

1, находящихся на базис-болюсной инсулинотерапии, является проведение самоконтроля уровня гликемии с последующей коррекцией доз инсулина.

#### Л и т е р а т у р а

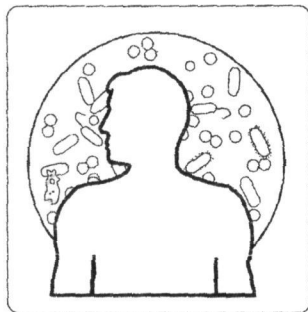
1. Brange J., Ribel U., Hansen J.F. et al. // Nature. 1988. Vol 333, P.679-682.
2. Bohm B., Home P., Bott U. et al. // Diabetes. 2000. Vol 49, (Suppl. 1), A98.

3. Diabetes Care and Research in Europe. The saint Vinsent Declaration. Diabetologia. 1990. 10 Suppl. P.143-144.

4. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial American Diabetes Fssociation. Diabetes care. Vol.16, No11. P.1517-1519.

5. Mudaliar S., Lindberg F.A., Joyce M. et al. Diabetes Care 1998. Vol 21 (11). P.1910-1914.

6. Songer T.J. Int.Textbook diabetes Mellitus, 1992. P.1643-1654.



УДК 616.24.5 - 07:616.233 - 008.6 - 072.2

О.А. Каракулова

## ХРОНОТЕРАПИЯ $\beta_2$ -АГОНИСТАМИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

В настоящее время широко обсуждается проблема лечения бронхоспазма у больных туберкулезом легких [7]. Наиболее распространен способ лечения, предусматривающий распределение суточной дозы  $\beta_2$ -агонистов по следующей схеме: фенотерол 200 мкг или сальбутамол 100 мкг по 2 дозы 3 раза в день. Данный способ лечения не учитывает временную организацию функциональной активности легких, хотя интенсивное развитие исследований в области хрономедицины позволяет утверждать, что наиболее полные данные о наличии хроночувствительности бронхов к фармакологическому воздействию  $\beta_2$ -агонистов у больных туберкулезом легких могут быть даны лишь с учетом ее проявления на протяжении суток [2].

У больных диссеминированным туберкулезом легких происходит смещение проходимости бронхиального дерева, при котором наблюдается максимальная обструкция бронхов в ночные часы, при наибольшей их проходимости в утреннее и дневное время [1]. В связи с этим имеет место изменение чувствительности бронхиального дерева к введению  $\beta_2$ -агонистов в различное время суток у больных диссеминированным туберкулезом легких, что диктует необходимость изменения режима их введения [2].

Целью исследования является раннее выявление бронхоспазма у больных диссеминированным туберкулезом легких в различное время суток и назначение индивидуальной корригирующей хронотерапии  $\beta_2$ -агонистами.

#### Материалы и методы

Было обследовано 25 больных диссеминированным туберкулезом легких в возрастной категории

#### Резюме

Нами было обследовано 25 больных диссеминированным туберкулезом легких. При определении показателей спирометрии было выявлено ухудшение проходимости бронхов в вечернее и ночное время. После проведения ингаляционной бронходилатационной пробы выявлено наличие бронхоспазма и усиление хроночувствительности к фармакологическому воздействию  $\beta_2$ -агонистов со смещением на вечерние и ночные часы. При проведении месячной хронотерапии  $\beta_2$ -агонистами наблюдалась лучшая положительная динамика клинических симптомов и функциональных показателей спирометрии по сравнению с группой больных, принимающих  $\beta_2$ -агонисты по общепринятой схеме.

О.А. Karaulova

### CHRONOTHERAPY WITH $\beta_2$ -AGONISTS FOR PATIENTS SICK WITH DISSEMINATED PULMONARY TUBERCULOSIS

Amur State Medical Academy, Blagoveschensk

#### Summary

25 patients with disseminated pulmonary tuberculosis were examined. Spirometry indices confirmed the impairment of bronchial permeability during evening and night hours. Inhalation bronchial dilation test showed the presence of bronchospasm and the increase of bronchial sensitivity to pharmacological influence of  $\beta_2$ -agonists shifted towards night hours. Monthly chronotherapy with ( $\beta_2$ -agonists revealed better positive dynamics of clinical symptoms and spirometry functional indices in comparison with the group of patients taking ( $\beta_2$ -agonists according to the conventional scheme.

от 18 до 60 лет. Всем больным проводилось общепринятое клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование, а также определялись основные показатели вентиляционной функции легких на спирометризаторе "Microlab".

У поступивших в клинику больных на фоне отмены бронхолитических препаратов определялись: объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25%, 50% (МОС<sub>25-50</sub>). Эти показатели измерялись в динамике через 6 ч в течение 2 сут. При наличии бронхообструктивного синдрома в 6 и 18 ч вторых суток проводилась бронходилатационная ингаляционная проба с применением салбутамола или фенотерола гидробромида по общепринятой методике. Реакция бронхов на вводимый препарат регистрировалась через 15 мин. Результаты измерения функциональных показателей до и после дачи бронхолитиков отображались в процентах должных величин [8]. Бронхоспазм диагностировался при увеличении ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ после проведения пробы на 13; 20% и/или увеличении двух и более скоростных показателей ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, соответственно, на 16; 16; 26% и более [4].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на ЭВМ с помощью программ группового и индивидуального косинор-анализа [5].

Все больные диссеминированным туберкулезом легких были разделены на две группы. В 1 группе (12 чел.) назначено лечение β<sub>2</sub>-агонистами по общепринятой схеме: салбутамола 100 мкг по 2 дозы 3 раза в день. Во 2 группе больных (13 чел.) назначен салбутамола 100 мкг по 2 дозы 3 раза в день, но перераспределяя суточную дозу на вечернее и ночное время, а именно в 11; 17 и 23 ч. Через 1 мес. было проведено повторное исследование динамики респираторных симптомов и функции внешнего дыхания в 1 и 2 группах больных. До и после проведения лечения больные заполняли дневники самонаблюдения, в которых регистрировалась оценка выраженности основных симптомов заболевания (одышка, кашель, количество выделяемой мокроты, наличие хрипов, ночное удушье). Клинические симптомы оценивались по 4-балльной шкале с последующим подсчетом суммарного индекса (сумма баллов всех симптомов).

Отсутствие симптома оценивалось как 0 баллов, минимальное проявление одышки, не ограничивающей активность, — 1 балл, выраженное проявление одышки, ограничивающей активности, — 2 балла, резкое ограничение активности вследствие одышки — 3 балла. Единичные хрипы, исчезающие при покашливании, — 1 балл, единичные хрипы, постоянные — 2 балла, множественные, постоянные — 3 балла. Наличие кашля только утром — 1 балл, эпизоды кашля в течение дня — 2 балла, постоянный кашель — 3 балла. Количество отделяемой мокроты как отдель-

Изменение функции внешнего дыхания в результате месячной терапии β<sub>2</sub>-агонистами, %

Показатели функции внешнего дыхания	Общепринятая схема		
	до лечения (M±m)	после лечения (M±m)	динамика
ОФВ <sub>1</sub>	66±1,9	72±2,7	+7,0
ФЖЕЛ	69±1,6	82±1,24	+3,2
ПОС	68±1,9	73±1,8	+5,1
МОС <sub>50</sub>	44±3,1	49±2,9	+5,0
МОС <sub>25</sub>	43±2,24	48±2,31	+6,0
Хронотерапия			
ОФВ <sub>1</sub>	51±2,3	59±1,43*	+8,0
ФЖЕЛ	45±1,7	51±1,8*	+5,7
ПОС	42±3,2	50±2,26*	+6,3
МОС <sub>50</sub>	53±2,7	75±4,0*	+24,8
МОС <sub>25</sub>	47±3,7	54±3,1	+6,6

Примечание. \* — показатели, достоверно (p<0,05) отличающиеся от исходных.

ные плевки — 1 балл, отделение мокроты до 50 мл в сутки — 2 балла, более 50 мл в сутки — 3 балла. Ночное удушье: реже 1 раза в неделю — 1 балл, ночное удушье 1 раз в неделю — 2 балла, приступы ночного удушья более 1 раза в неделю — 3 балла [6].

#### Результаты и обсуждения

У больных диссеминированным туберкулезом легких определялось максимальное ухудшение вентиляционной функции легких в ночное время при наибольшей проходимости всех отделов бронхиального дерева в утренние и дневные часы, причем батифаза показателей проходимости бронхов ОФВ<sub>1</sub>, ПОС, МОС<sub>50</sub> совпадала и приходилась на 0 часов.

Учитывая смещение максимальных и минимальных величин показателей функции внешнего дыхания у больных диссеминированным туберкулезом легких, в течение суток определяли реакцию бронхиального дерева на введение β<sub>2</sub>-агонистов. При этом отмечалась слабая положительная реакция на введение β<sub>2</sub>-агонистов в утренние часы и выраженная — в вечерние.

При исследовании индивидуальных косиноров скоростных показателей функции внешнего дыхания у 42,8% больных бронхоспазм отмечался в утренние и вечерние часы, а у 57,2% — только в вечерние. Таким образом, у больных диссеминированным туберкулезом легких бронхоспазм был диагностирован в 100% случаев в 18 ч, и регистрировалось хорошее фармакологическое воздействие β<sub>2</sub>-агонистов на бронхиальное дерево.

Смещение батифазы проходимости бронхов на вечерние и ночные часы способствует развитию и/или усилению бронхоспазма в это время. Учитывая данный факт, а также изменение чувствительности к фармакологическому воздействию β<sub>2</sub>-агонистов в течение суток у больных диссемини-

Таблица 2

Изменение выраженности отдельных респираторных симптомов в процессе лечения  $\beta_2$ -агонистами ( $M \pm m$ ), %

Респираторный симптом	Хронотерапия		
	до лечения ( $M_1$ )	после лечения ( $M_2$ )	кратность ( $M_1:M_2$ )
Одышка	2,25±0,19	0,8±0,2*	2,8
Кашель	2,0±0,32	0,6±0,5*	3,3
Хрипы	1,8±0,37	0,5±0,23*	3,6
Выделение мокроты	1,7±0,14	0,9±0,2*	1,8
Ночное удушье	0,5±0,09	0	-
Кумулятивный индекс	8,25±1,01	2,8±0,73*	2,9
Общепринятая схема			
Одышка	2±0,12	1,5±0,087*	1,3
Кашель	2,3±0,068	1,5±0,15*	1,5
Хрипы	1,2±0,21	0,8±0,34*	1,5
Выделение мокроты	1,5±0,22	1,0±0,31*	1,5
Ночное удушье	0,5±0,2	0*	-
Кумулятивный индекс	7,5±1,18	4,8±0,58	1,6

Примечание. \* - показатели, достоверно ( $p < 0,05$ ) отличающиеся от исходных.

рованным туберкулезом легких, 2 группе больных была назначена хронотерапия  $\beta_2$ -агонистами. Контрольная группа больных получала лечение  $\beta_2$ -агонистами по общепринятой схеме.

В группе больных, где проводилась терапия  $\beta_2$ -агонистами по общепринятой схеме, не выявлено достоверных признаков улучшения функции внешнего дыхания. Отмечалось незначительное улучшение показателей ОФВ<sub>1</sub>, ПОС, МОС<sub>50-25</sub>. Показатели ЖЕЛ и ФЖЕЛ не изменялись или были несколько ниже, чем до лечения.

Во 2 группе больных диссеминированным туберкулезом легких, где проводилась хронотерапия  $\beta_2$ -агонистами, нарастали показатели ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, МОС<sub>50</sub>, что представлено в табл. 1. К функциональным сдвигам относили изменения ФЖЕЛ, превышавшие 5% должной величины, ОФВ<sub>1</sub> — 4%, ПОС, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>25</sub> — 15% [3].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что при лечении больных диссеминированным туберкулезом легких  $\beta_2$ -агонистами по общепринятой схеме в течение 1 мес. достоверно не наблюдалось положительной динамики функции внешнего дыхания. При проведении хронотерапии  $\beta_2$ -агонистами через месяц выявлялась положительная функциональная динамика, проявляющаяся достоверным увеличением ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, МОС<sub>50</sub>.

При сравнении эффективности лечения между двумя группами было выявлено, что при проведении хронотерапии регистрируются лучшие показатели функции легких.

Данные об изменении выраженности респираторной симптоматики в процессе лечения  $\beta_2$ -агонистами представлены в табл. 2. У значительной части больных наблюдалось снижение выраженности респираторной симптоматики. Однако в группе, где проводилась хронотерапия, происходила наиболее значимая регрессия клинических симптомов, что демонстрируется существенно большей кратностью уменьшения респираторной симптоматики.

Из представленных данных следует, что под влиянием хронотерапии  $\beta_2$ -агонистами у больных диссеминированным туберкулезом легких процесс уменьшения выраженности клинических симптомов, являющихся внешним проявлением бронхиальной обструкции, происходил интенсивнее.

### Выводы

1. У больных диссеминированным туберкулезом легких происходит ухудшение проходимости бронхиального дерева в вечернее и ночное время.
2. Выявлено усиление хроночувствительности к фармакологическому воздействию  $\beta_2$ -агонистов со смещением на вечерние и ночные часы, что диктует необходимость изменения режима их введения.
3. При проведении хронотерапии  $\beta_2$ -агонистами у больных диссеминированным туберкулезом легких наблюдалась лучшая положительная динамика как клинических симптомов, так и функциональных показателей спирометрии по сравнению с группой больных, принимающих  $\beta_2$ -агонисты по общепринятой схеме.

### Л и т е р а т у р а

1. Мишук В.П., Мишук О.А. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2004. №6. С.23-25.
2. Мишук В.П., Мишук О.А., Тяк Е.П. и др. // ДМЖ. 2003. №2. С.45-46.
3. Нефедов В.Б., Попова Л.А. // Проблемы туберкулеза. 2001. №7. С.27-31.
4. Нефедов В.Б., Соколова Т.П. // Проблемы туберкулеза. 1999. №1. С.38.
5. Комарова Ф.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Медицина, 1989. 400 с.
6. Шмелев Е.И., Куклина Г.М. // Проблемы туберкулеза. 2001. №7. С.36-40.
7. Шмелев Е.И., Куклина Г.М., Калинина Е.Е. // Проблемы туберкулеза. 2004. №8. С. 57-60.
8. Knudsen R., Slatin R., Lebowity M. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1976, Vol.113, No 6. P.587-600.

