

FeNO diagnostinė vertė sergant sunkia astma

DIAGNOSTIC VALUE OF FeNO IN SEVERE ASTHMA

VIRGINIJA ŠILEIKIENĖ

VU MF Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Heterogeninė astmos prigimtis ir variabilumas gana dažnai sukelia diagnostinių sunkumų. Astmos diagnostika buvo paremta klinikiniais simptomais, tačiau jie nėra specifiški ir, remiantis vien jais, galima tiek astmos hiperdiagnostika, tiek nepakankama diagnostika. Daug tikėtasi iš azoto oksido iškvėpiamame ore (FeNO) tyrimo. Nors FeNO yra intensyviai tiriamas ir rekomenduojamas naudoti įvairių draugijų astmos diagnostikos ir gydymo gairėse, tačiau išlieka prieštarai vertinamas. Pastaraisiais metais paskelbtos skirtingų autorių grupių sisteminės FeNO naudojimo sergantiesiems astma publikacijų apžvalgos klinikinėje praktikoje nerekomenduoja remtis FeNO tiriant suaugusį pacientą dėl astmos, vertinant gydymo poveikį arba ligos kontrolę [4–6]. Vis dėlto, prasidėjus biologinės terapijos erai, tikėtina, šis žymuo ras savo vietą klinikinėje praktikoje. Daugėjant sunkios astmos gydymo galimybių, FeNO gali būti naudingas, siekiant tiksliau nustatyti sunkios astmos fenotipą ir parenkant tinkamiausią taikinių terapiją.

Reikšminiai žodžiai: sunki astma, FeNO, biologinė terapija.

Summary. The heterogeneous nature and variability of asthma quite often cause diagnostic difficulties. The diagnosis of asthma historically centers on clinical symptoms, however, many other diseases have similar symptoms, leading to both the under- and overdiagnosis of asthma. Much was expected from the nitric oxide in the exhaled air (FeNO). Although FeNO is intensively studied and recommended for use in asthma diagnosis and treatment guidelines of various societies, it remains controversial. The systematic reviews of the use of FeNO in asthma patients, published in recent years by different groups of authors, do not recommend relying on FeNO in clinical practice for asthma diagnostics, assessing the effect of treatment or disease control. However, with the onset of the era of biological therapy, it is likely that this biomarker will find its niche in clinical practice. As treatment options for severe asthma increase, FeNO can be useful for more accurately identifying the phenotype of severe asthma and selecting the most appropriate target therapy.

Keywords: severe asthma, FeNO, biologics.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1153>

ĮVADAS

Astma yra lėtinė liga, kuriai būdingas kvėpavimo takų uždegimas, padidėjęs jų jaudrumas ir remodeliacija. Heterogeninė astmos prigimtis ir variabilumas gana dažnai sukelia diagnostinių sunkumų. Astmos diagnostika buvo paremta klinikiniais simptomais, tačiau jie nėra specifiški ir, remiantis vien jais, galima tiek astmos hiperdiagnostika, tiek nepakankama diagnostika [1, 2]. Spirometrijos tyrimo duomenys taip pat gana dažnai gali būti normalūs, ypač jei liga yra lengva arba nepaūmėjusi. Todėl ieškota objektyvaus, neinvazinio, lengvai atliekamo, nebrangaus tyrimo metodo. Tirta daug žymenų ir metodų: savaimė iškosėtų arba indukuotų skreplių tyrimas, kraujo eozinofilų skaičius, kraujo imunoglobulino E, perios-tino kiekis, bronchų reaktyvumo žymenys ir daugelis kitų [3]. Daug tikėtasi iš azoto oksido iškvėpiamame ore (FeNO) tyrimo. Nuo 1991 m. buvo atlikta daug tyrimų, kurių rezultatai teikė vilties, kad FeNO bus svarbus astmos diagnostikos, eozinofilinio uždegimo ir

gydymo įkvėpiamaisiais gliukokortikoidais veiksmingumo predikcinis žymuo. Tačiau pastaraisiais metais paskelbtos skirtingų autorių grupių sisteminės FeNO naudojimo sergantiesiems astma publikacijų apžvalgos klinikinėje praktikoje nerekomenduoja remtis FeNO tiriant suaugusį pacientą dėl astmos, vertinant gydymo poveikį arba ligos kontrolę [4–6]. Nors FeNO yra intensyviai tiriamas ir rekomenduojamas naudoti įvairių draugijų astmos diagnostikos ir gydymo gairėse [7–9], tačiau išlieka vertinamas prieštarai. Vis dėlto, prasidėjus biologinės terapijos erai, tikėtina, šis rodiklis ras savo nišą klinikinėje praktikoje. Daugėjant sunkios astmos gydymo galimybių, FeNO gali būti naudingas tiksliau nustatant sunkios astmos fenotipą ir parenkant tinkamiausią taikinių terapiją.

FeNO BIOLOGIJA

Azoto oksidas (NO) yra dujinė molekulė, aptinkama žmogaus kvėpavimo ir širdies ir kraujagyslių sistemos organuose [10]. NO yra 2 tipo uždegimo moduliato-

Pulmonologija ir alergologija

rius. Jo padidėjusi koncentracija dažnai nustatoma sergantiesiems astma, todėl FeNO laikomas netiesioginiu kvėpavimo takų uždegimo žymeniu [11]. NO dalyvauja daugelyje plaučiuose vykstančių fiziologinių ir pataloginių procesų: vazodilatacijoje, neurotransmisijoje, uždegimo procese, pasižymi antimikrobinu ir citotoksiniu poveikiu. Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad NO poveikis plaučiuose gali būti skirtingas, netgi priešingas – gali skatinti arba slopinti bronchų reaktyvumą [12]. NO išsiskiria biocheminės reakcijos metu, kai, veikiant azoto oksido sintazėms (NOS), iš L-arginino sintezuojamas L-citrulinas. Žinomi trys NO sintazių izofermentai: indukuojama azoto oksido sintazė (iNOS), konstitucinė azoto oksido sintazė (cNOS) ir neuroninė azoto oksido sintazė (nNOS). NO, kuris svarbus kvėpavimo takų reaktyvumui ir uždegimui, sintezuojamas reakcijose, kuriose dalyvauja iNOS izofermentas.

Tiek FeNO, tiek eozinofilų padidėjimą, sergant astma, lemia ta pati 2 tipo uždegimo kaskada, tačiau jų reguliacija ir sintezė vyksta skirtingais keliais: eozinofilų per interleukiną (IL) 5, FeNO per IL-13 ir IL-4 [13, 14]. Todėl kai kuriems sergantiesiems astma gali būti padidėjęs ir FeNO, ir eozinofilų skaičius, kitiems – tik FeNO arba tik eozinofilų skaičius. Nustatyta, kad didžiausia astmos paūmėjimų rizika pasireiškia tiems pacientams, kurių eozinofilų skaičius ir FeNO yra padidėję [15].

FeNO REIKŠMĖ PERSONALIZUOTAM SUNKIOS ASTMOS GYDYMUI BIOLOGINE TERAPIJA

Pastaraisiais dešimtmečiais astmos gydymas ir kontrolė labai pagerėjo, tačiau maždaug 5–10 proc. pacientų astma išlieka sunki ir nekontroliuojama, netgi ir tinkamai gydant didžiausiomis galimomis vaistų dozėmis. Tokiai astmai gydyti vartojami monokloniniai antikūnai, kurie visi veikia 2 tipo astmos patogenetinį kelią, t. y. slopina IgE (omalizumabas), IL-5 (mepolizumabas), IL-5 receptorių (benralizumabas), IL-4 (dupilumabas), IL-13 (lebrikizumabas), užkrūčio liaukos stromos limfopoetiną (tezepelumabas) ir kt.

Terapija, nukreipta prieš IL-5, mažina eozinofilų skaičių kraujyje, bet neveikia FeNO kiekio [16], o IL-13 blokavimas mažina FeNO, neveikdamas eozinofilų skaičiaus [17]. Vadinasi FeNO gali rodyti 2 tipo uždegimo aspektus, tiesiogiai nesusijusius su eozinofilais. Pacientų grupės, kuriai padidėję ir eozinofilai, ir FeNO identifikavimas gali padėti atrinkti tinkamus pacientus labiau personalizuotai biologinei terapijai, t. y. nukreiptai į IL-4 ir IL-13 grandį.

2021 m. publikuotas Italijos astma sergančiųjų tyrimas, kuriame išanalizuoti visi šalies astma sergančiųjų pacientų duomenys. Nustatyta, kad sunkios nekontroliuojamos astmos kriterijus atitinkančių pacientų grupėje 80 proc. buvo tinkami biologinei terapijai

dupilumabu. Iš jų 89,3 proc. buvo padidėjęs eozinofilų skaičius kraujyje, 51,9 proc. padidėjęs ir eozinofilų, ir FeNO kiekis, o 10,7 proc. buvo padidėjęs tik FeNO. Būtent šis pacientų fenotipas ir būtų tinkamiausias gydymui dupilumabu [18]. Šio tyrimo autoriai teigia, kad yra loginis pagrindas tirti biožymenis (eozinofilų skaičių, FeNO ir IgE), tiek diagnozuojant sunkią astmą, tiek stebint jos gydymo veiksmingumą, nes jie yra prieinami, nesudėtingai atliekami, nebrangūs ir padeda tiksliau išsiaiškinti paciento astmos fenotipą bei parinkti tinkamiausią individualizuotą gydymą.

Nustatyta, kad, sergant nekontroliuojama vidutinio sunkumo ir sunkia astma, aukštesnė FeNO koncentracija susijusi su didesne paūmėjimų rizika, ypač jei kartu nustatytas ir padidėjęs eozinofilų skaičius, o anamnezėje buvo paūmėjimų. Galima teigti, kad FeNO gali būti naudojamas kaip paūmėjimų prognostinis žymuo [19].

2023 m. paskelbtas Pavord vadovaujamos tyrėjų grupės darbas, kuriame tirtas FeNO kaip potencialus predikcinis gydymo dupilumabu veiksmingumo žymuo [20]. Ištyrus placebo gydytus pacientus, nustatyta, kad aukštesnis bazinis FeNO buvo susijęs su didesniu metiniu paūmėjimų skaičiumi. Pacientams, gydytiems dupilumabu, didesnis kvėpavimo funkcijos rodiklių (forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę) pagerėjimas buvo susijęs su aukštesne bazine FeNO verte. Geriausias gydymo dupilumabu rezultatas nustatytas tiriamųjų grupėje, kurios eozinofilų skaičius buvo ≥ 300 ląstelių mikrolitre, o FeNO buvo ≥ 50 ppb (paūmėjimų, palyginus su placebo grupe, sumažėjo 81 proc.).

IŠVADOS

FeNO gali būti nepriklausomas prognostinis ir predikcinis sunkios astmos žymuo. Daugėjant sunkios astmos gydymo galimybių, FeNO gali būti naudingas, siekiant tiksliau nustatyti sunkios astmos fenotipą ir parenkant tinkamiausią taikinių terapiją.

LITERATŪRA

1. Kavanagh J, Jackson DJ, Kent BD. Over- and under-diagnosis in asthma. *Breathe* (Sheff). 2019;15(1):e20-7.
2. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemière C, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA*. 2017;317(3):269-79.
3. Kim H, Ellis AK, Fischer D, Noseworthy M, Olivenstein R, Chapman KR, et al. Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13:48.
4. Essat M, Harnan S, Gomersall T, Tappenden P, Wong R, Pavord I, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. *Eur Respir J*. 2016;47(3):751-68.
5. Lehtimäki L, Csonka P, Mäkinen E, Isojärvi J, Hovi SL, Ahovuo-Saloranta A. Predictive value of exhaled nitric oxide in the management of asthma: a systematic review. *Eur Respir J*. 2016;48(3):706-14.
6. Harnan SE, Essat M, Gomersall T, Tappenden P, Pavord I, Everard M, et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in adults: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(3):410-29.
7. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW,

- Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-15.
8. **Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management.** London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017.
 9. **Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al.** European Respiratory Society Guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *Eur Respir J.* 2022;2101585.
 10. **Palmer RM, Ashton DS, Moncada S.** Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature.* 1988;333(6174):664-6.
 11. **Barnes PJ, Kharitonov SA.** Exhaled nitric oxide: a new lung function test. *Thorax.* 1996;51(3):233-7.
 12. **Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G.** Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev.* 2004;84(3):731-65.
 13. **Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al.** Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(2):161-75.
 14. **Loewenthal L, Menzies-Gow A.** FeNO in Asthma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022;43(5):635-45.
 15. **Price DB, Bosnic-Anticevich S, Pavord ID, Roche N, Halpin DMG, Bjermer L, et al.** Association of elevated fractional exhaled nitric oxide concentration and blood eosinophil count with severe asthma exacerbations. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:41.
 16. **Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al.** Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(10):973-84.
 17. **Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al.** Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1088-98.
 18. **Canonica GW, Blasi F, Crimi N, Paggiaro P, Papi A, Fanelli F, et al.** Defining type 2 asthma and patients eligible for dupilumab in Italy: a biomarker-based analysis. *Clin Mol Allergy.* 2021;19(1):5.
 19. **Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, FitzGerald JM, Rice MS, Daizadeh N, et al.** Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. *Lancet Respir Med.* 2021;9(10):1165-73.
 20. **Pavord ID, Deniz Y, Corren J, Casale TB, FitzGerald JM, Izuhara K, et al.** Baseline FeNO independently predicts the dupilumab response in patients with moderate-to-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(4):1213-20.e2.