie palących ochotników, w tym 3 kobiety i 8 mężczyzn. Średnia wieku 37 lat (31-52 lat). U wszystkich osób nie stwierdzono cech atopii i chorób przewlekłych ani objawów infekcji.

Na przeprowadzenie badań w grupie zdrowych i chorych uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Śląskiej Akademii Medycznej NN-013-123/1/00 z 18.07.2000.

Pomiaru eNO u chorych i w grupie kontrolnej dokonano aparatem SIEVERS 280 NITRIC OXIDE ANALYSER (Boulder, Colorado, USA) według metodyki „on-line” zalecanej przez ERS (19) i ATS (24). Aparat SIEVERS 280 NOA jest wysokiej czułości detektorem mierzącym stężenie NO w powietrzu wydechowym (eNO), wykorzystującym reakcję chemiluminescencji w fazie gazowej między tlenkiem azotu a ozonem. Powoduje to powstanie dwutlenku azotu w stanie wzbudzonym, który emituje foton powracając do stanu podstawowego. Emisja energii z ulegającego rozpadowi wzbudzonego dwutlenku azotu jest wykrywalna w paśmie czerwieni i blisko podczerwieni przez czuły analizator połączony z systemem komputerowym. Czułość pomiarów NO w

eNO u chorych na POChP

fazie gazowej jest mniejsza niż 1 ppb (1 cząsteczka na milion). U każdego badanego wykonano 6 pomiarów rozpoczynając od wydechu z pozycji TLC do pozycji RV (objętość zalegająca), utrzymując ciśnienie 10 cm słupa wody, co zabezpieczało przed domieszką powietrza z nosogardzieli.

Wyniki stężeń eNO odczytywano na plateau krzywej stężenia NO jako stężenie końcowo-wydechowe.

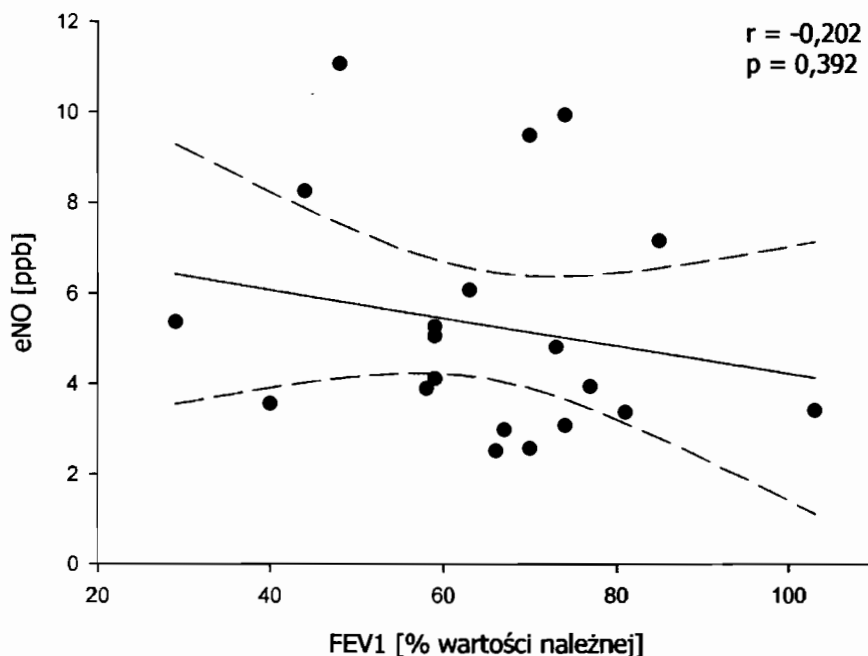
Analizy statystycznej dokonano przy pomocy programu statystycznego SigmaStat for Windows 2.03 SPSS Inc. Wyniki pomiarów eNO (wyrażonych jako ppb- cząstka na milion) przedstawiono jako wartości średnie \pm błąd standardowy średniej (SEM). Podano również wartość mediany ze względu na skrzywiony rozkład wartości. Porównanie między poszczególnymi grupami chorych przeprowadzono przy pomocy testu nieparametrycznego Mann – Whitney’ a.

Korelacji pomiędzy eNO a poszczególnymi zmiennymi poszukiwano używając testu Pearsona dla zmiennych parametrycznych oraz testu Spearmana dla zmiennych nieparametrycznych. Porównań wielokrotnych dokonano przy pomocy testu Kruskal – Wallisa. Wartość $p < 0,05$ uznano za statystycznie znamienne.

Wyniki

Najwyższe średnie wartości stężeń eNO stwierdzono u chorych na RO (9,83 ppb \pm 3,09, mediana 8,0). Były one istotnie wyższe ($p < 0,01$) od średnich wartości stężeń eNO obserwowanych u chorych na POChP (5,30 ppb \pm 0,57, mediana 4,46) i w grupie kontrolnej (5,17 ppb \pm 0,73, mediana 4,32). Średnie wartości stężeń eNO u chorych na POChP nie różniły się istotnie od uzyskanych w grupie kontrolnej.

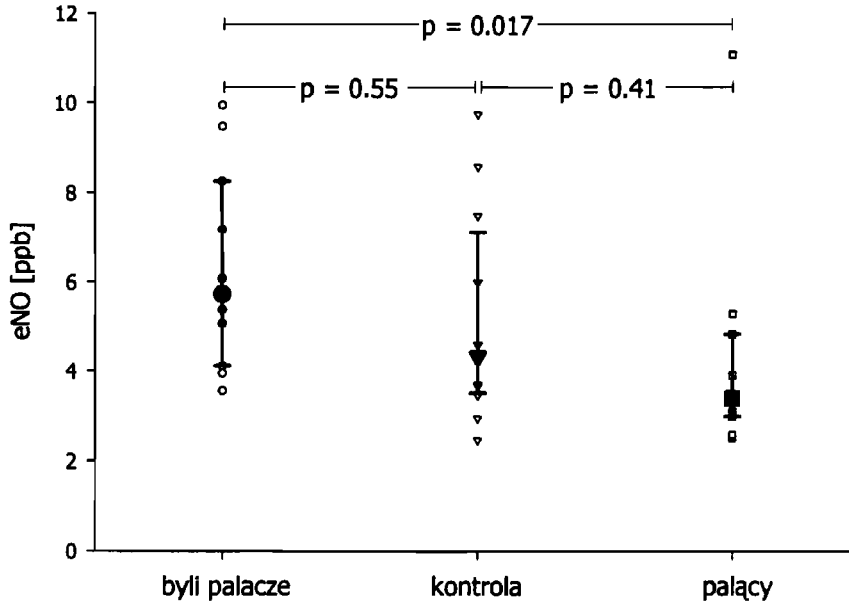
U chorych na POChP nie obserwowano zależności pomiędzy eNO a FEV₁ ($r = -0,2$, $p = 0,39$) (ryc.1)



Ryc.1 Korelacja pomiędzy wartościami stężeń eNO a FEV₁ u chorych na POChP. (Regresja prostoliniowa \pm 95% granice ufności).

Fig.1. The relationship between eNO concentrations and FEV₁ in patients with COPD. FEV₁ – natężona pojemność wydechowa pierwszosekundowa (forced expiratory volume), eNO – stężenie tlenu azotu w powietrzu wydechowym – concentration of NO in exhaled air, ppb –parts per billion (cząsteczka na milion)

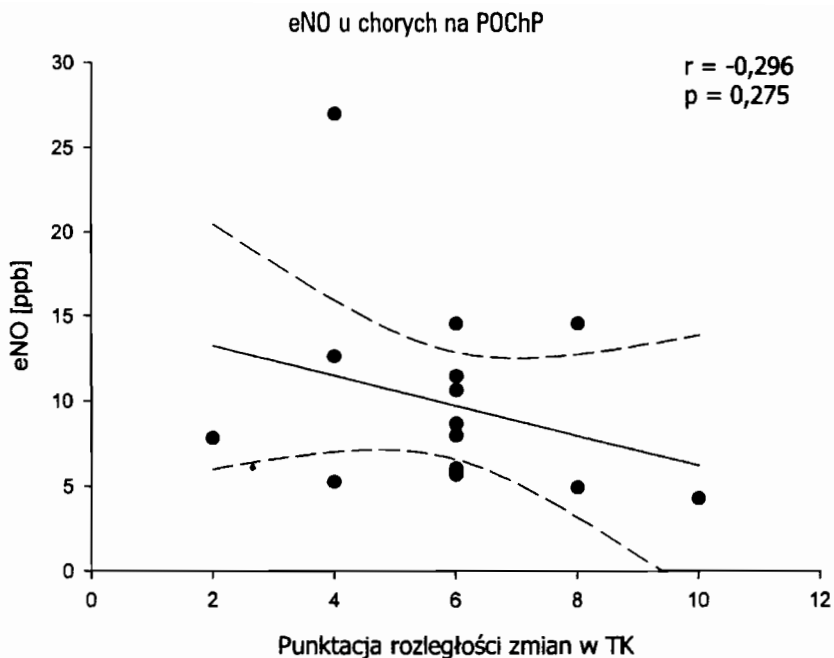
Wartości stężeń eNO u chorych na POChP, którzy zerwali z nałogiem palenia ($6,3 \text{ ppb} \pm 0,73$, mediana $5,73$) były istotnie wyższe ($p < 0,02$) od uzyskanych wśród chorych na POChP nadal palących papierosy ($4,3 \text{ ppb} \pm 0,80$, mediana $3,39$). Nie różniły się natomiast od stężeń eNO w grupie kontrolnej (ryc.2). U chorych na POChP nie zaobserwowano korelacji pomiędzy stężeniami eNO a liczbą paczkolet ($r = -0,02$, $p = 0,93$).



Ryc.2 Stężenia tlenu azotu w powietrzu wydechowym u byłych palaczy i palących z POChP oraz u zdrowych. Rycina przedstawia medianę i 25 oraz 75 percentyl.

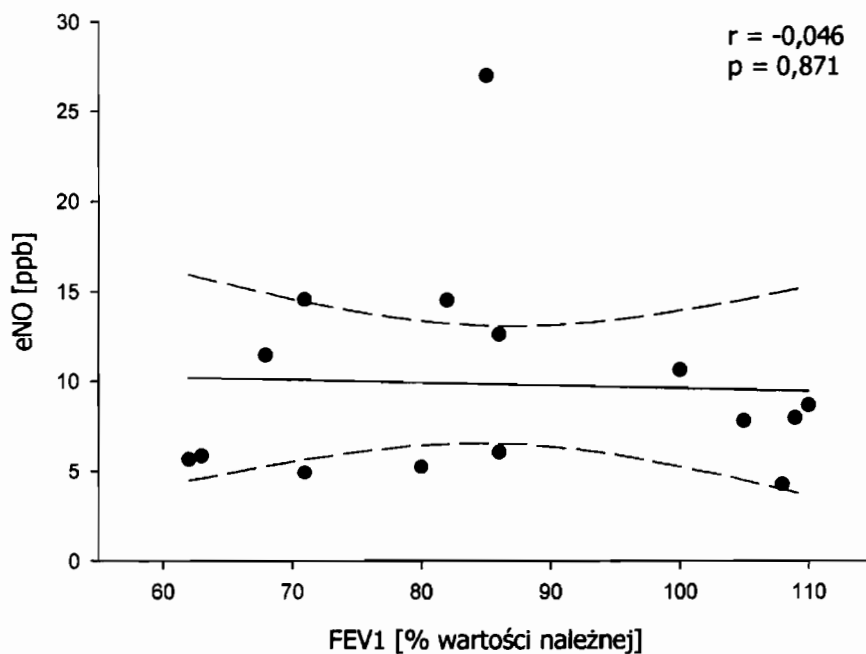
Fig.2. Concentrations of eNO in smokers and ex-smokers with COPD and in controls.

Wartości stężeń eNO u chorych na RO nie korelowały z rozległością rozstrzeni oskrzeli ocenianej w badaniu TKWR według przyjętego systemu punktacji (HRCT score) ($r = -0,30$, $p = 0,28$) (ryc.3). W grupie chorych na RO nie stwierdzono korelacji między wartościami eNO a FEV_1 ($r = -0,05$, $p = 0,87$) (ryc. 4).



Ryc. 3 Stężenia tlenu azotu w powietrzu wydechowym w zależności od rozległości zmian w TK wysokiej rozdzielczości u chorych z rozstrzeniami oskrzeli. Przedstawiono wykres regresji prostoliniowej \pm 95% granice ufności.

Fig.3. The relationship between eNO concentrations and HRCT score in patients with bronchiectasis.



Ryc. 4. Korelacja pomiędzy stężeniami eNO a FEV_1 . (wykres regresji prostoliniowej \pm 95% granice ufności).

Fig. 4. The relationship between eNO concentrations and FEV_1 in patients with bronchiectasis.

Omówienie

Wyniki naszych badań wskazują, że najwyższe średnie wartości stężeń stwierdzono u chorych na RO, które były wyższe od uzyskanych w grupie chorych na POChP oraz grupie kontrolnej.

Średnie wartości stężeń eNO u naszych chorych na POChP w okresie wolnym od zaostrzenia nie różniły się istotnie od stężeń obserwowanych u zdrowych ochotników, co zgodne jest z wcześniejszymi opiniami innych autorów (22, 26). Co prawda Maziak i wsp. (22) nie wykluczyli z badanej przez siebie grupy chorych aktualnie stosujących wziewne GKS, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki. Niektórzy autorzy (7) obserwowali nawet istotnie niższe wartości eNO u byłych palaczy z POChP w stosunku do zdrowych niepalących. Delen i wsp. (10) obserwowali istotnie niższe stężenia eNO u niepalących chorych na POChP niż u chorych na astmę oskrzelową tłumacząc to odmiennymi w astmie i POChP cechami stanu zapalnego oskrzeli. Hogman i wsp. (16) próbuje wyjaśnić uzyskiwanie, na ogół, niskich stężeń eNO u chorych na POChP tym, że pogrubiała ściana oskrzeli jest nie tylko miejscem wytwarzania NO, ale zarazem, wraz z grubą warstwą śluzu, stanowi barierę dla jego dyfuzji. U chorych na POChP nadal palących obserwowaliśmy niższe stężenia eNO niż u byłych palaczy, co nawiązuje do opinii wyrażanej w pracy Montuschi i wsp. (23), którzy dyskredytują przydatność oznaczeń eNO jako markera zapalenia drzewa oskrzelowego u chorych aktualnie palących papierosy. Niemniej jednak Montuschi i wsp. (23) zaobserwowali w grupie byłych palaczy z POChP istotnie wyższe stężenia eNO w stosunku do zdrowych niepalących oraz wyższe stężenia eNO u aktualnie palących z POChP w porównaniu do zdrowych ochotników palących papierosy.

W naszych badaniach nie stwierdzaliśmy zależności pomiędzy stopniem obturacji oskrzeli a stężeniami eNO. Brak korelacji między stężeniami eNO a FEV₁ u chorych na POChP może wynikać z faktu, że obniżenie FEV₁ jest nie tylko następstwem zmniejszenia drożności oskrzeli z powodu stanu zapalnego i zalegania wydzieliny śluzowo-ropnej, co może rzeczywiście powodować nadmierne wytwarzanie NO, ale jest także następstwem zmniejszenia sprężystości zrębu płuc i wzrostu oporu w oskrzelikach w przypadku towarzyszących zmian rozedmowych (3). Clini i wsp. (6) obserwowali najniższe wartości stężeń eNO u byłych palaczy z POChP i z FEV₁ < 35% wartości należnej. Siedmiu chorych z tak niskimi wartościami FEV₁ musieliśmy wykluczyć z naszych badań ze względu na brak możliwości utrzymania przez tych chorych wymaganego ciśnienia w drogach oddechowych podczas wydechu i tym samym zapewnienia powtarzalnego pomiaru eNO. Tylko 4 osoby w badanej przez nas grupie miały FEV₁ < 50% należnej. Niskie wartości stężeń eNO w grupie chorych na POChP z rozwiniętym przewlekłym sercem płucnym tłumaczono uszkodzeniem śródbłonna naczyń i zmniejszoną produkcją NO (7).

Wzrost stężenia eNO u chorych na POChP stwierdzano w zaostrzeniu choroby (2, 22), co tłumaczono nasileniem tzw. „zapalenia neutrofilowego” oskrzeli i zaburzeniem równowagi między czynnikami oksydacyjnymi a antyoksydantami (2, 21).

Rozstrzenie oskrzeli są przewlekłym schorzeniem zapalnym, należało zatem przypuszczać, że podobnie jak w innych chorobach zapalnych np. w astmie

oskrzelowej, stężenie eNO u chorych na RO powinno wzrastać, co potwierdziły nasze badania, i podobnie jak w astmie oskrzelowej wzrost eNO jest być może spowodowany aktywacją iNOS w nabłonku dróg oddechowych przez przewlekłe procesy zapalne. Przypuszczenie to potwierdzały wcześniejsze obserwacje, że u chorych na RO leczonych GKS wziewnymi stężenie eNO obniża się i jest porównywalne ze stężeniami eNO w grupie kontrolnej (15, 18, 20, 21.).

Uzyskane przez nas wysokie stężenia eNO u chorych na RO w stosunku do zdrowych są podobne do uzyskanych przez Kharitonova i wsp. (21), którzy badał liczebnie zbliżoną do naszej grupę chorych. Jednakże Kharitonov i wsp. zakwalifikowali do badania chorych stosujących regularnie β_2 -mimetyki wziewnie, co mogło wpłynąć na ewentualne zwiększenie stężenia eNO (27). Ponadto Kharitonov i wsp. (21) wykonywali pomiary innym typem aparatu, choć o podobnej zasadzie działania.

Tsang i wsp. (28) uzyskali w ponad 100-osobowej grupie chorych zupełnie odmienne wyniki i nie stwierdzili istotnego wzrostu eNO. Nie wykazali też, podobnie jak my, korelacji między eNO a stopniem obturacji oskrzeli (FEV₁) i nie obserwowali zależności pomiędzy eNO a liczbą płatów płuc, w których stwierdzono RO u badanych chorych. Nasze wyniki także sugerują brak zależności pomiędzy stężeniami eNO a rozległością procesu chorobowego ocenianego w TKWR.

Interpretacja uzyskanych przez nas wyników stężenia eNO u chorych ma RO powinna być jednak ostrożna, bowiem wartości stężeń eNO u sześciu chorych na RO nie różniły się od wartości uzyskanych przez zdrowych ochotników. Teoretycznie w RO stężenie eNO powinno wzrastać. Pamiętać jednak należy, że istnieją także potencjalne mechanizmy wpływające na obniżenie stężenia eNO w tej grupie chorych. Tlenek azotu może być wytwarzany w nadmiarze, ale nie będzie wykrywalny w trakcie pomiaru, gdy dyfuzja NO do światła oskrzela jest utrudniona przez zwiększoną objętość lepkiej wydzieliny (11).

Na podstawie przeprowadzonych badań własnych i doniesień piśmiennictwa światowego wydaje się, że eNO nie jest prostym markerem odzwierciedlającym procesy zapalne toczące się w układzie oddechowym (3). Przede wszystkim należy podkreślić, iż eNO nie jest bezpośrednim pomiarem aktywności NOS. Tlenek azotu w układzie oddechowym nie powstaje wyłącznie w drodze enzymatycznej katalizowanej przez syntazy NOS. Źródłem NO mogą być także są S-nitrozotiole, uwalniające NO w reakcjach rozkurczowych oskrzeli i naczyń płucnych (9). Wydaje się że zróżnicowane reakcje zapalne i ich przebieg oraz różnorodność uczestniczących w nich komórek i wydzielanych przez nie cytokin w różnych jednostkach chorobowych, a także zmiany patomorfologiczne będące skutkiem procesów zapalnych w chorobach zapalnych układu oddechowego mogą przyczyniać się do diametralnie odmiennych rezultatów pomiarów eNO (4). Nie można także wykluczyć wpływu na stężenia eNO właściwości reologicznych i objętości wydzieliny oskrzeli czy też kolonizujących bakterii (2, 17, 21.). Prawidłowe stężenie eNO nie wyklucza jednak jednoznacznie uczestnictwa NO w procesach zapalnych w drogach oddechowych (17).

Wnioski

- 1) stężenia eNO są zróżnicowane u chorych na POChP i rozstrzenie oskrzeli – wyższe stężenia eNO obserwuje się u chorych z rozstrzeniami oskrzeli;
- 2) stężenia eNO u chorych na POChP nie zależą od stopnia obturacji oskrzeli a u chorych na rozstrzenie oskrzeli nie zależą od rozległości zmian;
- 3) palenie papierosów u chorych na POChP wpływa na obniżenie wartości eNO

Piśmiennictwo

1. Adnot S., Kouyoumdjian C., Defouillon C. i wsp.: Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung diseases and lung hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148 : 310-316.
2. Agusti A.G., Villaverde J.M., Togoies B.: Serial measurements of exhaled nitric oxide during exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 1999; 14 :523-528.
3. Ansrin K., Chatkin J.M., Ferreira I.M., Gutierrez C.A., Zamel N., Chapman K.R.: Exhaled nitric oxide in COPD: relationship to pulmonary function. *Eur Respir J* 2001; 17: 934-938.
4. Barnes P.J., Liew F.Y.: Nitric oxide and asthmatic inflammation. *Immunology Today* 1995;16 No 3.
5. Beckman J.S., Koppenol W.H.: Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly. *Am J Physiol.* 1996; 271 : C1434-C1437.
6. Clini E., Bianchi L., Pagani M., Ambrosino N.: Endogenous nitric oxide in patients with stable COPD. *Thorax* 1998; 53, 881-883.
7. Clini E., Cremona G., Campana M. i wsp.: Production of endogenous nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease and patients with cor pulmonale correlates with echo-Doppler assessment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:
8. Corradi M., Majori M., Cacciani GC. i wsp.: Increased exhaled nitric oxide in patients with stable COPD. *Thorax* 1999; 54: 572-575.
9. Corradi M., Montuschi P., Donnelly L.E. i wsp.: Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 854-858.
10. Delen F.M., Sippel J.M., Osborne M.L. i wsp.: Increased exhaled nitric oxide in chronic bronchitis comparison with asthma and COPD. *Chest* 2000; 117(7): 695-701
11. De Rose V.: Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 19: 333-340.
12. Gaston B., Drazen I.M., Loscalzo J., Stamler J.S.: The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:538-551.
13. Gillissen A., Loseke S., Hippeli S., Jewase M.: Inducible nitric oxide synthase and its product in human lung. *Current Pneumology* 1997;1 :7-20.
14. Grenier P., Cordeau MP, Beigelman C.: High-resolution computed tomography of the airways. *J.Thorac. Imag.* 1993; 8: 213-229
15. Ho L.P., Innes J.A., Greening A.P.: Exhaled nitric oxide is not elevated in the inflammatory airways diseases of cystic fibrosis and bronchiectasis. *Eur Respir J* 1998, 12: 1290-1294.
16. Hogman M., Holmkvist T., Wegener T. i wsp.: Extended NO analysis applied to patients with COPD, allergic asthma and allergic rhinitis. *Respiratory Medicine* 2002; 96: 24-30
17. Jones KL, Bryan TY, Jinkins PA. i wsp.: Superoxide released from neutrophils causes a reduction in nitric oxide gas. *Am J Physiol.* 1998; 275: L1120-L1126.
18. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM I wsp.: Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 542-548.
19. Kharitonov S.A., Alving K., Barnes P.J.: Exhaled and nasal nitric oxide measurements – recommendation of ERS Task Force *Eur Respir J* 1997, 10, 1683-93
20. Kharitonov S.A., Barnes P.J.: Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1693-1722.
21. Kharitonov S.A., Wells A.V., O'Connor B.J.: Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1889-1893.

22. Maziak W., Loukides S., Culpit S. i wsp.: Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 998-1002
23. Montuschi P., Kharitonov S.A. Barnes P.J. Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. *Chest* 2001; 120: 496-501.
24. Recommendation for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104-2117.
25. Robbins R.A., Floreani A.A., vonEssen S.G. i wsp.: Measurement of exhaled nitric oxide by three different techniques. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1631-1635.
26. Rutgers S.R. van der Mark W., Coers W. i wsp.: Markers of nitric oxide metabolism in sputum and exhaled air are not increased in COPD. *Thorax* 1999; 54:576-580.
27. Silkoff P.E., Wakita S., Chatkin J. i wsp.: Exhaled nitric oxide after beta2agonist inhalation and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 940-944.
28. Tsang K.W., Leung R., Fung P i wsp.: Exhaled and sputum nitric oxide in bronchiectasis-Correlation with clinical parameters. *Chest* 2002;121(1): 88-94.
29. Webb W.R., Muller W.L., Naidich D.P.: High-Resolution CT of the lung-Second Edition. Lippincott-Raven Publishers 1996; 241-254.

Wpłynęła: 28.08.2003 r.

Adres: Klinika Ftizjopneumonologii, 41-803 Zabrze, ul. ks.Koziołka 1