

УДК: 616.248-053.2-085.357.032.23:612.6

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.185635

РЕТРОСПЕКТИВНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ ІНГАЛЯЦІЙНИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ НА ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Х. П. Буринюк-Глов'як, Є. П. Ортеменка

Метою роботи було оцінити ретроспективно дозозалежний вплив інгаляційних стероїдів на антропометричні показники хворих на бронхіальну астму дітей і підлітків.

Матеріали та методи. На базі пульмонологічного відділення Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці проведена оцінка фізичного розвитку 50 хворих на бронхіальну астму дітей, які тривало застосовують інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС).

Усім пацієнтам проводили антропометричне дослідження: вимірювання ваги та зросту з обчисленням індексу маси тіла (ІМТ). Оцінку фізичного розвитку пацієнтів проводили за центильним методом із урахуванням віку пацієнтів (із використанням центильних таблиць «антропометричний показник до віку»).

Результати. Показник зросту у перцентиллях відносно віку пацієнтів становив, у середньому, $50,0 \pm 4,4$, що відповідає середній віковій нормі. При цьому зріст нижче середнього (10–25 перцентилей) відносно віку зареєстровано у 12 % пацієнтів, а низький (5–10 перцентилей) або дуже низький зріст (<5 перцентилей) відмічалися лише у 4 пацієнтів (6 % та 2 % осіб відповідно). Водночас встановлено, що середній показник ІМТ в обстежених хворих становив $20,4 \pm 0,5$ кг/м², що відповідає нормостенічній тілобудові. Слід відмітити, що зайва вага (ІМТ > 25 кг/м²) відмічалася лише у 5 обстежених хворих (10 %), з яких лише у однієї особи (2 %) відмічалася клінічно значуща (ІМТ > 30 кг/м²) ожиріння.

Висновки. З позиції доказової медицини, не доведено негативного впливу тривалого застосування ІГКС, у т.ч. в середньо-високих або високих дозах, на зріст та масу тіла хворих на БА дітей та підлітків. При цьому, не знайдено статистично значущих даних щодо асоціації ожиріння та низкорослості із пролонгованим застосуванням середньо-високих або високих доз ІГКС: атрибутивний ризик надлишкової (ІМТ > 25 кг/м²) маси тіла становив 24 % при співвідношенні шансів = 3,2 (95 % довірчий інтервал: 0,33–30,94) та атрибутивний ризик виникнення низкорослості (зріст < 10 перцентилей): становив 18 %, а співвідношенні шансів = 2,3 (95 % довірчий інтервал: 0,22–23,88)

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, інгаляційні глюкокортикостероїди, фізичний розвиток, ретроспективний аналіз

Copyright © 2019, K. Buryniuk-Glovjak, Ye. Ortemenka.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

1. Вступ

Бронхіальна астма (БА) в дітей відноситься до найбільш поширених форм хронічної патології, яка у більшості країн світу не вирізняється тенденцією до зменшення, попри наукові досягнення, що пояснюють природу даного захворювання [1].

Попри те, що упродовж останніх років рівень госпіталізації та смертності внаслідок БА у світі вірогідно зменшився [1, 2], з'явилися та загострилися інші клінічні проблеми. Це, зокрема, високий рівень неконтрольованої та частково контрольованої БА [3, 4], можливо, через низьку прихильність до лікування, недостатнє сприйняття пацієнтами свого стану, а також наявність резистентних до терапії випадків хвороби, її генетичний та фенотиповий поліморфізм тощо [2, 4–6].

Низька прихильність до лікування почасти пов'язана із боязню пацієнтів побічних ефектів медикаментів, що застосовують для лікування БА. Особливу тривогу хворих та їх батьків викликає необхідність тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), які наразі є основ-

ною групою базисної терапії персистувальної астми [3, 5, 6].

Бронхіальна астма належить до найбільш поширених хронічних захворювань дитячого віку в усіх розвинутих державах. Згідно даних (GINA, 2015) у світі біля 300 млн. осіб страждають на БА [5]. За даними офіційної статистики в Україні поширеність БА серед дітей становить 5,78 на 1000, але реальні цифри є більш значущими [6].

Незважаючи на впровадження у практику чітких вітчизняних та міжнародних стандартів та протоколів лікування БА, у 10–30 % випадків спостерігається неефективність базисної протирецидивної терапії, провідною компонентою якої наразі є інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) [5, 6]. Резистентність до стандартної протизапальної терапії пов'язують, серед іншого, з недостатньою прихильністю пацієнтів до призначеного лікарем лікування [4]. Безперечно, найбільш впливовим фактором незадовільного комплайенсу у хворих на БА є боязнь побічних ефектів ІГКС, до яких, серед інших, можна віднести потенційні ризики розвитку ендокрин-

но-обмінних (синдром Іценко-Кушінга, якому, зокрема, притаманне ожиріння за гіпофізарним типом) та м'язово-скелетних (стероїдна міопатія, остеоопороз, пригнічення зон росту у кістках та затримка росту) порушень [4, 7].

У цілому, лонгітудинальні дослідження свідчать про те, що застосування стандартних, середніх доз ІГКС не має статистично значущого віддаленого ефекту щодо зросту пацієнтів, а їх позитивний ефект на контрольованість БА значно перевищують ризики потенційних побічних ефектів [7–9].

Водночас численні літературні джерела підкреслюють, що такі хронічні хвороби, як астма, мають самі по собі супресивний ефект на зріст, і даний факт часто заводить у «глухий кут» дослідження щодо впливу ІГКС на зріст хворих на БА. Згідно отриманих даних, нелікована астма призводить до затримки статевого дозрівання приблизно на 1,3 року, і саме пубертатна затримка найбільш ймовірно пояснює більшість випадків явної затримки росту у пацієнтів із даною патологією [6, 9]. У дослідженнях І. J. M. Doull (2004) показано, що тривале застосування (52 тижні) середніх доз ІГКС (еквівалентні 400 мкг/добу за бекламетазонум діпропіонатом) призводило до гальмування темпів росту, проте цей супресивний ефект був нетривалим, а саме після припинення зазначеної терапії темпи зросту відновлювалися. При цьому доведено, що діти, які тривало отримували середні дози ІГКС досягають остаточного («дорослого») зросту, який не відрізнятиметься як від їх передбачуваного остаточного росту, розрахованого з врахуванням середнього зросту їх батьків, так і від зросту їх здорових однолітків.

Однак, в окремих наукових дослідженнях показано, що тривале щоденне застосування високих та дуже високих доз (більше ніж 500 мкг/добу по флутиказону пропіонату) підвищувало ризик розвитку системних побічних ефектів: а саме відмічався незначущий вплив на зріст і щільність кісток (зниження певних біохімічних маркерів кісткової тканини). Водночас, зареєстрована мінімальна частота порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у вигляді випадків недостатності функції наднирників, які потенційно могли спричинити гострий адреналовий криз у дітей віком від 4-х до 10-ти років, які тривало отримували флутиказон пропіонат в дозі від 500 до 2000 мкг/добу щоденно [9, 10].

Узагальнюючи наведені вище дані можна відзначити їх суперечливість: хоча в ретроспективних та лонгітудинальних дослідженнях не було знайдено статистично вірогідних підтверджень щодо негативного ефекту ІГКС на остаточний (в дорослому віці) зріст хворих на БА відносно їх здорових однолітків, в декотрих дослідженнях показане дозо-залежне пригнічення росту та збільшення маси тіла пацієнтів на тлі застосування ІГКС коротким курсом або курсом середньої тривалості [8, 10, 11].

Метою нашої роботи було вивчити ймовірний дозозалежний вплив інгаляційних стероїдів на антропометричні показники хворих на бронхіальну

астму дітей і підлітків шляхом ретроспективного аналізу отриманих даних.

2. Матеріали і методи дослідження

Для досягнення мети роботи методом простої випадкової вибірки сформована когорта хворих на БА дітей шкільного віку та підлітків (50 пацієнтів), які одержували стаціонарне лікування та динамічне амбулаторне спостереження в Комунальній медичній установі «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці впродовж п'ятирічного періоду спостереження (2014–2018 рр.). Середній вік обстежених пацієнтів становив $13,8 \pm 0,5$ року (від 6 до 18 років). Гендерних особливостей серед когорти обстежених хворих не виявлено: 27 дітей були чоловічої статі (54 % обстежених), а 23 пацієнти (46 %) – жіночої статі ($p > 0,05$). У загальній когорті хворих кількість мешканців міста та села була однаковою: по 25 осіб (50 %).

Усі обстежені мали персистуючий перебіг захворювання, зокрема, БА середньої тяжкості траплялася у 23 пацієнтів (46 % випадків), а тяжка астма – у 27 хворих (54 %; $p > 0,05$). У загальній групі обстежених пацієнтів не відмічалось відмінностей за формою захворювання: у 23 хворих (46 %) діагностована атопічна форма БА, а у решти 54 % осіб – змішана форма захворювання ($p > 0,05$). Таким чином, за основними клінічними характеристиками загальна когорта обстежених пацієнтів була однорідною.

За середньодобовою дозою отримуваних ІГКС загальну когорту пацієнтів (50 дітей) розподілили на 2 групи спостереження. У I клінічну групу ввійшов 21 пацієнт, який тривало отримував низькі або середні дози ІГКС, а II групу порівняння сформували 29 хворих, які тривало застосовували середньо-високі або високі дози стероїдних інгаляційних препаратів з урахуванням їх еквіпотентності відносно флутиказону пропіонату [5, 12]. При цьому, з урахуванням еквіпотентності відносно флутиказону пропіонату, дозу інгаляційного стероїду 250 мкг на добу розцінювали як низьку, середньою вважали дозу від 300 до 400 мкг на добу, середньо-високою – від 400 до 500 мкг на добу, а високою добовою дозою ІГКС – від 500 до 1000 мкг по флутиказону пропіонату. Слід відзначити, що діти, яким призначали низькі/середні дози ІГКС, вірогідно були меншими за віком ($12,7 \pm 0,7$ років) відносно пацієнтів II групи порівняння, ($14,6 \pm 0,6$ років; $P < 0,05$).

Усім пацієнтам проводили антропометричне дослідження (вимірювання ваги та зросту з обчисленням індексу маси тіла) на тлі застосування різних доз ІГКС в якості базисної терапії БА. Оцінку фізичного розвитку пацієнтів проводили за центильним методом із урахуванням віку пацієнтів (із використанням центильних таблиць «антропометричний показник до віку»).

Дане дослідження проведене з урахуванням основних положень GCP ICH, наказу МОЗ України № 960 від 23.09.2009 р та Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом.

Дослідження проводилося після підписання батьками інформованої згоди на збір персональних даних пацієнтів та інформаційну обробку отриманих даних, а також після позитивного рішення комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 23.10.2014) та локальної комісії з біоетики при Обласній дитячій клінічній лікарні (протокол № 22 від 03.10.2014). При проведенні дослідження основним вважали переважання його користі над ризиками побічних ефектів, дотримання принципу конфіденційності і гуманного ставлення до особистості дитини, що не здатна до самозахисту.

Дослідження проведено у паралельних клінічних групах порівняння, сформованих за принципом простої вибірки, методом „випадок-контроль”, із дотриманням основних вимог до нього. Одержані результати дослідження (вік пацієнтів, тривалість захворювання та лікування, антропометричні показники) аналізували за допомогою комп’ютерних пакетів “STATISTICA 5” StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп’ютері з використанням параметричних (з урахуванням рівня значущості „P” за критерієм Стьюдента), і непараметричних (з урахуванням рівня значущості „Pф” в малих групах методом кутового перетворення Фішера) методів обчислення. Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), та стандартну похибку (m). За статистично значущу відмінність приймали різницю при $P < 0,05$. Оцінку ризику реалізації події проводили з позиції клінічної епідеміології та біологічної статистики з урахуванням вірогідності величин відносного (BP), атрибутивного (AP) ризиків та співвідношення шансів (CS), а також визначення їх довірчих інтервалів (95 % ДІ).

Кореляційний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення “STATISTICA 5” для Windows з урахуванням коефіцієнту кореляції Пірсона (r).

3. Результати дослідження

Аналіз отриманих даних показав, що середня тривалість БА в обстежених дітей становила $7,7 \pm 0,57$ року (мінімальний термін персистенції хвороби становив 12 місяців, а максимальний – 14 років). При цьому середній стаж застосування ІГКС у складі базисної терапії БА становив $5,6 \pm 0,5$ року (мінімальна тривалість застосування становила 8 місяців, а максимальна – 13 років).

Враховуючи можливий вплив тривалого застосування ІГКС на антропометричні показники пацієнтів, а саме на їх зріст та вагу, проведена оцінка фізичного розвитку пацієнтів за центильним методом. Показник зросту у перцентиліях відносно віку пацієнтів становив, у середньому, $50 \pm 4,4$, що відповідає середній віковій нормі. При цьому, серед усіх обстежених дітей середній відносно віку зріст (25–75 перцентилей) відмічався у 20 хворих (40 % випадків), зріст вище середнього вікового рівня (75–90 перцентилей) реєструвався майже у кожного п’я-

того пацієнта (22 %), високий зріст (90–95 перцентиль) – у 4 обстежених (8 % спостережень), а дуже високий зріст (>95 перцентилей) – у 5 хворих (10 %). Водночас, зріст нижче середнього (10–25 перцентилей) відносно віку зареєстровано у 6 пацієнтів (12 % випадків), а низький (5–10 перцентиль) або дуже низький зріст (<5 перцентилей) відмічалися лише у 4 пацієнтів (6 % та 2 % осіб відповідно).

Незважаючи на зареєстрований дуже слабкий від’ємний та статистично незначущий кореляційний зв’язок між тривалістю застосування ІГКС та показником зросту пацієнтів в перцентиліях відносно віку хворих ($r = -0,2$; $p = 0,18$), отримані нами дані не дають підстав стверджувати, що саме тривале застосування ІГКС призвело до уповільнення темпів зросту у незначній (8 %) кількості обстежених пацієнтів.

Ураховуючи те, що нерідко підставою для відмови від застосування ІГКС для лікування БА серед пацієнтів, особливо дівчат, є побоювання збільшення маси тіла на тлі застосування кортикостероїдів, проаналізована відповідність актуальної маси пацієнтів відносно їх зросту на тлі тривалого застосування ними ІГКС. Встановлено, що середній показник ІМТ в обстежених хворих становив $20,4 \pm 0,5$ кг/м², що відповідає нормостенічній тілобудові. Слід відмітити, що надлишкова маса тіла (ІМТ > 25 кг/м²) відмічалася лише у 5 обстежених хворих (10 %), з яких лише в однієї особи (2 %) відмічалася клінічно значуща (ІМТ > 30 кг/м²) ожиріння. При цьому, у майже третини (28 %) пацієнтів, незважаючи на тривале застосування ІГКС, відмічався дефіцит маси тіла (ІМТ < 18,5 кг/м²).

Результати проведеного кореляційного аналізу не виявили достовірного взаємозв’язку тривалості застосування ІГКС із розвитком надлишкової маси тіла (за ІМТ) ($r = 0,3$; $P = 0,06$). Такі дані, на нашу думку, враховуючи значну кількість пацієнтів гіпостенічної тілобудови, свідчили про те, що найбільш ймовірними факторами, які впливали на ступінь вгодованості обстежених хворих, слід вважати аліментарні звички (характер, режим харчування тощо), що реалізувалися на тлі генетично-зумовлених конституційних особливостей пацієнтів та сімейних традицій.

З огляду на те, що ймовірний несприятливий вплив кортикостероїдів на антропометричні показники (зріст та вагу) має дозозалежний характер [8, 13], видавалося доцільним оцінити фізичний розвиток пацієнтів з урахуванням характеристики доз ІГКС, які хворі тривало отримували з метою контролю БА. Для цього когорту обстежених дітей розподілили на 2 групи спостереження. У I клінічну групу ввійшов 21 пацієнт, який тривало отримував низькі або середні дози ІГКС, а II групу порівняння сформували 29 хворих, які тривало застосовували середньо-високі або високі дози ІГКС для контролю БА. Гендерних особливостей у групах порівняння не відмічалася (кількість пацієнтів чоловічої статі у I та II групах порівняння становила відповідно 12 (57,1 %) та 15 (51,7 %) осіб ($P > 0,05$).

Слід відзначити, що діти, яким призначали низькі та середні дози ІГКС, вірогідно були меншими за віком (середній вік становив $12,7 \pm 0,7$ років) відносно пацієнтів II групи порівняння, які тривало отримували середньо-високі або високі дози ІГКС (середній вік становив $14,6 \pm 0,6$ років; $P < 0,05$). Незважаючи на те, що в усіх обстежених пацієнтів відмічався, в середньому, пізній початок БА, у II клінічній групі астма дебютувала у дошкільному віці (середній вік дебюту становив $5,5 \pm 0,6$ року), а у I групі порівняння – у шкільному віці (середній вік дебюту астми становив $7,1 \pm 0,7$ року; $P < 0,05$). Відповідно, у пацієнтів II групи спостереження БА персистувала майже вдвічі триваліше ($9,2 \pm 0,8$ року) відносно I групи (середня тривалість астми становила $5,7 \pm 0,7$ року; $P < 0,01$). При цьому, пацієнти II групи спостереження вірогідно довше ($6,7 \pm 0,7$ року) отримували середньо-високі або високі дози ІГКС відносно хворих I групи порівняння, які отримували низькі та середні дози ІГКС (у середньому $4,2 \pm 0,7$ року; $P < 0,05$).

Водночас слід зазначити, що переважна більшість (79,3 %) пацієнтів II клінічної групи страждала на тяжку БА відносно I групи спостереження, у якій лише у кожного п'ятого хворого (19,1 %; $P < 0,01$) реєстрували тяжкий персистувальний перебіг захворювання.

Таким чином, призначення середньо-високих або високих доз ІГКС асоціювало з більш раннім (в дошкільному віці) дебютом БА та тривалою персистенцією хвороби, а також із тяжким перебігом захворювання.

Зважаючи на вказане вище, цікавим видавалося провести порівняльну оцінку ймовірного впливу тривалого застосування низьких/середніх та середньо-високих/високих доз ІГКС на показники фізичного розвитку пацієнтів. У табл. 1 наведені окремі антропометричні показники пацієнтів груп порівняння, які тривало знаходилися на терапії ІГКС у різних дозах.

Аналіз наведених даних показав, що актуальний зріст хворих обох груп порівняння (за середнім показником зросту у перцентилях відносно віку пацієнтів) на тлі тривалого застосування ІГКС відповідав середнім нормативними показникам росту. Так, нормальний відносно віку зріст (10–90 перцентилей) відмічався у більшості пацієнтів I (76,9 % випадків) та II (72,4 % осіб) груп порівняння ($P > 0,05$).

При цьому, високий (90–95 перцентиль) і дуже високий зріст (>95 перцентилей), незважаючи на тривалу терапію ІГКС, зареєстрований у майже однаковій частці пацієнтів груп порівняння (4 дітей (19,1 % осіб) у I клінічній групі та у 5 хворих (17,2 % випадків) у II групі; $P > 0,05$). Незважаючи на те, що низькорослість (зріст відносно віку <10 перцентилей) вдвічі частіше відмічалася у дітей, які тривало отримували середньо-високі або високі дози ІГКС (10,3 % осіб) відносно I групи порівняння (4,8 % випадків), ця відмінність була статистично незначуща ($P > 0,05$).

Аналіз показників ступеня вгодованості пацієнтів груп порівняння показав, що, незважаючи

на вірогідно вищий показник ІМТ у II клінічній групі ($21,3 \pm 0,7$ кг/м² відносно $19,2 \pm 0,6$ кг/м² у I групі порівняння; $P < 0,05$), в середньому, даний показник відповідності маси до зросту пацієнтів знаходився в межах абсолютної норми (18,5–24,99 кг/м²). Причому показник ІМТ в даних межах відмічався у 69 % пацієнтів II клінічної групи та 52,4 % осіб I групи порівняння. Водночас, надлишкова маса тіла (ІМТ > 25 кг/м²) реєструвалася лише у 4 пацієнтів (13,8 % випадків) II групи та у 1 дитини (4,8 %) I групи порівняння ($P > 0,05$).

Таблиця 1

Порівняльна оцінка показників фізичного розвитку пацієнтів, які тривало отримували низькі/середні та середньо-високі/високі дози інгалаційних глюкокортикостероїдів з приводу бронхіальної астми

Показник / Група	Зріст, перцентилі M±m	Зріст <10 перцентилей, % P±Sp	ІМТ, кг/м ² M±m	ІМТ >25 кг/м ² , % P±Sp
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

Примітка: P – рівень значущості за критерієм Стьюдента

Водночас, цікавими видалися отримані дані, які свідчили про те, що майже у половини (42,9 %) пацієнтів, які тривало перебували на лікуванні низькими та середніми дозами ІГКС, при актуальному обстеженні відмічався дефіцит маси тіла (ІМТ < 18,5 кг/м²). При цьому, серед представників II групи порівняння дефіцит маси тіла відмічався лише в 5 пацієнтів (17,2 % випадків; $P < 0,05$). Зважаючи на те, що у I групі спостереження не виявлено вірогідного взаємозв'язку тривалості застосування ІГКС та показника ІМТ ($r = 0,24$; $P = 0,29$), така особливість тілобудови серед даної когорти хворих, ймовірно, є випадковістю, та скоріше за все, є відображенням їх способу життя і харчування, та/або успадкованих конституційних особливостей.

Аналіз отриманих даних з позиції доказовості показав, що тривале застосування середньо-високих/високих доз ІГКС підвищує ризик надлишкової маси (ІМТ > 25 кг/м²) тіла у пацієнтів із БА (АР = 24 %, ВР = 1,4 (95 % ДІ: 0,17–11,97), СШ = 3,2 (95 % ДІ: 0,33–30,94), але наведені показники є статистично незначущими. Водночас, ще менш ймовірний вплив мало тривале застосування середньо-високих/високих доз ІГКС на зріст хворих на БА. Так, показники ризику виникнення низькорослості (зріст < 10 перцентилей) у групі пацієнтів, які тривало застосували середньо-високі/високі дози ІГКС становили: АР = 18 %, ВР = 1,3 (95 % ДІ: 0,15–11,89), СШ = 2,3 (95 % ДІ: 0,22–23,88).

4. Обговорення результатів дослідження

Ретроспективний аналіз клініко-анамнестичних даних хворих на персистувальну БА дітей та підлітків показав, що середня тривалість захворювання

в когорті обстежених дітей становила $7,7 \pm 0,57$ року, при цьому середній стаж застосування ІГКС у складі базисної терапії БА становив $5,6 \pm 0,5$ року.

Враховуючи можливий вплив тривалого застосування ІГКС на антропометричні показники пацієнтів [8, 14], а саме на їх зріст та вагу, проведена оцінка фізичного розвитку пацієнтів за центильним методом. У середньому серед обстежених хворих показник зросту відносно віку становив $50 \pm 4,4$ перцентиль, що відповідає середній віковій нормі. Водночас, зріст нижче середнього (10–25 перцентилей) відносно віку зареєстровано у 6 пацієнтів (12 % випадків), а низький (5–10 перцентиль) або дуже низький зріст (<5 перцентилей) відмічалися лише у 3 (6 %) та 1 (2 %) осіб відповідно.

Незважаючи на зареєстрований дуже слабкий від'ємний та статистично незначущий кореляційний зв'язок між тривалістю застосування ІГКС та показником зросту пацієнтів в перцентильях відносно віку хворих ($r = -0,2$; $P = 0,18$), отримані нами дані не дають підстав стверджувати, що саме тривале застосування ІГКС призвело до уповільнення темпів зросту у незначної (8 %) кількості обстежених пацієнтів.

Встановлено, що середній показник ІМТ в обстежених хворих становив $20,4 \pm 0,5$ $\text{кг}/\text{м}^2$, що відповідає нормостенічній тілобудові. При цьому надлишкова маса тіла ($\text{ІМТ} > 25$ $\text{кг}/\text{м}^2$) відмічалася лише у 5 обстежених хворих (10 %), з яких лише в однієї особи (2 %) відмічалася клінічно значуще ($\text{ІМТ} > 30$ $\text{кг}/\text{м}^2$) ожиріння.

Зважаючи на відсутність зв'язку тривалості застосування ІГКС зі ступенем вгодованості пацієнтів (за ІМТ), та враховуючи значну кількість (28 % осіб) пацієнтів гіпостенічної тіло будови ($\text{ІМТ} < 18,5$ $\text{кг}/\text{м}^2$), найбільш ймовірними факторами, що впливали на ступінь вгодованості обстежених хворих, слід вважати аліментарні звички (характер, режим харчування тощо), що реалізувалися на тлі генетично-зумовлених конституційних особливостей пацієнтів та сімейних традицій.

З огляду на те, що ймовірний несприятливий вплив кортикостероїдів на антропометричні показники (зріст та вагу) має дозозалежний характер [4, 14, 15], видавалося доцільним порівняти фізичний розвиток пацієнтів, які з метою контролю БА тривало отримували низькі/середні дози ІГКС (І клінічна група, 21 пацієнт) або середньо-високі/високі дози ІГКС (ІІ група порівняння, 29 хворих). При цьому аналіз отриманих даних показав, що призначення середньо-високих або високих доз ІГКС асоціювало з більш раннім (в дошкільному віці) дебютом БА та тривалою персистенцією хвороби, а також із тяжким перебігом захворювання.

Встановлено, що нормальний відносно віку зріст (10–90 перцентилей) відмічався у більшості пацієнтів І (76,9 % випадків) та ІІ (72,4 % осіб) груп порівняння ($P > 0,05$), незважаючи на тривале застосування ними ІГКС. При цьому відмічено, що хоча низькорослість (зріст відносно віку <10 перцентилей) вдвічі частіше відмічалася у дітей, які тривало

отримували середньо-високі або високі дози ІГКС (10,3 % осіб) відносно І групи порівняння (4,8 % випадків), ця відмінність була статистично незначуща ($P > 0,05$). І хоча у ІІ групі пацієнтів реєструвався дуже слабкий негативний кореляційний зв'язок тривалості застосування ІГКС із показником зросту пацієнтів в перцентильях відносно віку хворих, він виявився статистично незначущим, що, вірогідно, свідчить про низьку ймовірність розвитку низькорослості у даній групі пацієнтів внаслідок використання середньо-високих або високих доз ІГКС.

Слід зазначити, що в середньому показник відповідності маси до зросту пацієнтів груп спостереження знаходився в межах абсолютної норми ($\text{ІМТ} = 19,2 \pm 0,6$ $\text{кг}/\text{м}^2$ у І групі та $21,3 \pm 0,7$ $\text{кг}/\text{м}^2$ у ІІ групі). І хоча надлишкова маса тіла ($\text{ІМТ} > 25$ $\text{кг}/\text{м}^2$) втричі частіше реєструвалася у пацієнтів ІІ групи, проведений кореляційний аналіз не виявив статистично значущого взаємозв'язку тривалості застосування середньо-високих та високих доз ІГКС з надлишковою вагою (за середнім показником ІМТ) ($r = 0,16$; $P = 0,42$).

В цілому при проведенні даного дослідження не доведено, з позиції доказової медицини, негативного впливу тривалого застосування ІГКС, у т. ч. в середньо-високих або високих дозах, на зріст та масу тіла хворих на БА дітей та підлітків.

Обмеження дослідження. Обмеженнями наведеного дослідження можна вважати: відносно невелику когорту обстежених хворих на бронхіальну астму (50 пацієнтів), вікові обмеження (діти та підлітки), різну тривалість застосування ІГКС серед обстежених дітей (мінімальний стаж застосування становив 8 місяців, а максимальна – 13 років), та неврахування фармакокінетичних особливостей застосованих інгаляційних стероїдів. Можливо, проведення досліджень на більш численній та широкій у віковому аспекті когорті хворих на БА, з порівнянням даних у підгрупах пацієнтів, які тривало отримували конкретний інгаляційний стероїд (наприклад бекламетазон або будесонід, або флютиказон) в різних добових дозах, розширить уяву щодо дозозалежного впливу ІГКС на зріст та ступінь вгодованості.

Перспективи подальших досліджень. З урахуванням потенційного ризику розвитку супресії наднирників на тлі тривалого застосування ІГКС, перспективним видається подальше вивчення показників функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у дітей, які тривало отримують базисне лікування бронхіальної астми інгаляційними глюкокортикостероїдами.

5. Висновки

У цілому, ретроспективний аналіз окремих анамнестичних та клінічних даних хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків свідчив про те, що призначення середньо-високих або високих доз ІГКС асоціювало з раннім (в дошкільному віці) дебютом БА та тривалою персистенцією хвороби, а також тяжким перебігом захворювання. З позиції доказової

медицини, не доведено негативного впливу тривалого застосування ІГКС, у т.ч. в середньо-високих або високих дозах, на зріст та масу тіла хворих на БА дітей та підлітків. При цьому, не знайдено статистично значущих даних щодо асоціації ожиріння та низькорослості із пролонгованим застосуванням середньо-

високих або високих доз ІГКС: ризик надлишкової (ІМТ>25 кг/м²) маси тіла (АР=24 %; ВР=1,4 (95 % ДІ: 0,17–11,97), СШ=3,2 (95 % ДІ: 0,33–30,94) та ризик виникнення низькорослості (зріст <10 перцентилей): АР=18 %, ВР=1,3 (95 % ДІ: 0,15–11,89), СШ=2,3 (95 % ДІ: 0,22–23,88).

Література

1. Subbarao, P., Mandhane, P. J., Sears, M. R. (2009). Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. Canadian Medical Association Journal, 181 (9), 181–190. doi: <http://doi.org/10.1503/cmaj.080612>
2. Löwhagen, O. (2012). Diagnosis of asthma - a new approach. Allergy, 67 (6), 713–717. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02821.x>
3. Stanford, R. H., Gilsean, A. W., Ziemiecki, R., Zhou, X., Lincourt, W. R., Ortega, H. (2010). Predictors of Uncontrolled Asthma in Adult and Pediatric Patients: Analysis of the Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Studies (ACCESS). Journal of Asthma, 47 (3), 257–262. doi: <http://doi.org/10.3109/02770900903584019>
4. Lindsay, J. T., Heaney, L. G. (2013). Nonadherence in difficult asthma – facts, myths, and a time to act. Patient Preference and Adherence, 7, 329–336. doi: <http://doi.org/10.2147/ppa.s38208>
5. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (2015). Global Initiative for Asthma. Available at: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Pocket_2015.pdf
6. Безруков, Л. О., Колоскова, О. К., Іванова, Л. А., Воротняк, Т. М., Ортеменка, С. П., Шахова, О. О. (2011). Вибрані питання діагностики та лікування бронхіальної астми в дітей. Чернівці: Видавничо-інформаційний центр „Місто”, 248.
7. Mäkelä, M. J., Backer, V., Hedegaard, M., Larsson, K. (2013). Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. Respiratory Medicine, 107 (10), 1481–1490. doi: <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.005>
8. Pandya, D., Puttanna, A., Balagopal, V. (2014). Systemic Effects of Inhaled Corticosteroids: An Overview. The Open Respiratory Medicine Journal, 8 (1), 59–65. doi: <http://doi.org/10.2174/1874306401408010059>
9. Philip, J. (2014). The Effects of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children. The Open Respiratory Medicine Journal, 8 (1), 66–73. doi: <http://doi.org/10.2174/1874306401408010066>
10. Marchac, V., Foussier, V., Devillier, P., Le Bourgeois, M., Polak, M. (2007). Fluticasone propionate in children and infants with asthma. Archives de Pédiatrie, 14 (4), 376–387. doi: <http://doi.org/10.1016/j.arcped.2006.11.026>
11. Kostic, G., Ilic, N., Petrovic, M., Markovic, S., Vuletic, B., Igrutinovic, Z. (2010). Body mass index in asthmatic children before and after one year inhaled glucocorticosteroids therapy BMI. Medicinski Pregled, 63 (5-6), 409–413. doi: <http://doi.org/10.2298/mpns1006409k>
12. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) допомоги при бронхіальній астмі у дітей (2013). Наказ МОЗ України № 868. 08.10.2013. Available at: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_868BA_dor_dit/2013_868_ukpmd_BA_dity.pdf
13. Holgate, S. T., Polosa, R. (2008). Treatment strategies for allergy and asthma. Nature Reviews Immunology, 8 (3), 218–230. doi: <http://doi.org/10.1038/nri2262>
14. Fuhlbrigge, A. L., Kelly, H. W. (2014). Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. The Lancet Respiratory Medicine, 2(6), 487–496. doi: [http://doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70024-4](http://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70024-4)
15. Hossny, E., Rosario, N., Lee, B. W., Singh, M., El-Ghoneimy, D., SOH, J. Y., Le Souef, P. (2016). The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. World Allergy Organization Journal, 9, 26. doi: <http://doi.org/10.1186/s40413-016-0117-0>

Received date 30.09.2019

Accepted date 22.10.2019

Published date 30.11.2019

Буринюк-Глов'як Христина Петрівна, аспірант, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002;

Комунальна медична установа “Обласна дитяча клінічна лікарня”, вул. Руська, 207 А, м. Чернівці, Україна, 58023

E-mail: kristina0811@rambler.ru

Ортеменка Євгенія Павлівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002;

Комунальна медична установа “Обласна дитяча клінічна лікарня”, вул. Руська, 207 А, м. Чернівці, Україна, 58023

E-mail: yevheniaart@yandex.ua