

## Оригинальное исследование

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗНЫХ ДОЗ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ И НАРУШЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ****Е. П. Ортеменка  , Т. В. Краснова**

Буковинский государственный медицинский университет  
Украина, 58000 г. Черновцы, Театральная площадь, 2

✉ Ортеменка Евгения Павловна – yevheniaart@yandex.ua

**Введение.** Данные относительно влияния ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) на физическое развитие детей остаются противоречивыми.

Цель исследования. Целью работы была оценка дозозависимого влияния ИГКС на антропометрические показатели детей, страдающих бронхиальной астмой (БА).

**Пациенты и методы.** Проведена центильным методом оценка физического развития 50 детей, страдающих БА. В I группу вошел 21 пациент, получавший низкие/средние дозы ИГКС, а во II группу – 29 больных, применявших средние/высокие дозы ИГКС для контроля БА.

**Результаты.** Нормальный относительно возраста рост (10-90 перцентилей) отмечался у большинства пациентов I (76,9% случаев) и II (72,4% лиц) групп ( $p>0,05$ ), несмотря на длительное применение ими ИГКС. В среднем индекс массы тела (ИМТ) находился в пределах абсолютной нормы:  $19,2\pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup> в I группе и  $21,3\pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup> во II группе ( $p<0,05$ ). Избыточная масса тела (ИМТ $>25$  кг/м<sup>2</sup>) регистрировалась у 13,8% пациентов II группы и у 4,8% детей I группы ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** Не выявлено негативного влияния длительного применения ИГКС, в т.ч. в высоких дозах, на рост и массу тела детей, страдающих БА. Также не найдено статистически значимых данных об ассоциации ожирения и низкорослости с пролонгированным применением средне-высоких или высоких доз ИГКС: относительный риск избыточной массы тела составил 1,4 (95% ДИ: 0,17-11,97), а относительный риск возникновения низкорослости (рост  $<10$  перцентилей) составил 1,3 (95% ДИ: 0,15-11,89).

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, ингаляционные глюкокортикостероиды, физическое развитие, индекс массы тела.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Ортеменка Е.П., Краснова Т.В. *Взаимосвязь пролонгированного использования разных доз ингаляционных глюкокортикостероидов и нарушения физического развития детей, страдающих бронхиальной астмой* // Juvenis scientia. 2021. Том 7. № 1. С. 17-23.

## Original article

## ASSOCIATION BETWEEN LONG-TERM USAGE OF DIFFERENT DOSAGES OF INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Ye. P. Ortemenka , T. V. Krasnova

Bukovinian State Medical University  
2 Teatralna Sq., 58000 Chernivtsi, Ukraine

✉ Ortemenka Yevheniya – yevheniaart@yandex.ua

**Introduction.** Data on the effect of inhaled glucocorticosteroids (IGCS) on the physical development of children remain controversial.

**Aim.** The aim of the study was to assess the dose-dependent effect of IGCS on the anthropometric parameters of children with bronchial asthma (BA).

**Patients and methods.** The centile method was used to assess the physical development of 50 children with BA. Group I included 21 patients who received low/medium doses of IGCS, and group II was composed of 29 patients who used medium/high doses of IGCS for BA control.

**Results.** Normal (10-90 percentiles) growth according to the age was observed in the majority of patients of the I (76.9% of cases) and II (72.4% of individuals) groups ( $p>0.05$ ), despite their long-term use of IGCS. On average, the body mass index (BMI) was within the absolute norm:  $19.2\pm 0.6$  kg/m<sup>2</sup> in the I group and  $21.3\pm 0.7$  kg/m<sup>2</sup> in the II group ( $p<0.05$ ). Overweight (BMI $>25$  kg/m<sup>2</sup>) was recorded in 13.8% of patients in the II group and in 4.8% of children in the I group ( $p>0.05$ ).

**Conclusion.** The negative impact of the long-term use of IGCS, even in high doses, on growth and body weight of the asthmatic children was not confirmed. Statistically significant associations of obesity and short stature with prolonged usage of medium-high or high doses of IGCS was not found: the relative risk of excessive body weight was 1.4 (95% CI: 0.17-11.97), while the relative risk of short stature was 1.3 (95% CI: 0.15-11.89).

**Keywords:** bronchial asthma, children, inhaled glucocorticosteroids, physical development, body mass index.

**Conflict of interest:** The authors have declared no conflict of interest.

**For citation:** Ortemenka YeP, Krasnova TV. *Association between long-term usage of different dosages of inhaled glucocorticosteroids and physical development of children with bronchial asthma.* Juvenis scientia. 2021;7(1):17-23.

Бронхиальная астма (БА) у детей является наиболее распространенной хронической патологией, которая, несмотря на научные достижения, объясняющие природу данного заболевания, не отличается тенденцией к уменьшению заболеваемости в большинстве стран мира [1]. Несмотря на внедрение в практику четких отечественных и международных стандартов и протоколов лечения БА, в 10-30% случаев наблюдается неэффективность базисной противорецидивной терапии, ведущим компонентом которой на данный момент остаются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [2, 3]. Резистентность к стандартной противовоспалительной терапии связывают, среди прочего, с недостаточной приверженностью пациентов к назначенному врачом лечению [4].

Бесспорно, наиболее влиятельным фактором неудовлетворительного комплаенса у больных БА является боязнь побочных эффектов ИГКС, к которым, среди прочих, можно отнести потенциальные риски развития эндокринно-обменных (синдром Иценко-Кушинга с присущим ему ожирением по гипофизарному типу) и мышечно-скелетных (стероидная миопатия, остеоопороз, угнетение зон роста в костях и задержка роста) нарушений [4, 5].

В целом, лонгитудинальные исследования свидетельствуют о том, что применение стандартных, средних доз ИГКС не имеет статистически значимого удаленного эффекта на рост пациентов, а их положительный эффект на контролируемость БА значительно превышает риски потенциальных побочных эффектов [5-7]. Так результаты длительного динамического наблюдения за группой пациентов школьного возраста (7-18 лет), больных неконтролируемой и частично контролируемой БА, которые ежедневно получали средние и высокие дозы ИГКС, приведены в работе Kostić G. и соавт. (2010). Ими показано, что после 12-месячного лечения ИГКС в группе обследованных детей не увеличился процент пациентов с избыточным весом/ожирением или с задержкой роста относи-

тельно их инициальных (до лечения) антропометрических данных [8].

Однако, в отдельных научных исследованиях показано, что длительное ежедневное применение высоких и очень высоких доз (более 500 мкг/сут по флутиказона пропионату) повышало риск развития системных побочных эффектов, а именно отмечалось незначительное влияние на рост и плотность костей (снижение определенных биохимических маркеров костной ткани). В то же время, среди детей в возрасте от 4 до 10 лет, которые ежедневно длительно получали флутиказона пропионат в дозе от 500 до 2000 мкг/сут, зарегистрирована минимальная частота нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в виде случаев недостаточности функции надпочечников, которые потенциально могли вызвать острый адреналовый криз [7, 9].

Обобщая приведенные выше данные, можно отметить их противоречивость: хотя в ретроспективных и лонгитудинальных исследованиях не было найдено статистически значимых подтверждений относительно негативного эффекта ИГКС на окончательный (во взрослом возрасте) рост больных БА относительно их здоровых сверстников, в некоторых исследованиях показано дозозависимое подавление роста и увеличение массы тела пациентов на фоне применения ИГКС коротким курсом или курсом средней продолжительности [6, 8, 10].

**Целью** нашей работы была ретроспективная оценка дозозависимого влияния ингаляционных глюкокортикостероидов на физическое развитие больных бронхиальной астмой детей и подростков.

**Пациенты и методы.** На базе пульмонологического отделения областной детской клинической больницы г. Черновцы обследовано 50 больных с персистирующей БА, длительно получавших базисную терапию ИГКС. Исследование проведено в течении 12 месяцев ретроспективно в параллельных клинических группах сравнения, сформированных по

принципу простой выборки, методом «случай-контроль», с соблюдением основных требований к нему.

В I группу вошел 21 пациент, получавший низкие/средние дозы ИГКС (до 400 мкг в сутки по флютиказона пропионату), а во II группу – 29 больных, которые применяли средне-высокие/высокие дозы ИГКС (от 400 до 1000 мкг в сутки) для контроля БА. Средний возраст обследованных пациентов составил  $13,8 \pm 0,5$  года. Среди общей когорты пациентов регистрировалось персистирующее течение заболевания, в частности БА средней степени тяжести диагностирована в 46% случаев, а тяжелая астма – у 54% больных ( $p > 0,05$ ). Гендерных особенностей в клинических группах не отмечалось (количество пациентов мужского пола в I и II группах сравнения составило, соответственно, 57,1% и 51,7%;  $p > 0,05$ ). Клинические группы не отличались по форме заболевания: атопическую бронхиальную астму регистрировали у 42,9% пациентов I группы и у 46,7% детей II группы ( $p > 0,05$ ), а смешанный генез заболевания – в 57,1% и 53,3% случаев в I и II группах, соответственно ( $p > 0,05$ ).

Среди пациентов групп сравнения зарегистрированы следующие сопутствующие аллергические заболевания: аллергический ринит у 95,2% детей I группы и у 93,3% больных II группы ( $p > 0,05$ ), а также атопический дерматит в 23,8% и 26,6% случаев в I и II группах, соответственно ( $p > 0,05$ ).

Критериями исключения из исследования были: наличие у пациентов других, кроме бронхиальной астмы, болезней легочной системы, а также наличие метаболических и эндокринных заболеваний.

Всем пациентам проводили антропометрическое обследование: измерение массы и роста с вычислением индекса массы тела (ИМТ). Оценку физического развития пациентов проводили центильным методом с учетом возраста пациентов (с использованием центильных таблиц «антропометрический показатель к возрасту»).

Полученные результаты исследования анализировали при помощи параметрических ( $p$ , по критерию Стьюдента) и непараметрических ( $p\phi$ , методом углового преобразования Фишера) методов вычисления. Оценку риска реализации события проводили с позиции клинической эпидемиологии и биологической статистики с вычислением относительного (ОР), атрибутивного (АР) рисков и соотношения шансов (СШ), с учетом их 95% доверительных интервалов (95% ДИ).

**Результаты.** Следует отметить, что дети, которым назначали низкие и средние дозы ИГКС, вероятно, были младше ( $12,7 \pm 0,7$  лет, мин. – 7 лет, макс. – 18 лет) относительно пациентов II группы, которые длительно получали средне-высокие или высокие дозы ИГКС ( $14,6 \pm 0,6$  лет, мин. – 6 лет, макс. – 18 лет) ( $p < 0,05$ ). Несмотря на то, что у всех обследованных пациентов в среднем отмечалось позднее начало БА, во II клинической группе астма дебютировала в дошкольном возрасте (средний возраст дебюта составил  $5,5 \pm 0,6$  года), а в I группе – в школьном возрасте (средний возраст дебюта астмы составлял  $7,1 \pm 0,7$  года;  $p\phi < 0,05$ ). Соответственно, у пациентов II группы наблюдения БА персистировала почти вдвое продолжительнее ( $9,2 \pm 0,8$  года) относительно I группы (средняя продолжительность астмы составила  $5,7 \pm 0,7$  года;  $p < 0,01$ ). При этом пациенты II группы наблюдения дольше ( $6,7 \pm 0,7$  года) получали средне-высокие или высокие дозы ИГКС относительно больных I группы, получавших низкие и средние дозы ИГКС (в среднем  $4,2 \pm 0,7$  года;  $p < 0,05$ ).

Вместе с тем следует отметить, что подавляющее большинство (79,3%) пациентов II клинической группы страдало тяжелой БА относительно I группы наблюдения, в которой только у каждого пятого больного (19,1%;  $p < 0,01$ ) регистрировали тяжелое персистирующее течение заболевания.

Таким образом, назначение средне-высоких или высоких доз ИГКС было ассоциировано с более ранним (в дошкольном возрасте)

Таблица 1

**Сравнительная оценка показателей физического развития пациентов, длительно получавших низкие/средние и средне-высокие/высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов**

Группа \ Показатель	Рост, процентиля M±m	Рост <10 процентиля, % P±m	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M±m	ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup> , % P±m
I	52,8±6,8	4,8±4,7	19,2±0,6	4,8±4,7
II	49,5±5,8	10,3±5,6	21,3±0,7	13,8±6,4
p	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05

дебютом БА и длительной персистенцией болезни, а также с тяжелым течением заболевания.

Учитывая вероятное дозозависимое влияние ИГКС на антропометрические показатели детей, интересной представлялась сравнительная оценка показателей физического развития больных БА детей на фоне длительного применения ими низких/средних и средне-высоких/высоких доз ИГКС. В таблице 1 приведены отдельные антропометрические показатели пациентов групп сравнения, длительно находившихся на терапии ИГКС в разных дозах. Анализ приведенных данных показал, что актуальный рост больных обеих групп (по среднему показателю роста в процентилях относительно возраста пациентов) на фоне длительного применения ИГКС отвечал средним нормативными показателям. Так, нормальный относительно возраста рост (10-90 процентиля) отмечался у большинства пациентов I (76,9% случаев) и II (72,4% лиц) групп сравнения (p>0,05).

При этом высокий (90-95 процентиля) и очень высокий (>95 процентиля) рост, несмотря на длительную терапию ИГКС, зарегистрирован с почти одинаковой частотой среди пациентов групп сравнения (19,1% лиц в I клинической группе и в 17,1% случаев во II группе; p>0,05). Несмотря на то, что низкорослость (рост относительно возраста <10 процентиля) вдвое чаще отмечалась у детей, длительно получавших средне-высокие или высокие дозы ИГКС (10,3% лиц) отно-

сительно I группы сравнения (4,8% случаев), это различие было статистически незначимым (p>0,05).

Анализ степени упитанности пациентов групп сравнения показал, что, несмотря на более высокий ИМТ во II клинической группе (21,3±0,7 кг/м<sup>2</sup> относительно 19,2±0,6 кг/м<sup>2</sup> в I группе; p<0,05), в среднем данный показатель соответствия массы пациентов к их росту находился в пределах абсолютной нормы (18,5-24,99 кг/м<sup>2</sup>). Причем показатель ИМТ в данных пределах отмечался у 69% пациентов II клинической группы и у 52,4% лиц I группы. В то же время, избыточная масса тела (ИМТ>25 кг/м<sup>2</sup>) регистрировалась только у 13,8% пациентов II группы и у 4,8% детей I группы (p>0,05).

В то же время интересными оказались полученные данные, свидетельствующие о том, что почти у половины (42,9%) пациентов, длительно находившихся на лечении низкими и средними дозами ИГКС, при актуальном обследовании отмечался дефицит массы тела (ИМТ<18,5 кг/м<sup>2</sup>). При этом среди представителей II группы сравнения дефицит массы тела отмечался лишь в 17,2% случаев (p<0,05). С учетом того, что в I группе наблюдения не выявлено значимой взаимосвязи длительности применения ИГКС и показателя ИМТ (r=0,24; p=0,29), такая особенность телосложения среди данной когорты больных, вероятно, является случайностью и, скорее всего, отражает их образ жизни и питания и/или унаследованные конституциональные особенности.

Анализ полученных данных с позиции доказательности показал, что длительное применение средне-высоких/высоких доз ИГКС повышает риск избыточной массы тела (ИМТ  $>25$  кг/м<sup>2</sup>) у пациентов с БА – АР=24%, ОР=1,4 (95% ДИ: 0,17-11,97), СШ=3,2 (95% ДИ: 0,33-30,94), однако приведенные показатели являются статистически незначимыми. В то же время еще менее вероятным является влияние длительного применения средне-высоких/высоких доз ИГКС на рост больных БА. Так, показатели риска возникновения низкорослости (рост  $<10$  перцентилей) в группе пациентов, которые продолжительно применяли средне-высокие/высокие дозы ИГКС составляли: АР=18%, ОР=1,3 (95% ДИ: 0,15-11,89), СШ=2,3 (95% ДИ: 0,22-23,88).

**Обсуждение.** Учитывая то, что вероятное неблагоприятное влияние кортикостероидов на антропометрические показатели (рост и вес) имеет дозозависимый характер [4, 9, 11], казалось целесообразным сравнить физическое развитие пациентов, длительно получавших с целью контроля БА низкие/средние дозы ИГКС (I клиническая группа, 21 пациент) или средне-высокие/высокие дозы ИГКС (II группа сравнения, 29 больных). При этом анализ полученных данных показал, что назначение средне-высоких или высоких доз ИГКС ассоциировано с более ранним (в дошкольном возрасте) дебютом БА и длительной персистенцией болезни, а также с тяжелым течением заболевания.

Установлено, что нормальный относительно возраста рост (10-90 перцентилей) отмечался у большинства пациентов I (76,9% случаев) и II (72,4% лиц) групп ( $p>0,05$ ), несмотря на длительное применение ими ИГКС. При этом отмечено, что, хотя низкорослость (рост относительно возраста  $<10$  перцентилей) вдвое чаще выявлялась у детей, длительно получавших средне-высокие или высокие дозы ИГКС (10,3% лиц), по сравнению с I группой (4,8% случаев), это различие было статистически незначимым ( $p>0,05$ ). Корреляционная связь длительности применения ИГКС

с показателем роста пациентов в перцентильях относительно возраста во II группе не была статистически значимой ( $r=-0,21$ ,  $p=0,28$ ), что свидетельствует о низкой вероятности развития низкорослости в данной группе пациентов вследствие использования средне-высоких или высоких доз ИГКС.

Анализ степени упитанности пациентов групп сравнения показал, что, несмотря на более высокий ИМТ во II клинической группе ( $21,3\pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup> против  $19,2\pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup> в I группе,  $p<0,05$ ), в среднем данный показатель соответствия массы и роста пациентов находился в пределах абсолютной нормы. Избыточная масса тела (ИМТ  $>25$  кг/м<sup>2</sup>) втрое чаще регистрировалась у пациентов II группы (13,8% случаев) относительно I группы (4,8%;  $p>0,05$ ), однако проведенный корреляционный анализ не выявил статистически значимой взаимосвязи длительности применения средне-высоких и высоких доз ИГКС с избыточным весом (по среднему показателю ИМТ) ( $r=0,16$ ;  $p=0,42$ ).

В целом, при проведении настоящего исследования не получено данных в пользу негативного влияния длительного применения ИГКС, в т.ч. в средне-высоких или высоких дозах, на рост и массу тела больных БА детей и подростков.

Ограничениями данного исследования можно считать: относительно небольшое количество обследованных больных бронхиальной астмой (50 пациентов), возрастные ограничения (дети и подростки), различную продолжительность применения ИГКС среди обследованных детей (минимальный стаж применения составил 8 месяцев, а максимальный – 13 лет), а также отсутствие учета комплаенса пациентов и фармакокинетических особенностей применявшихся ингаляционных стероидов. Возможно, проведение исследований на более многочисленной и широкой в возрастном аспекте когорте больных БА, со сравнением данных в подгруппах пациентов, длительно получавших конкретный ингаляционный стероид (например, бекламетазон, будесонид или флутиказон)

в различных суточных эквивалентных дозах с учетом комплаенса пациентов, расширит представления о дозозависимом влиянии ИГКС на рост и степень упитанности больных.

**Заключение.** В целом, ретроспективный анализ отдельных анамнестических и клинических данных больных бронхиальной астмой детей и подростков свидетельствовал о том, что назначение средне-высоких или высоких доз ИГКС ассоциировано с ранним (в дошкольном возрасте) дебютом БА и длительной персистенцией болезни, а также с тяжелым течением заболевания. С позиции

доказательной медицины не найдено статистически значимых данных об ассоциации ожирения и низкорослости с пролонгированным применением средне-высоких или высоких доз ИГКС. Так, у пациентов, которые применяли средне-высокие/высокие дозы ИГКС в среднем в течение 6,7 лет, риски избыточной (ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup>) массы тела составили: АР=24%; ОР=1,4 (95% ДИ: 0,17-11,97), СШ=3,2 (95% ДИ: 0,33-30,94), а риски возникновения низкорослости (рост <10 перцентилей) – АР=18%, ОР=1,3 (95% ДИ: 0,15-11,89), СШ=2,3 (95% ДИ: 0,22-23,88).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. *Epidemiology of Asthma in Children and Adults*. Front Pediatr. **2019**;7:246. DOI: 10.3389/fped.2019.00246
2. Löwhagen O. *Diagnosis of asthma – a new approach*. Allergy. **2012**;67(6):713-717. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02821.x
3. Hatzler L, Hofmaier S, Papadopoulos NG. *Allergic airway diseases in childhood - marching from epidemiology to novel concepts of prevention*. Pediatr Allergy Immunol. **2012**;23(7):616-622. DOI: 10.1111/pai.12022
4. Lindsay JT, Heaney LG. *Nonadherence in difficult asthma – facts, myths, and a time to act*. Patient Prefer Adherence. **2013**;7:329-336. DOI: 10.2147/PPA.S38208
5. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. *Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD*. Respir Med. **2013**;107(10):1481-1490. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.005
6. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. *Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview*. Open Respir Med J. **2014**;8:59-65. DOI: 10.2174/18743064014080100597.
7. Philip J. *The effects of inhaled corticosteroids on growth in children*. Open Respir Med J. **2014**;8:66-73. DOI: 10.2174/1874306401408010066
8. Kostić G, Ilić N, Petrović M, et al. *Body mass index in asthmatic children before and after one year inhaled glucocorticosteroids therapy BMI*. Med Pregl. **2010**;63(5-6):409-413. DOI: 10.2298/mpns1006409k
9. Fuhlbrigge AL, Kelly HW. *Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth*. Lancet Respir Med. **2014**;2(6):487-496. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70024-4
10. Renosto LC, Acatauassu C, Andrade I, et al. *Growth velocity and weight gain in prepubertal asthmatic children*. Rev Assoc Med Bras (1992). **2017**;63(3):236-241. DOI: 10.1590/1806-9282.63.03.236
11. Hossny E, Rosario N, Lee BW, et al. *The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update*. World Allergy Organ J. **2016**;9:26. DOI: 10.1186/s40413-016-0117-0

Поступила в редакцию: 12.01.2021

После доработки: 19.02.2021