



А. А. Вертегел

## Состояние костной ткани у детей с бронхиальной астмой, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, костная система, глюкокортикостероиды.

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов в дозах выше средней терапевтической для терапии бронхиальной астмы у детей в возрасте 4–10 лет не сопровождалось негативными изменениями ни параметров кальций-фосфорного обмена и метаболического обеспечения остеогенеза, ни морфологическими изменениями структуры костной ткани.

### Стан кісткової тканини у дітей, хворих на бронхіальну астму, які отримували інгаляційні глюкокортикостероїди

А. О. Вертегел

Застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів у дозах вище за середню терапевтичну для терапії бронхіальної астми у дітей віком 4–10 років не супроводжувалось негативними змінами ні параметрів кальцій-фосфорного обміну і метаболічного забезпечення остеогенезу, ні морфологічними змінами структури кісткової тканини.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, кісткова система, глюкокортикостероїди.

### The bone status in children with bronchial asthma obtaining inhaled corticosteroids

A. A. Vertegel

The use of inhaled corticosteroids at doses higher than the average for the therapeutic treatment of bronchial asthma in children aged 4-10 years was not accompanied as by any adverse changes parameters of calcium-phosphorus metabolism and metabolic processes of bone formation and no morphological changes in bone structure.

**Key words:** children, asthma, bone system, glucocorticosteroids.

Современная стратегия лечения бронхиальной астмы (БА) у детей предполагает использование в качестве средств первой линии терапии (в том числе поддерживающей) ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов (ИГКС) [7,8], что потенциально может влиять на состояние остеогенеза у пациентов. И если остеотоксическое действие системной глюкокортикоидной терапии давно известно, то в отношении использования ИГКС этот негативный эффект остается спорным и недостаточно выясненным. В частности, в нормативных документах GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2011) указано, что высокие дозы ИГКС ассоциированы с риском снижения роста у детей [7].

В ходе клинических исследований установлено, что у 42% детей с БА имеют место нарушения структурно-функционального состояния костной ткани, ассоциированные с длительным течением заболевания и продолжительным приемом ИГКС [3]. В другой работе снижение минеральной плотности кости (МПК) обнаружено у 30,7% детей с БА [1].

Нельзя исключить, что на состояние остеогенеза пациентов с БА влияет проводимая терапия. Наиболее часто обсуждаемой проблемой в этом аспекте является безопасность использования ИГКС для состояния скелета детей с БА, и однозначный ответ на этот вопрос пока не получен.

По данным специализированной литературы, ИГКС в высоких дозах при БА у детей могут уменьшать рост пациентов [10], однако пока не достаточно данных о

влиянии ИГКС в стандартных дозах, принимаемых на протяжении 1–2 лет на МПК, рост и частоту переломов у детей [5]. По мнению Н.В. Kelly et al. (2012), использование ИГКС у детей в препубертатном возрасте сопровождается уменьшением параметров роста во взрослом возрасте [11].

Высокие дозы ИГКС могут быть фактором повышенного риска переломов, при этом риск значительно увеличивается при длительном применении данных препаратов [15].

По данным Н.В. Kelly et al. (2008), ИГКС потенциально имеют возможность уменьшать прирост МПК [12], но этот негативный эффект минимален [9].

В других исследованиях влияние ИГКС на рост и скелет не установлено [13]. Galván Fernández C. et al. (2007) изучили влияние ИГКС на остеогенез у детей с БА и не обнаружили разницу в МПК и показателях маркеров костного метаболизма у пациентов, которые получали ИГКС постоянно (6 месяцев) или эпизодически при обострении [6]. Последние исследования подтверждают, что пользу от ИГКС превосходят потенциальные неблагоприятные результаты и риски, связанные с неконтролируемой астмой [4]. Таким образом, отсутствие единой точки зрения о влиянии ИГКС на процессы остеогенеза у детей с БА обуславливают необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

### Цель работы

Исследование состояния костной ткани у детей с БА, получавших и не получавших ИГКС для терапии основного заболевания.

### Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находились 60 детей с БА в возрасте от 4 до 10 лет. Для оценки влияния ИГКС на состояние костной системы у детей с БА проведен анализ данных, полученных при исследовании состояния костной ткани у пациентов, получавших ИГКС в дозах выше средней рекомендуемой, на протяжении как минимум 6 месяцев. Эквивалентными суточными дозами для разных препаратов ИГКС определены: для бекламезона дипропионата, будесонида – 200–400 мкг/сутки, флутиказона – 200–500 мкг/сутки [2]. На основании этого критерия пациенты с БА разделены на две группы: 1 – дети с БА, получавшие ИГКС (19 детей), 2 – дети с БА, не получавшие ИГКС (41 ребенок).

Для точного измерения состояния МПК по показаниям, согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии у детей (2007) [14], проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (Dual-Energy X-ray Absorptiometry – DXA) на аппарате Lunar Prodigy Primo DXA System (analysis version: 11.40) производства General Electric Healthcare (США). При исследовании МПК измерения выполнены в таких регионах: поясничный отдел позвоночника (L1-L4) и шейка бедра (суммарно или по регионам). Лучевая нагрузка при 1 исследовании DXA – 0,02–0,03 мЗв (суммарно). По данным DXA в расчет принимали только Z-критерий как разность между измеренной плотностью костной ткани и среднепопуляционной нормой для того же пола и возраста. Уровень Z-критерия в диапазоне  $\leq -2,0$  расценивали как «возрастное снижение МПК», более  $-2,0$  – как «МПК в пределах возрастной нормы» [14].

Определение в сыворотке крови общего кальция проводили по Мойжису и Заку («Кальций» АО «Реагент») с поправкой на уровень альбумина плазмы. Уровень фосфора в сыворотке крови определяли по восстановлению фосфорно-молибденовой кислоты («Фосфор» АО «Реагент»). Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли путем фотометрии расщепленного фенилфосфата до фенола. Витамин Д3 (25(ОН)Д3), остео-

кальцин и паратгормон определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа «ECLIA» на анализаторе Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта полученные результаты обрабатывали непараметрическим угловым критерием Фишера  $\phi$ . Все исследования выполнены в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинской Декларацией (2008) и Качественной Клинической Практикой (GCP).

### Результаты и их обсуждение

Сравнительные данные относительно количества детей с отклонениями уровня биохимических маркеров костного метаболизма среди пациентов с БА, получавших или не получавших ИГКС, представлены в *таблице 1*.

Представленные в *таблице 1* показатели указывают на отсутствие статистически значимых данных об изменении большинства показателей костного метаболизма (кроме активности ЩФ) у детей с БА в зависимости от использования средних доз ИГКС. Большее количество детей 1 группы, имеющих повышенный уровень активности ЩФ, косвенно может указывать на усиление костной резорбции и является фактором, определяющим необходимость мониторинга данного показателя у пациентов с БА, получающих ИГКС, для выяснения его диагностической сути в каждом конкретном клиническом случае.

Таким образом, анализ результатов исследования биохимических показателей, характеризующих процессы костного метаболизма у детей с БА, продемонстрировал, что использование ИГКС в средних рекомендуемых дозах на протяжении как минимум 6 месяцев не сопровождается нарушением кальций-фосфорного обмена и метаболизма формирования костной ткани. Статистически значимые отклонения исследуемых параметров характеризуют общее негативное влияние БА на минеральное обеспечение остеогенеза.

Таблица 1

**Количество детей с отклонениями уровня биохимических маркеров костного метаболизма среди пациентов с БА, получавших или не получавших ИГКС**

Показатель	Дети с БА, получавшие ИГКС, n=19		Дети с БА, не получавшие ИГКС, n=41	
	с показателем выше нормы	с показателем ниже нормы	с показателем выше нормы	с показателем ниже нормы
Общий кальций	0	6 (31,6%)	1	10 (24,4%)
Фосфор	0	2 (10,5%)	0	2 (4,9%)
Активность щелочной фосфатазы	10 (52,6 %)*	0	10 (24,4%)	0
Остеокальцин	17 (89,5 %)	0	38 (92,7%)	0
Паратгормон	3 (15,8 %)	0	4 (9,8%)	0
Продукты деградации коллагена 1 типа	6 (31,6 %)	0	10 (24,4%)	0
25(ОН)Д3	0	14 (73,7%)	0	28 (68,3%)

Примечание: \* –  $P < 0,05$  от показателей между группами.

Таблица 2  
Показатели костной денситометрии методом DXA у детей в возрасте 6 лет и старше (n=47), получавших и не получавших ИГКС

Показатель	Дети с БА, получавшие ИГКС, n=15	Дети с БА, не получавшие ИГКС, n=32
Количество детей со снижением МПК позвоночника в L1 (Z-критерий < -2,0 SD)	5 (33,3 %)	10 (31,3 %)
Количество детей со снижением МПК позвоночника в L2 (Z-критерий < -2,0 SD)	5 (33,3 %)	11 (34,4 %)
Количество детей со снижением МПК позвоночника в L3 (Z-критерий < -2,0 SD)	4 (26,7 %)	11 (34,4 %)
Количество детей со снижением МПК позвоночника в L4 (Z-критерий < -2,0 SD)	7 (46,7 %)	14 (43,7 %)
Количество детей со снижением МПК шейки левого бедра (Z-критерий < -2,0 SD)	6 (40,0 %)	11 (34,4 %)
Количество детей со снижением МПК шейки правого бедра (Z-критерий < -2,0 SD)	4 (26,7 %)	12 (37,5 %)
Среднее количество участков сниженной МПК на 1 ребенка	2,1	2,2

Примечание: \* – P<0,05 от показателей между группами.

### Список литературы

1. Почкайло А.С. Минеральный обмен, гормональный гомеостаз и костный метаболизм в зависимости от состояния костной плотности у детей с хронической аллергической патологией / А.С. Почкайло, В.Ф. Жерносек // Медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 75–78.
2. Уманец Т.Р. Сучасні принципи базисної терапії бронхіальної астми у дітей / Т.Р. Уманец // Астма та алергія. – 2011. – №3. – С. 32–36.
3. Морозова К.М. Характеристика структурно-функціональних властивостей кісткової тканини в дітей, хворих на бронхіальну астму і корекція виявлених порушень на різних етапах реабілітації: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / К.М. Морозова; Крим. держ. мед. ун-т ім. С.І. Георгієвського. – Сімферополь, 2008. – 21 с.
4. Allen D.B. Inhaled steroids for children: effects on growth, bone, and adrenal function / D.B. Allen // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2005. – Vol. 34 (3). – P. 555–564.
5. Bartkowiak-Emeryk M. Effectiveness and safety of fluticasone propionate in therapy of children suffering from asthma. Part II. Safety aspects of therapy with fluticasone propionate in asthmatic children / M. Bartkowiak-Emeryk, A. Breborowicz, A. Emeryk et al. // Pol. Merkur. Lekarski. – 2004. – Vol. 17, Suppl 2. – P. 11–15.
6. Galván Fernández C. Inhaled corticosteroid therapy and bone metabolism in asthmatic children / Galván Fernández C., Oliva Hernández C., Suárez López de Vergara R.S., Rodríguez Hernández P. J., Allende Riera A., García-Nieto V., Aguirre-Jaime A. // An. Pediatr. (Barc). – 2007. – Vol. 66 (5). – P. 468–474.
7. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, December 2011. – 124 p. – Режим доступа: [http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA\\_Report\\_2011.pdf](http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2011.pdf)
8. Global Strategy For The Diagnosis And Management Asthma In Children 5 Years And Younger, GINA, May 2009. – 28 p. – Режим доступа: [http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA\\_Under5\\_2009\\_CorxAug11.pdf](http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Under5_2009_CorxAug11.pdf)
9. Greenberg S.B. Spine bone densitometry in asthmatic children treated with high dose corticosteroids: correcting for racial discrepancies / S.B. Greenberg, P.M. Simpson, S.M. Jones et al. // J. Ark. Med. Soc. – 2006. – Vol. 102 (7). – P. 200–202.
10. Karkoulias K. Aseptic femoral head necrosis in a patient receiving long term courses of inhaled and intranasal corticosteroids / Karkoulias K., Charokopos N., Kaparianos A. et al. // Tuberk. Toraks. – 2007. – Vol. 55 (2). – P. 182–185.
11. Kelly H.W. Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height / H.W. Kelly, A.L. Sternberg, R. Lescher et al. // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 904–912.
12. Kelly H.W. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study / H.W. Kelly, M.L. Van Natta, R.A. Covar et al. // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122 (1). – P. e53–61.
13. Pedersen S.E. No risk of development of osteoporosis or inhibition of growth in children with asthma treated with inhaled corticosteroids / S.E. Pedersen, H. Bisgaard, P.O. Schitz // Ugeskr. Laeger. – 2005. – Vol. 167 (23). – P. 2502–2503.
14. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) 2007. Official Pediatric Positions Report – Режим доступа: [www.ISCD.org](http://www.ISCD.org).
15. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) and the International Osteoporosis Foundation (IOF) convened the FRAX® Position Development Conference (PDC) in Bucharest, Romania, on November 14, 2010.

### Сведения об авторе:

Вертегел А.А., к. мед. н., ассистент каф. педиатрии ГУ «ЗМАПО МЗ Украины».

Надійшла в редакцію 13.09.2013 р.