

УДК 616.248: 577.17

Б.И.Гельцер, Е.А.Кочеткова, М.В.Волкова, О.Ю.Григорьева

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СИСТЕМНЫХ И ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНЫЙ ОБМЕН ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

*Владивостокский государственный медицинский университет,
Владивостокский филиал ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и
восстановительного лечения*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования заключалась в сравнительной оценке системных и ингаляционных глюкокортикоидов на кальций-фосфорный обмен при бронхиальной астме. Обследовано 220 пациентов с бронхиальной астмой. Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии как системных, так и ингаляционных глюкокортикоидов на кальций-фосфорный обмен. Длительное сохранение отрицательного кальциевого обмена приводит к нарушению костного метаболизма и рассматривается как один из факторов риска развития ГК-индуцированного остеопороза.

SUMMARY

**B.I.Geltzer, E.A.Kochetkova,
M.V.Volkova, O.Yu.Grigiriev**

COMPARATIVE ANALYSIS OF SYSTEMIC AND INHALED GLUCOCORTICOID EFFECT ON CALCIUM-PHOSPHORUS EXCHANGE IN BRONCHIAL ASTHMA

The purpose of the study was to make comparative analysis of systemic and inhaled glucocorticoid effect on calcium-phosphorus exchange in bronchial asthma. 220 patients with bronchial asthma were examined. The results obtained suggest adverse effect of systemic and inhaled glucocorticoids on calcium-phosphorus exchange. Prolonged negative calcium exchange results in bone metabolism disturbance and is considered a risk factor contributing to GC-induced osteoporosis development.

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что влияние глюкокортикоидов (ГК) на кальций-фосфорный обмен связано с фундаментальными молекулярными механизмами, лежащими в основе биологической активности ГК. Прежде всего, они вызывают супрессию остеобластов и снижают абсорбцию кальция в кишечнике [1, 12]. Это косвенно подтверждается данными о том, что у больных с вертеброгенными переломами на фоне лечения ГК уровень абсорбции кальция существенно ниже, чем у больных, принимающих стероиды, но без переломов тел позвонков [6, 10]. Определенную роль в ГК-опосредованной ингибиции кальция может играть нарушение метаболизма витамина D₃. Имеются данные о том, что снижение абсорбции кальция в кишечнике приводит к дефекту конверсии витамина D₃

в активные метаболиты [5]. Все это вместе взятое создает предпосылки для развития вторичного гиперпаратиреозидизма [8], что в свою очередь усиливает резорбцию костной ткани. Кроме того кортикостероиды оказывают прямое стимулирующее действие на почечную экскрецию кальция [9].

Следовательно, ГК обладают способностью влиять на различные механизмы кальциевого гомеостаза. Исследование функционального состояния кальций-регулирующей системы у больных с различными формами бронхиальной астмы (БА) выявило, что ни в одной группе больных не происходила нормализация кривых реабсорбции кальция, что косвенно свидетельствует об угнетении кальцийблокирующего фактора, но в группе больных, получающих стероидную терапию, отмечалось наиболее резкое нарушение секреции кальцитонина и паратгормона. Угнетение выработки кальцитонина по сравнению с контролем отмечалось также в группах больных БА, не получавших ГК [3, 4]. Обнаруженные изменения функционального состояния кальцийрегулирующей системы могут быть как первичными (вызванными патогенетическими факторами заболевания), так и вторичными (ятрогенными) [11].

В базисной терапии БА ведущее место занимают ингаляционные кортикостероиды, имеющие наиболее широкий терапевтический резерв, обладая существенными преимуществами перед таблетированными формами ГК, благодаря их высокому сродству к ГК-рецепторам, низкой биодоступности и минимальному системному действию [2]. Литературные данные о влиянии ингаляционных ГК на кальций-фосфорный обмен достаточно противоречивы [7, 11]. В этой связи изучение сравнительного влияния системных и ингаляционных кортикостероидов на кальций-фосфорный обмен вызывает обоснованный интерес.

Цель работы - сравнительная оценка влияния системных и ингаляционных глюкокортикоидов на кальций-фосфорный обмен у больных БА.

Материалы и методы

Обследованы 220 больных БА, находившихся на амбулаторном наблюдении. Средний возраст пациентов составил 50,3±1,3 года. Диагностика тяжести БА осуществлялась на основании адаптированного к российским условиям консенсуса по БА (GINA, 2000). Легкое персистирующее течение БА диагностировано у 25 пациентов, средняя тяжесть – у 123 лиц, тяжелое течение – у 72 больных. С учетом характера медикаментозной терапии все пациенты с БА

были разделены на 4 группы. В I группу были включены 59 человек, которые для лечения основного заболевания постоянно получали системные ГК (в среднем 17,04 мг в пересчете на преднизолон). В группу II вошли 98 человек, принимающие в качестве базисной терапии ингаляционные стероиды. III группу пациентов составили 38 пациентов, которым требовался прием системных ГК в комбинации с ингаляционными гормонами. В IV группу вошли те пациенты, которые не получали стероидной терапии (25 человек). Контрольную группу составили 190 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) у всех обследованных проводилась на спироанализаторе "Spirosift-500" ("Fucuda", Япония) с оценкой ЖЕЛ и ОФВ₁, петли "поток-объем" и расчетом бронхиальной проходимости на уровне крупных и дистальных бронхов; для определения обратимости бронхиальной обструкции применялась разгрузочная проба с ингаляцией 200 мкг салбутамола, которая считалась положительной при приросте ОФВ₁ более чем на 15%. Также дважды в день проводили пикфлоуметрию. На основании показаний пиковой объемной скорости выдоха утром и вечером рассчитывали суточную вариабельность бронхиальной проходимости.

При проведении опроса пациентов особое внимание уделялось анамнезу, наследственности и характеру диеты. До начала обследования больные не получали антирезорбтивной терапии для профилактики и лечения остеопороза. Пациенты находились на обычном режиме питания без добавления препаратов кальция в течение всего периода наблюдения. Из обследования были исключены лица, имеющие другие сопутствующие заболевания, которые могли оказывать самостоятельное влияние на костный метаболизм.

Состояние кальций-фосфорного обмена оценивали по уровню концентрации общего кальция (Са), неорганического фосфора (Р) в сыворотке крови, а также по уровню экскреции их с мочой в утренней порции по отношению к креатинину в этой же порции мочи. Определение общего кальция и фосфора в сыворотке крови проводилось на биохимическом анализаторе "COBAS MIRA S" (Швейцария) с использованием наборов фирмы "HOFFMAN LA ROSHE" (Швейцария).

Ионизированный Са в сыворотке крови определяли с помощью bio-la-test calcium (Са 130) набором "LACHEMA"-FS (Германия-Россия-Чехия) с несущественными модификациями.

Уровень кальция в утренней порции мочи натошак определяли комплексонометрически с примене-

нием мурексиды. Концентрацию фосфора в утренней порции мочи определяли по восстановлению фосформолибденовой кислоты.

Результаты, полученные в ходе исследования, обрабатывали на персональном компьютере в программе Microsoft Excel с использованием пакета статистической обработки данных.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что в целом по группе больных БА усредненные показатели общего кальция в сыворотке крови составили $2,14 \pm 0,024$ ммоль/л, что отличалось от контроля ($2,43 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0,01$), и было ниже нормативных значений ($p < 0,05$). Отмечен достоверно более высокий уровень кальциемии у пациентов, использующих ингаляционные ГК и не требующих терапии стероидами, по сравнению с больными, применяющими системные ГК ($p < 0,01$), т.е. для больных, получающих системные ГК, характерна тенденция к гипокальциемии, тогда как для пациентов, в качестве базисной терапии принимающих топические ГК и не требующих применения стероидов, более характерна нормокальциемия ($2,22 \pm 0,03$ и $2,28 \pm 0,05$ ммоль/л, соответственно). Так, в целом по группе больных, получающих системные ГК, средний уровень общего Са крови составил $1,96 \pm 0,04$ ммоль/л, что достоверно отличается от нормальных значений (табл. 1). Аналогичная направленность вектора изменений концентрации общего Са характерна и для III группы больных БА, принимающих комбинированную терапию.

Вместе с тем, у 29 пациентов I группы выявлено значительное снижение этого показателя (в диапазоне от 1,75 до 1,98 ммоль/л, медиана $1,82 \pm 0,05$ ммоль/л), и только у 12-ти больных уровень общего Са крови находился в пределах нормы ($2,33 \pm 0,01$ ммоль/л). Выраженная гипокальциемия имела место у больных с тяжелой формой БА, где суточная доза преднизолона в среднем составила $26,3 \pm 1,8$ мг. Из них у 16 человек снижение показателей общего Са ассоциировалось с остеопорозом, у 13 – с остеопенией, у 21 пациента зарегистрировано наличие атравматических переломов. У этих пациентов нами выявлена и гиперкальциурия (в среднем $1,01 \pm 0,03$ ммоль/ммоль.кр), что свидетельствует о выраженном нарушении кальциевого обмена.

В группе больных, принимающих ингаляционные стероиды, у 29 лиц концентрация общего Са была ниже нормы и находилась в диапазоне от 1,86 до 2,08 ммоль/л, составляя в среднем $1,98 \pm 0,05$ ммоль/л. Эту группу составили больные, преимущественно с тяжелым течением БА, у которых имело место выражен-

Таблица 1

Показатели кальций-фосфорного обмена у больных БА

Группы	Са, ммоль/л	p	Р, ммоль/л	p	Са ионизир., ммоль/л	p
I группа, n=59	$1,96 \pm 0,04$	$<0,001$	$1,11 \pm 0,04$	$<0,001$	$0,89 \pm 0,02$	$<0,001$
II группа, n=98	$2,22 \pm 0,03$	$<0,05$	$1,13 \pm 0,03$	$<0,01$	$1,02 \pm 0,02$	$<0,01$
III группа, n=38	$2,03 \pm 0,1$	$<0,01$	$1,03 \pm 0,02$	$<0,001$	$0,92 \pm 0,02$	$<0,001$
IV группа, n=25	$2,28 \pm 0,05$	$>0,05$	$1,18 \pm 0,07$	$<0,05$	$1,06 \pm 0,02$	$<0,05$
Контроль, n=140	$2,43 \pm 0,07$		$1,47 \pm 0,04$		$1,25 \pm 0,02$	

Примечание: p – достоверность различий с контрольной группой.

ное нарушение бронхиальной проходимости, что требовало увеличения дозы топических стероидов. Так, у этих пациентов нами выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем общего кальция и дозой ингаляционного препарата ($r=-0,69$, $p<0,01$), а также корреляционная связь средней силы между показателем общего Са и длительностью лечения ($r=-0,44$, $p<0,05$).

Хотя в целом по группе существенных различий между уровнем общего Са в сыворотке крови, длительностью приёма ГК и длительностью заболевания достоверных различий не выявлено, однако, при анализе полученных результатов нами выявлена обратная корреляционная взаимосвязь средней силы между дозой системных ГК и уровнем общего Са ($r=-0,45$, $p<0,05$).

Уровень общего Са в сыворотке крови не отражает истинного количества биологически активного катиона, участвующего в обменных процессах, поэтому важно измерение ионизированного Са в сыворотке крови. Именно эта фракция является физиологически важной и строго поддерживается комбинированными влияниями паратгормона, кальцитонина и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [13].

Как показало проведенное исследование, уровень ионизированного Са составил в среднем по группе больных БА $0,98\pm0,01$ ммоль/л, что достоверно ниже контрольных значений ($p<0,001$). При этом в I группе больных, получавших системные ГК, этот показатель был равен в среднем $0,89\pm0,02$ ммоль/л, что отличалось от показателей здоровых лиц ($p<0,001$). В группе, включающей пациентов, принимающих ингаля-

ционные стероиды, концентрация ионизированного Са в сыворотке крови составила $1,02\pm0,02$ ммоль/л, а у больных, не требующих терапии ГК, он был равен $1,06\pm0,02$ ммоль/л, что также ниже контрольных значений. При этом нами обнаружено значительное снижение ионизированного Са у 27 человек, получающих системные ГК, где он составлял в среднем $0,83\pm0,01$ ммоль/л и у 15 человек II группы ($0,87\pm0,02$ ммоль/л), получающих ингаляционные ГК. Эти пациенты имели тяжелое течение заболевания и принимали беклометазон дипропионат в суточной дозе 1600 мкг.

При анализе взаимосвязи между ионизированным Са и длительностью заболевания мы не выявили корреляционной зависимости. Не найдены также достоверные различия в зависимости от половой принадлежности и возраста пациентов. Нами обнаружено снижение общего Са и ионизированного Са у 63 пациентов БА при увеличении тяжести заболевания. Максимально снижение показателей общего Са, ионизированного Са, неорганического Р зарегистрировано у больных с тяжёлым течением БА (табл. 2).

При определении неорганического Р в сыворотке крови у в целом по группе больных БА средние показатели составили $1,12\pm0,02$ ммоль/л, что соответствовало нормальным значениям, но достоверно отличалось от таковых показателей в контрольной группе - $1,47\pm0,04$ ($p<0,01$). Однако, при анализе взаимосвязи уровня неорганического Р с некоторыми клиническими параметрами выявлена отрицательная корреляция средней силы с тяжестью заболевания ($r=-0,42$, $p<0,05$). При тяжёлом течении БА уровень Р в сыво-

Таблица 2

Показатели кальций-фосфорного обмена в зависимости от стадии заболевания БА

Степень тяжести	Са общий, ммоль/л	Са ионизир., ммоль/л	Р неорг., ммоль/л
Легкая	$2,28\pm0,03$	$1,06\pm0,023$	$1,18\pm0,031$
Средняя	$2,19\pm0,02$	$1,0\pm0,011$	$1,13\pm0,014$
Тяжелое течение	$2,06\pm0,03$	$0,93\pm0,014$	$1,08\pm0,011$
p_{1-2}	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$
p_{2-3}	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
p_{1-3}	$<0,01$	$<0,05$	$<0,05$

Примечание: p_{1-2} – достоверность различий между лёгкой и средней степенями тяжести, p_{2-3} – между средней и тяжёлой, p_{1-3} – между лёгкой и тяжёлой.

Таблица 3

Показатели кальций-фосфорного обмена у больных БА различных возрастных групп

Возраст	Са общий, ммоль/л	Са ионизир., ммоль/л	Р неорг., ммоль/л
20-29 (1)	$2,29\pm0,07$	$1,04\pm0,02$	$1,30\pm0,07$
30-39 (2)	$2,3\pm0,05$	$1,05\pm0,02$	$1,16\pm0,01$
40-49 (3)	$2,09\pm0,04$	$0,96\pm0,02$	$1,11\pm0,01$
50-59 (4)	$2,1\pm0,04$	$0,97\pm0,02$	$1,08\pm0,01$
60-69 (5)	$2,1\pm0,05$	$0,95\pm0,02$	$1,04\pm0,01$
70-79 (6)	$2,06\pm0,09$	$0,93\pm0,04$	$0,99\pm0,02$
p_{1-2}	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$
p_{2-3}	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
p_{3-4}	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$
p_{4-5}	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$
p_{5-6}	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$
p_{1-6}	$<0,05$	$<0,05$	$<0,001$

ротке был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем при лёгкой и средней степени тяжести, но не отличался от должных величин. Кроме того, нами выявлена разница в уровне Р сыворотки крови в различных возрастных группах (табл. 3). С увеличением возраста выявлено статистически достоверное снижение концентрации неорганического Р ($p < 0,05$).

Достоверных отличий между уровнем фосфора и длительностью заболевания БА, а также половой принадлежностью пациентов не обнаружено.

У всех пациентов БА в условиях стандартизации диеты в отношении потребления кальция исследовали также экскрецию кальция с мочой натошак по отношению к концентрации креатинина в этой же порции.

Экскреция Са с мочой во всех группах пациентов была усиленной, в среднем составляя $0,81 \pm 0,035$ ммоль/ммоль.кр, по сравнению с контрольной группой ($0,28 \pm 0,024$ ммоль/ммоль.кр, $p < 0,001$).

В ряде работ установлено, что прием преднизолона ускоряет потерю кальция с мочой и усиливает почечную реабсорбцию фосфора более заметно, чем топические стероиды [6, 8]. Аналогичные результаты получены и в нашем исследовании. Так, при сравнительной оценке влияния системных и ингаляционных ГК на обмен Са у больных БА установлено, что приём преднизолона ускорял потерю Са с мочой более заметно, чем ингаляционные стероиды ($0,97 \pm 0,1$ и $0,74 \pm 0,01$ ммоль/ммоль.кр, соответственно, $p < 0,05$). Это косвенно подтверждает тот факт, что ГК способствуют потере костной массы из-за нарушения всасывания Са в кишечнике и из-за стимуляции его почечной экскреции.

Уровень экскреции Р с мочой натошак соответствовал нормальным показателям и находился в диапазоне от $0,67$ ммоль/л до $0,93$ ммоль/л, составляя в среднем $0,73 \pm 0,3$ ммоль/л.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии как системных, так и ингаляционных ГК на кальций-фосфорный обмен, инициирующих нарушение кальций-фосфорного равновесия. Длительное сохранение отрицательного кальциевого баланса в условиях срыва компенсаторных механизмов кальцийрегулирующей системы приводит к нарушению костного метаболизма и рассматривается как один из факторов риска развития ГК-индуцированного остеопороза. В этой связи в клинической практике должно утвердиться одно общее положение: первым и основным шагом для предупреждения развития остеопенического синдрома при БА является снижение дозы пероральных ГК путем оптимизации схем лечения (например, назначение ингаляционных форм, когда это возможно с клинической точки зрения). В случаях плохо контролируемой астмы на фоне приема ингаляционных кортикостероидов достигнуть улучшения клинического состояния пациентов можно не только путем увеличения дозы ингаляционного препарата, но и путем добавления к базисной терапии других классов противоастматических средств.

Выводы

1. У большинства больных бронхиальной астмой

развивается гипокальциемия, выраженность которой обусловлена тяжестью заболевания и видом медикаментозной терапии. Глюкокортикоиды усугубляют нарушения кальциевого обмена за счет усиления экскреции кальция с мочой.

2. Системные глюкокортикоиды оказывают более выраженное негативное действие на гомеостаз кальция по сравнению ингаляционными кортикостероидами. При этом уровень кальция в сыворотке крови зависит от дозы пероральных глюкокортикоидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Остеопороз при ревматических заболеваниях: роль глюкокортикоидов (часть 1) [Текст]/Е.Л.Насонов, И.А.Скрипникова//Клин. мед.-1997.-Т.75, №10.-С.12-18.
2. Ингаляционные глюкокортикостероиды: эффективность и безопасность [Текст]/А.Н.Цой//РМЖ.-2001.-Т.9, №5.-С.182-185.
3. Функциональное состояние кальцийрегулирующей системы у больных бронхиальной астмой [Текст]/А.Г. Чучалин, М.М.Берова//Клин. мед.-1989.-№8.-С.56-59.
5. Функциональное состояние кальцийрегулирующей системы у больных бронхиальной астмой [Текст]/А.Г. Чучалин, М.М.Берова//Клин. мед.-1989.-№8.-С.56-59.
6. Механизмы развития стероидного остеопороза у больных бронхиальной астмой [Текст]/А.В.Емельянов [и др.]//Тер. архив.-2000.-№5.-С.58-59.
7. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease [Text]/M.F.Golstein, J.J.Fallon, R.Harning//Chest.-1999.-Vol.116, №6.-P.1733-1749.
8. Comparison of the systemic effects of fluticasone propionate and budesonide given by dry powder inhaler in healthy and asthmatic subjects [Text]/Harrison T.W. [et al.]//Thorax.-2001.-Vol.56, №3.-P.186-191.
9. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alphacalcidol [Text]/P.Lakatos, Z.Nagy, L.Kiss//Z. Rheumatol.-2000.-Vol.59 (Suppl. 1).-P.48-52.
10. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis [Text]/S.C.Manolagas, R.C.Weinstein//J. Bone Miner. Res.-1999.-№14.-P.1061-1066.
11. Dexamethasone promotes expression of membrane-bound macrophage colony-stimulating factor in murine osteoblast-like cells [Text]/J.Rubin, D.M.Biskobing, L.Jadav//Endocrinology-1998.-Vol.139.-P.1006-1012.
12. Asthma and chronic obstructive airway diseases are associated with osteoporosis and fractures: a literature review [Text]/B.J.Smith, P.J.Philips, R.F.Heller//Respirology.-1999.-Vol.4.-P.101-109.
13. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone [Text]/R.S.Weinstein, R.L.Jilka, A.M.Parfitt//J. Clin. Invest.-1998.-Vol.102.-P.274-282.
14. Effects of inhaled corticosteroids on bone density and metabolism [Text]/A.Woodcock//J. Allergy Clin. Immunol.-1998.-Vol.101.-P.456-459.