



УДК : 616.248-053.2-07-085.357-085.451.35:612.015.3

PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM AND ITS REGULATION IN CHILDREN SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTHMA CONSIDERING THE AMOUNT OF BASIC TREATMENT WITH INHALATION GLUCOCORTICOIDS

ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВИЙ ОБМІН ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ОБСЯГУ БАЗИСНОГО ЛІКУВАННЯ ПРЕПАРАТАМИ ІНГАЛЯЦІЙНИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ

Koloskova O.K. / Колоскова О.К.
d.m.s., prof. / д.м.н., проф.

ORCID: 0000-0002-4402-8756

Buryniuk-Hloviak H.P. / Буринюк-Глов'як Х.П.
c.m.s., as. / к.м.н., асистент.

ORCID: 0000-0003-2062-1763

*Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Teatralna sq., 2, 58002,
Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Театральна пл., 2, 58002*

Анотація. Актуальність. Бронхіальна астма (БА) - це доволі поширене хронічне запальне захворювання у дітей. Найбільш ефективними в лікуванні астми вважаються інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), які запобігають загостренню, покращують роботу легень та якість життя пацієнтів, зменшують кількість госпіталізацій та смертність. Побічні ефекти ІГКС є менш частими та серйозними порівняно з пероральними кортикостероїдами, проте проблеми з безпекою при застосуванні високих доз ІГКС все ще залишаються актуальними. Особливої гостроти набуває це питання при високодозовому лікуванні у дітей дошкільного та шкільного віку. **Мета роботи.** Вивчення маркерів фосфорно-кальцієвого обміну та їх регуляцію залежно від обсягу базисного протизапального лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів для оптимізації лікувально-профілактичних заходів та менеджменту захворювання. **Матеріали та методи:** Для досягнення мети дослідження методом випадкової вибірки, нами було комплексно обстежено 158 хворих на персистувальну бронхіальну астму (пБА) дітей шкільного віку. Таким чином, залежно від середньодобових доз ІГКС, які у складі базисного лікування отримували обстежені хворі, створено три клінічні групи порівняння. Першу (I) групу сформували 57 дітей, які отримували препарати ІГКС у режимі еквіпотентних препаратів ІГКС у низьких дозах (36,1 %), у II (другу) групу увійшли 60 пацієнтів, які застосовували ІГКС у середніх дозах (38,0 %), а III (третю) групу – 23 їх однолітки, що приймали високі дози ІГКС (14,5 %). Для порівняння отриманих результатів сформована контрольна група дітей, хворих на БА, які за період спостереження не отримували жодного призначеного курсу ІГКС (18 дітей, 11,4 %).

Результати. До встановлених особливостей фосфорно-кальцієвого обміну у дітей, хворих на пБА, залежно від обсягу базисного лікування препаратами ІГКС можна віднести вищий рівень кальціємії, кальційурії а також тенденцію до збільшення втрат фосфору із сечею у дітей III клінічної групи. Не дивлячись на відсутність відмінностей за середніми показниками вмісту в сироватці крові паратгормону та вітаміну D, як маркерів основних регуляторних щодо фосфорно-кальцієвого метаболізму систем, нами виявлені їх статистично вірогідні кореляції з рівнем контролю і тяжкістю перебігу пБА. При цьому вміст гідроксіхолекальциферолу нижче порогового значення мав місце у кожного п'ятого представника III клінічної групи, а менше 35 нг/мл – у 43,5 % випадків при одночасному зниженні концентрації паратгормону менше 15 пг/мл у 90,0 % спостережень. **Висновки.** На тлі застосування високих доз ІГКС у складі базисної терапії астми у дітей зростає



ризик гіперкальціємії $>2,4$ ммоль/л ($СШ=2,7$, $ВР=1,6$, $АР=24,1$ %) та кальційурії $> 4,0$ ммоль/л ($СШ=3,8$, $ВР=1,9$, $АР=32,4$ %), також виявлене зниження сироваткового вмісту вітаміну D менше 30 нг/мл у кожного п'ятого хворого ($p<0,05$) та паратгормону <10 нг/мл у 80,0 % ($p<0,05$) випадків.

Ключові слова: діти; бронхіальна астма; фосфорно-кальцієвий обмін; вітамін D, інгаляційні глюкокортикостероїди.

Актуальність: Бронхіальна астма (БА) - це доволі поширене хронічне запальне захворювання у дітей, в яких неспецифічна гіперчутливість дихальних шляхів супроводжується клінічними ознаками утруднення дихання і обмеження проведення потоку повітря, зокрема непостійними у часі та виразності рецидивними респіраторними симптомами, кашлем, хрипами, задишкою, відчуттям нестачі повітря [1]. Найбільш ефективними в лікуванні астми вважаються інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) [2], які запобігають загостренням, покращують роботу легень та якість життя пацієнтів, зменшують кількість госпіталізацій та смертність [3]. Побічні ефекти ІГКС є менш частими та серйозними порівняно з пероральними кортикостероїдами, проте проблеми з безпекою при застосуванні високих доз ІГКС все ще залишаються актуальними [4].

Вплив ІГКС на фосфорно-кальцієвий та вуглеводневий обмін у дітей є ключовими питаннями, що продемонстровано при застосуванні високих доз ІГКС, проте не низьких та середніх [5]. Вважається, що індуковане глюкокортикостероїдами посилення активності остеокластів та пригнічення функції остеобластів, що призводить до резорбції кісток, впливає на ріст і кістковий метаболізм [6] та супроводжується напруженням компенсаторних механізмів. Глюкокортикостероїди здатні посилювати інактивацію вітаміну D шляхом регуляції активності 24-гідроксилази. Внаслідок гідроксилювання бічного ланцюга вітаміну D₃ зменшується вміст 1,25-дигідрокси-холекальцеферолу як фізіологічно найбільш активної форми вітаміну D₃, що підвищує ризик резорбції кістки.

Показаний ефект [7] гіпофункції надниркових залоз в результаті пригнічення вісі гіпоталамус-гіпофіз-наднирникові залози, який відмічається навіть при застосуванні помірних доз інгаляційних стероїдів [8-9] та зберігається впродовж року після припинення терапії [10].

Мета роботи. Вивчення маркерів фосфорно-кальцієвого обміну та їх регуляцію залежно від обсягу базисного протизапального лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів для оптимізації лікувально-профілактичних заходів та менеджменту захворювання.

Матеріали та методи дослідження: Для досягнення мети дослідження на базі КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці, нами було комплексно обстежено 158 хворих на персистувальну бронхіальну астму (пБА) дітей шкільного віку. Таким чином, залежно від середньодобових доз ІГКС, які у складі базисного лікування отримували обстежені хворі, створено три клінічні групи порівняння. Першу (I) групу утворили 57 дітей, які отримували препарати ІГКС у режимі еквіпотентних препаратів ІГКС у низьких дозах (36,1 %), II (другу) групу порівняння сформували 60 пацієнтів, які отримували препарати ІГКС у режимі еквіпотентних препаратів ІГКС у середніх дозах



(38,0%), а III (третю) групу – 23 їх однолітка, які контролювали БА за допомогою високих доз ІГКС (14,5 %). Для порівняння отриманих результатів сформована контрольна група дітей, хворих на БА, які за період спостереження не отримували жодного призначеного курсу ІГКС (18 дітей, 11,4 %).

У навчально-науковій лабораторії БДМУ досліджували вміст кальцію в сироватці крові та в сечі (ACCENT-200 Calcium, виробник Cormay, Польща), фосфору (ACCENT-200 Phosphorus, виробник Cormay, Польща). Визначення сироваткового вмісту гідрохолекальциферолу (вітаміну D) здійснювали методом конкурентного імунохемилюмінесцентного аналізу (аналізатор Magnumi 25-ОН вітамін D (ІХЛА), виробництва "Shenzhen New I.V.E.Co, КНР) (реагенти виробництва GmBH, Німеччина).

Результати досліджень: Виходячи з мети роботи нами досліджувалися окремі маркери фосфорно-кальцієвого обміну та його регуляції у хворих на пБА дітей, залежно від обсягу базисного лікування препаратами ІГКС (табл. 1). Таким чином, вміст у сироватці та сечі хворих дітей кальцію і фосфору за середніми значеннями відповідав показникам норми і не залежав від обсягу базисного лікування ІГКС. Разом з тим, відмічено, що рівень кальційемії більше 2,4 ммоль/л траплявся у 56,3 % хворих III групи і статистично значуще переважав над результатами, отриманими у I групі пацієнтів (32,5 % випадків, $p=0,05$), а у контрольній групі частота реєстрації такого рівня вмісту кальцію у сироватці крові спостерігалась у кожного третього хворого (33,3 %, $pII:k<0,05$). Показники клініко-епідеміологічного ризику зазначеної події у хворих III групи по відношенню до дітей, які одержували низькі дози ІГКС, становили: СШ=2,7, ВР=1,6, АР=24,1 %.

Таблиця 1 - Вміст кальцію і фосфору у біосередовищах дітей груп порівняння ($M \pm m$)

Клінічні групи	Са сироватки крові, ммоль/л	Са сечі, ммоль/л	Р сечі, ммоль/л	Частота фосфатурії, %
I група	2,38±0,02	3,1±0,21	26,4±1,64	12,3
II група	2,42±0,02	3,6±0,19	25,8±1,51	13,3
III група	2,47±0,05	3,9±0,28	31,2±3,33	17,4
Контрольна група	2,34±0,02	3,8±0,37	31,1±3,16	5,6
Pt	III: $k<0,05$	I:III $<0,05$	$>0,05$	$>0,05$

* Примітка. Pt – критерій Стьюдента

Розподіл показників кальційурії асоціював з обсягом базисного протизапального лікування, оскільки значення вище 4,0 ммоль/л мали місце у 25,7 % хворих I групи, 46,0 % дітей II групи ($pI:II<0,05$) та у 57,1 % хворих, які отримували високі дози ІГКС ($pI:III<0,05$), при значенні для пацієнтів контрольної групи 42,9 %. Показники клініко-епідеміологічного ризику реєстрації кальційурії вище 4,0 ммоль/л у хворих III групи порівняно до дітей, які одержували низькі дози ІГКС, становили: СШ=3,8, ВР=1,9, АР=32,4 %.

Аналогічна залежність визначалася й стосовно втрат солей фосфору із сечею, оскільки шанси фосфатурії у дітей III групи стосовно представників I виявилися наступними: СШ=1,5, ВР=1,2, АР=10,1 %.



Наявні відмінності, які свідчили про вищий рівень кальційурії, фосфатурії та кальціемії у хворих III групи, асоціювали з можливим напруженням регуляторних механізмів, що не виключено було пов'язане з впливом високих доз ІГКС та/або застосуванням системних глюкокортикостероїдів у складі швидко-допоміжної терапії при частих загостреннях пБА і недостатньому контролі її симптомів.

Виходячи з цього, нами визначалися окремі маркери регуляторних систем обміну кальцію та фосфору в організмі, зокрема, сироваткова концентрація вітаміну D (гідроксихолекальциферол) та паратиреоїдного гормону (рис. 1).

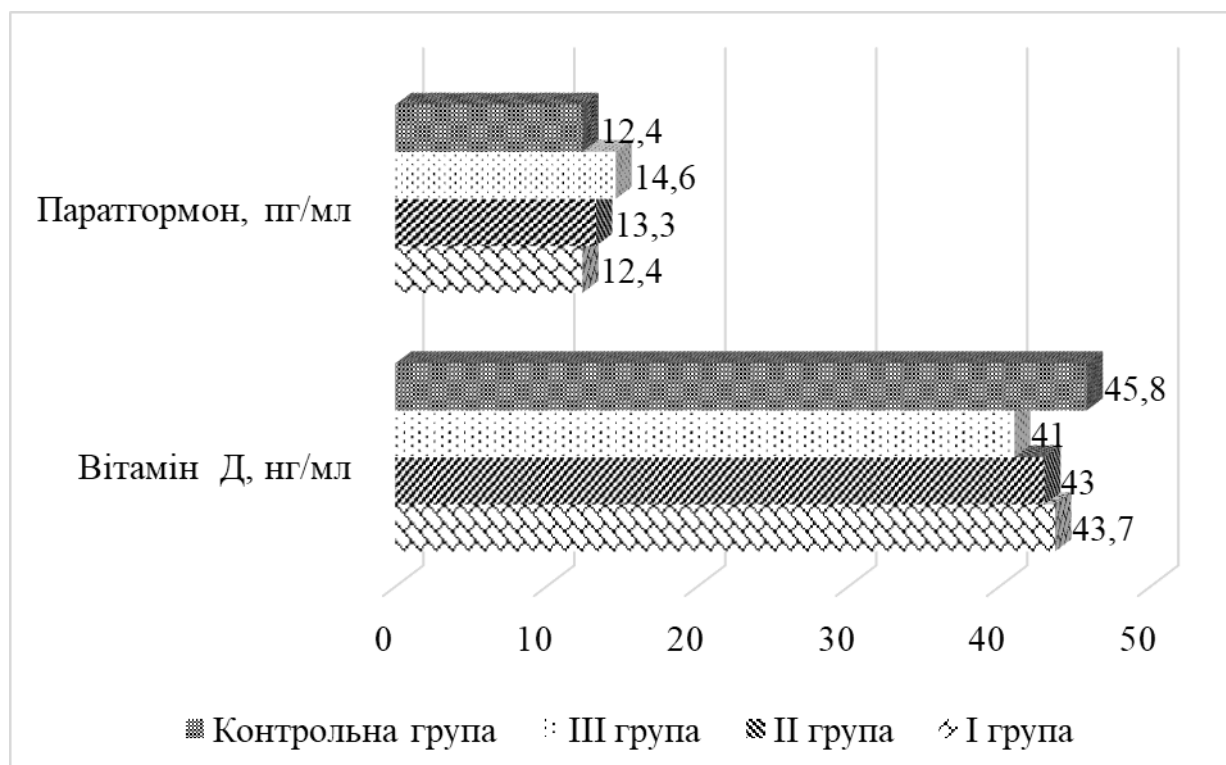


Рис. 1. Вміст вітаміну D і паратгормону у сироватці крові дітей груп порівняння

Як видно з наведених даних середні рівні гормонів, які регулюють фосфорно-кальцієвий обмін не залежали від обсягу базисного лікування ІГКС. Слід відзначити, що дещо нижчий вміст вітаміну D та тенденція до підвищеного рівня паратгормону у сироватці крові дітей III групи могли пояснювати підвищені втрати кальцію та фосфору з сечею. Спираючись на наведене вище, вважали за потрібне дослідити особливості розподілу результатів визначення досліджених гормонів у сироватці крові дітей клінічних груп порівняння. Так, концентрація вітаміну D менше 30,0 нг/мл найчастіше траплялася у хворих III групи, що сягало 21,7 % випадків, і жодного разу не була відмічена у контрольній групі ($p < 0,01$). Показник умісту в сироватці крові вітаміну D менше 35 нг/мл траплявся з наступною частотою – у I групі – у 24,6 %, у II групі – у 30,4 %, у III групі – у 43,5 %, а в контрольній групі – у 5,6 % випадків ($p_{I,II,III:k} < 0,05$).



Особливо важливими отримані результати видаються з позиції існуючого антагонізму між гідроксиколекальциферолом та глюкокортикостероїдами, що стало підставою для визначення нами показників клініко-епідеміологічного ризику зменшення вмісту вітаміну D у хворих, які отримують високі дози ІГКС. Так, дана подія (вміст вітаміну D менше 30 нг/мл) у таких пацієнтів характеризувалася наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: СШ=1,3, ВР=1,2, АР=7,2 %.

Разом із тим, відмічені кореляційні зв'язки, які відображали залежність рівня вітаміну D від контрольованості симптомів БА. Так, зниження контролю симптомів астми мало обернений зв'язок із сироватковою концентрацією вітаміну D для КЮ шкали на рівні $r=-0,24$ ($p=0,01$), для опитувальника GINA - $r=-0,14$ ($p=0,05$) а також відмічалось при посиленні тяжкості перебігу хвороби - $r=-0,19$ ($p=0,016$). Виявлені кореляції є слабкими, проте статистично вірогідними, що визначає роль важливого регулятора фосфорно-кальцієвого обміну – гідроксиколекальциферолу, у клінічному перебігу та персистуванні бронхіальної астми у дітей.

З отриманих даних можна зробити висновок, що як в загальних тенденціях, так і в розподілі концентрації вітаміну D у сироватці крові дітей груп порівняння, визначаються чіткі ознаки напруження компенсаторних процесів, з одного боку, та з іншого, непоодинокі випадки недостатності вітаміну D у сироватці крові, що співпадає з даними літератури. Напруження регуляційних процесів відображала концентрація паратгормону у сироватці крові, яка була меншою за 10 пг/мл у хворих I групи траплявся у 43,2 % випадків, у дітей II групи – 54,2 %, у представників III групи – 80,0 % та у дітей контрольної групи у 71,4 % ($p>0,05$) при наступних показниках клініко-епідеміологічного ризику для дітей III групи відносно хворих I групи: СШ=5,3, ВР=2,5, АР=38,9 %. Виявлені результати свідчили, ймовірно, про певне виснаження регуляторної здатності прищитових залоз стосовно регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, що певною мірою залежало від обсягу базисної протизапальної терапії препаратами ІГКС, оскільки лише у 10,0 % хворих III групи вміст паратгормону відповідав показникам норми.

До встановлених особливостей фосфорно-кальцієвого обміну у дітей, хворих на пБА, залежно від обсягу базисного лікування препаратами ІГКС можна віднести вищий рівень кальціємії, кальційурії а також тенденцію до збільшення втрат фосфору із сечею у дітей III клінічної групи. Не дивлячись на відсутність відмінностей за середніми показниками вмісту в сироватці крові паратгормону та вітаміну D, як маркерів основних регуляторних щодо фосфорно-кальцієвого метаболізму систем, нами виявлені їх статистично вірогідні кореляції з рівнем контролю і тяжкістю перебігу пБА. При цьому вміст гідроксиколекальциферолу нижче порогового значення мав місце у кожного п'ятого представника III клінічної групи, а менше 35 нг/мл – у 43,5 % випадків при одночасному зниженні концентрації паратгормону менше 15 пг/мл у 90,0 % спостережень.

Висновки: Виходячи з результатів нашого дослідження можна зробити висновки, що на тлі застосування високих доз ІГКС у складі базисної терапії



астми у дітей зростає ризик гіперкальціємії $>2,4$ ммоль/л (СШ=2,7, ВР=1,6, АР=24,1 %) та кальціурії $> 4,0$ ммоль/л (СШ=3,8, ВР=1,9, АР=32,4 %). Виявлене зниження сироваткового вмісту вітаміну D менше 30 нг/мл у кожного п'ятого хворого ($p<0,05$) та паратгормону <10 пг/мл у 80,0 % ($p<0,05$) випадків.

Література:

1. Global Initiative for Asthma; 2018[updated 2018; cited 2021 Feb 11].160 p. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf
2. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL, et al. Systematic Literature Review of Systemic Corticosteroid Use for Asthma Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(3):276-93. doi: [10.1164/rccm.201904-0903SO](https://doi.org/10.1164/rccm.201904-0903SO)
3. Heffler E, Madeira LNG, Ferrando M, Puggioni F, Racca F, Malvezzi L, et al. Inhaled Corticosteroids Safety and Adverse Effects in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):776-81. doi: [10.1016/j.jaip.2018.01.025](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.01.025)
4. Hanania NA, Chapman KR, Sturtridge WC, Szalai JP, Kesten S. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96(5 Pt 1):571-9. doi: [10.1016/s0091-6749\(95\)70254-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(95)70254-7)
5. Skoner DP. Inhaled corticosteroids: Effects on growth and bone health. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(6):595-600. doi: [10.1016/j.anai.2016.07.043](https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.07.043)
6. Dhawan P, Christakos S. Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase (24(OH)ase) transcription by glucocorticoids: cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBP beta, and the Vitamin D receptor in 24(OH)ase transcription. *J Cell Biochem.* 2010;110(6):1314-23. doi: [10.1002/jcb.22645](https://doi.org/10.1002/jcb.22645)
7. Issa-El-Khoury K, Kim H, Chan ES, Vander Leek T, Noya F. CSACI position statement: systemic effect of inhaled corticosteroids on adrenal suppression in the management of pediatric asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11(1):9. doi: [10.1186/s13223-015-0075-z](https://doi.org/10.1186/s13223-015-0075-z)
8. Kannisto S, Korppi M, Remes K, Voutilainen R. Adrenal suppression, evaluated by a low dose adrenocorticotropin test, and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):652-7. doi: [10.1210/jcem.85.2.6336](https://doi.org/10.1210/jcem.85.2.6336)
9. Zöllner EW, Lombard CJ, Galal U, Hough FS, Irusen EM, Weinberg E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic school children. *Pediatrics [Internet].* 2012[cited 2021 Feb 21];130(6):e1512-9. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/130/6/e1512.longdoi:10.1542/peds.2012-1147>
10. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7(1):13. doi: [10.1186/1710-1492-7-13](https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-13)



Abstract. Topicality. Bronchial asthma (BA) is rather common chronic inflammatory disease among children. Inhalation glucocorticoids (IGC) are considered to be the most effective in the treatment of asthma. They prevent exacerbation, improve the function of the lungs and quality of life of patients, and reduce the amount of admissions and mortality rate. IGC side-effects are less frequent and serious in comparison with oral corticosteroids, but safety problems in case of administration of high doses of IGC still remain urgent. The issue has become especially crucial in case of high doses indicated for preschoolers and schoolchildren. **Objective:** to study the markers of phosphorus-calcium metabolism and their regulation depending on the amount of the basic anti-inflammatory treatment by means of inhalation glucocorticoids in order to improve therapeutic-preventive measures and management of the disease. **Materials and methods:** To achieve the goal 158 children of a school age suffering from persisting bronchial asthma (pBA) were examined comprehensively by means of random sampling method. Depending on the average daily doses of IGC included in the basic treatment received by the examined patients, three clinical groups of comparison were formed. The first (I) group included 57 children, who received IGC in the regimen of equipotent IGC in low doses (36,1 %), the second (II) group included 60 patients, who received IGC in average doses (38,0 %), and the third (III) group – 23 peers, who were given high doses of IGC (14,5 %). To compare the results obtained the control group was formed including children with BA who during the period of the study did not receive any IGC (18 children, 11,4 %).

Results. The peculiarities of phosphorus-calcium metabolism determined in children suffering from pBA depending on the amount of the basic treatment with IGC can include a higher level of calcemia, calciuria and a tendency to increase phosphorus loss with urine in children from the III clinical group. In spite of the lack of differences by the average amounts of parathyroid hormone and vitamin D in the blood serum as markers of the main regulation systems concerning phosphorus-calcium metabolism, we have found their statistically reliable correlations with the level of the control and severity of pBA. At the same time, the content of hydroxycholecalciferol was found to be lower than that of the threshold value in every fifth representative from the III clinical group, and less 35 NG/ml – in 43,5 % of cases with simultaneous decrease of the parathyroid hormone concentration less than 15 PG/ml in 90,0 % of cases. **Conclusions.** Administration of high doses of IGC included into the basic therapy of asthma in children results in a higher risk of hypercalcemia $>2,4$ mmol/L (OR=2,7, RR=1,6, AR=24,1 %) and calciuria $> 4,0$ mmol/L (OR=3,8, RR=1,9, AR=32,4 %), reduced content of vitamin D in the blood serum less than 30 NG/ml in every fifth patient ($p<0,05$) and decreased parathyroid hormone level <10 PG/ml in 80,0 % ($p<0,05$) of cases.

Key words: children; bronchial asthma; phosphorus-calcium metabolism; vitamin D, inhalation glucocorticoids.