

malonyldialdehyd aj.) detekovaných a kvantifikovaných v tzv. kondenzátu vydechovaného vzduchu. Ty jsou však stále jen předmětem výzkumu, a to nejen medicínského, ale i potravinářského a vojenského. Zkoumání exhalovaných biomarkerů dnes představuje velké interdisciplinární pole. Přes nespornou výhodu neinvazivního charakteru těchto biomarkerů však brání jejich zavedení do praxe chybějící standardizace. Fenotypizace astmatu rozlišuje stále astma eozinofilní (alergické a nealergické) a noneozinofilní. V rámci endotypizace se u astmatu nyní užívá označení slizniční zánět typu T2-low a T2-high. Th2 lymfocyty produkují interleukin IL-4, IL-5 a IL-13 a ty vedou k aktivaci B-lymfocytů (plazmocytů) tvořících IgE (imunoglobulin izotypu E), žírných buněk a bazofilů a eozinofilních granulocytů. Podle buněk regulujících eozinofilní astma se rozděluje skupina T2-high ještě na dvě podskupiny: první je zánět řízený pomocnými Th2 lymfocyty (zpravidla alergický, eozinofilní) a druhá je „ILC2-high“ řízený dominantně přirozenými lymfoidními buňkami ILC2 (innate lymphoid cells) (zpravidla nealergické, eozinofilní). Tyto ILC2 jsou aktivovány převážně epiteliálními cytokiny IL-25 a IL-33 a TSLP (thymickým stromálním lymfopoetinem). Obě tyto cesty T2-high se navzájem prolínají a vedou ke zvýšené infiltraci eozinofilů v dýchacích cestách.

Tzv. astma T2-low je spojeno se slizniční neutrofilii DC či pauci-granulocytárním profilem a často fixovanou obstrukcí. U neutrofilního zánětu mezi klíčové mediátory patří IL-8, IL-17 a IL-23. Tento typ astmatu na rozdíl od T2-high nereaguje na léčbu KS (kortikosteroidy). Zánět typu T2 reflektují z biomarkerů FENO a eozinofily sputa či AEC, pro noneozinofilní zánět není odpovídající biomarker zatím k dispozici.

Vydechovaný oxid dusnatý

Vyšetření frakčně exhalovaného oxidu dusnatého (FENO) je v současné době nepochybně významným pomocníkem v detekci a kvantifikaci slizničního eozinofilního zánětu dolních dýchacích cestách (DC) a má diagnostický význam jako doprovodný ukazatel bronchiálního astmatu a je užitečný v diferenciální diagnóze respiračních chorob. Po bezmála 15 letech zkušeností s měřením FENO jako užitečné neinvazivní a rychlé diagnostické metody užívané alergology a pneumology jako POCT (point of care testing) díky malému přenosnému přístroji s okamžitou dostupností bez závislosti na laboratoři máme k dispozici i řadu recentních přehledových textů světových periodik, které detailně popisují metodu i její souvislosti (2, 3). Využití FENO má za sebou již bohatou historii se všemi fázemi vývoje postojů k nové metodě uvedené nově na trh od nekritického nadšení, přes zklamání z nadměrného očekávání i relativní vyvážení v přístupu dnes, které je samozřejmě dané nárůstem údajů z klinických studií a vlastních již značných zkušeností s měřením tohoto biomarkeru u různých stavů. Oxid dusnatý (NO)

v orálně vydechovaném vzduchu pochází hlavně z respiračního epitelu. Plyn NO je produkován indukovatelnou (zánětotočnou) NO-syntázou (iNOS), která je regulována transkripčním faktorem STAT-1, pod vlivem homeostatického interferonu gama. U pacientů s astmatem je exprese iNOS zvýšena interleukinem IL-4 a IL-13 prostřednictvím aktivace STAT-6 v bronchiálním epitelu. Vydechovaný NO tedy primárně signalizuje lokální T-pomocnými buňkami typu 2 řízený zánět v bronchiální sliznici. S těmito charakteristikami je vydechovaný NO vhodným markerem pro predikci odpovědi na inhalační KS a pro sledování protizánětlivého účinku. Metodika měření vydechovaného NO byla standardizována na základě mezinárodního konsenzu (4, 5). Současně doporučované mezní hodnoty jsou uvedeny v přehledné tabulce 1. Relativizujícími faktory hodnot FENO jsou kromě jiných asi nejvýznamnější věk a výška, kouření, expozice alergenu u senzibilizovaných jedinců a samozřejmě terapie KS. Stále konsenzus ATS z r 2011 zohledňuje tyto četné faktory v doporučení používat spíše mezní body (zvláště pro děti a dospělé) než stanovení referenčních rozsahů (Tab. 1). To nové, co v poslední době ještě více oživilo zájem o FENO, je nebyvalý vzestup nabídky biologické léčby, včetně té zaměřené na těžké astma, která však potřebuje objektivizovat a kvantifikovat zánět v dolních DC. Ten je ovšem u astmatu značně heterogenní. Úspěšnost léčby je přitom dosti závislá na imunofenotypizaci slizničního zánětu, k čemuž FENO významně přispívá, nikoli však exkluzivně. Poslední poznatky doporučují používat ho v kombinaci s ostatními metodami v zájmu vyšší výpovědní hodnoty, tedy v klinickém kontextu (ACQ-asthma control questionnaire) a s AEC. Zájemce o hlubší ponor do dané problematiky nezbyvá pro omezený publikační prostor odkázat na články z recentních světových periodik (6, 7).

Další biomarkery u astmatu

Dle recentních doporučení využívat FENO v kombinaci s ostatními metodami je nezbytné alespoň krátce zmínit ostatní v praxi užívané biomarkery astmatu. Stanovení AEC je levné, snadno měřitelné a re-produkovatelné a do jisté míry koreluje s počtem eozinofilů ve sputu. Zvýšení AEC je spojeno se závažností astmatu i zvýšeným rizikem astmatických exacerbací. Rozpětí AEC $\geq 300\text{--}400/\mu\text{l}$ ($\geq 0,3\text{--}0,4 \times 10^9/\text{l}$) se obvykle používá jako mezní hodnota pro identifikaci zvýšeného počtu těchto buněk. Léčba systémovými KS snižuje AEC. Tento počet se může v průběhu času měnit, což vyžaduje opakovaná vyšetření. Navíc počet eozinofilů v rozmezí od 150 do 400 buněk/ μl může také predikovat odpověď na biologickou léčbu cílenou na dráhu IL-5 (mepolizumab, reslizumaba benralizumab). Kromě AEC je v praxi dostupné jako biomarker astmatu celkové IgE. Protože terapeutická účinnost omalizumabu je srovnatelná u pacientů s výchozími hodnotami IgE mezi 30 a 700 U/ml,

Tab. 1. Tabulka mezních hodnot FENO dle různých směrnic

Mezní hodnoty FENO podle různých doporučení		
	Dospělí	Děti
ATS (2011) (Americká hrudní společnost)	Vysoká: > 50 ppb Střední: 25–50 ppb Nízká: < 25 ppb	Vysoká: > 35 ppb Střední: 20–35 ppb Nízká: < 20 ppb
NICE (2017) (National Institute for Health and Care Excellence UK)	> 40 ppb	> 35 ppb