

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ОМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНСТВА ПО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦРАЗВИТИЮ ООО «НПК ПУЛЬМОМЕД», МОСКВА

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАД К ПИЩЕ «ОВО-Д (ГЕЛЬ)» ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ БАЗИСНОЙ  
ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ ВИСЦЕРАЛЬНЫМ  
МИКОЗОМ

(Методические рекомендации для врачей)

МОСКВА-ОМСК 2006

Список исполнителей

З.Ш. Голевцова - зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ОмГМА, д.м.н., профессор

Т.И. Долгих - руководитель Центральной Научно-исследовательской лабораторией (ЦНИЛ) ОмГМА, д.м.н., профессор

С.Е. Воскресенская - к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ОмГМА

А. М. Горбунов - ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ОмГМА  
Под общей редакцией д.м.н., профессора З.Ш.Голевцовой

Список сокращений

АД - артериальное давление

АГ - артериальная гипертензия

БА - бронхиальная астма

БО - бронхиальная обструкция

БОС - бронхообструктивный синдром

ГКС - глюкокортикостероиды

ИКС - ингаляционные кортикостероиды

МККР - малый круг кровообращения

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

ПФМ - пикфлоуметрия

РИФ - реакция иммунофлюоресценции

СКС - системные кортикостероиды

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

ССС - сердечно-сосудистая система

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭхоДопплерКГ - ЭхоДопплер-кардиограмма

Ig - иммуноглобулины

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма - заболевание, в основе которого лежит генетически детерминированная морфологическая и функциональная недостаточность  $\beta$ -адренергических рецепторов, определяющая гиперреактивность бронхов с бронхоспастическими реакциями на специфические (экзогенные и эндогенные аллергены) и неспецифические воздействия (физические нагрузки, психоэмоциональное напряжение, воздействие холодного воздуха, резких запахов, аэрополлютантов), что сочетается со склонностью к чрезмерной выработке реактинов (Ig E) и развитие специфической сенсибилизации к экзогенным и эндогенным аллергенам.

Многочисленные официальные руководства по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) выделяют 4 степени тяжести течения заболевания, в соответствие с чем определяется объем базисной терапии, включающей элиминационные мероприятия, ГКС, холинолитики и бронходилататоры (ксантиновые производные и  $\beta$ -агонисты). Однако часто базисная терапия, проводимая согласно официальным рекомендациям, у некоторых больных оказывается недостаточно эффективной, при попытке перейти на более интенсивный режим лечения ситуация усугубляется. Как правило, на фоне дальнейшего прогрессирования основного заболевания тяжесть состояния больного увеличивается из-за присоединяющихся осложнений самой лекарственной терапии.

В последние годы пациентов, резистентных к адекватно проводимой базисной терапии, относят к категории сложных больных, а диагноз заболевания звучит как «сложная, хрупкая, резистентная» астма, механизм которой до сих пор не понятен, а тактика лечения не разработана.

Резистентность к базисной терапии при БА объясняется целым рядом причин: продолжение контакта с причинно-значимыми аллергенами, низкий уровень комплаентности больных, персистенция бактериальной, вирусной и грибковой инфекции, расширяющая спектр специфической сенсибилизации и усугубляющая тяжесть иммунных нарушений, дисфункция голосовых связок, гастроэзофагальный рефлюкс, курение, чрезмерное использование  $\beta_2$ -агонистов, прием НПВС, снижение чувствительности к стероидной терапии, повышение метаболизма лейкотриенов и т.д.

По нашим данным, основной причиной резистентности больных к стандартной базисной терапии у больных с поздно диагностированной бронхиальной астмой и отягощенным лекарственным анамнезом (многочисленные курсы противомикробной терапии в течение ряда лет, предшествующих постановке правильного диагноза), является висцеральный микоз и продолжающийся контакт с причинно-значимыми аллергенами при поздней диагностике заболевания. Это подтверждается значительным уменьшением выраженности бронхиальной обструкции у данной категории больных при подключении адекватной антимикотической терапии, эффективность которой существенно повышается при включении в комплекс лечения иммуномодулирующих препаратов (полиоксидоний, ликопад и др.).

В настоящих материалах представлены сведения об оригинальном отечественном препарате «ОВО-Д (гель)» (производитель ООО «НПК ПУЛЬМОМЕД», Москва), бронхолитическая и иммуномодулирующая активность которого доказана в клинических и экспериментальных исследованиях, включающие данные о составе, механизме действия, фармакологических свойствах и результатах клинических испытаний препарата, который может быть использован для оптимизации базисной терапии бронхиальной астмы, осложненной висцеральным микозом.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА**

## Субстанция

Спиртовой экстракт мицелия гриба вешенки обыкновенной (*Pleurotus ostreatus* штамм 1137).

## Торговое название

«ОВО-Д» (гель)

## Форма выпуска выпуска

Флаконы, содержащие 50мг или 100мг вещества в виде геля. Производитель: ООО «НПК ПУЛЬМОМЕД», Россия. Регистрационное удостоверение № 005418.P.643.01.2003 от 29.01.2003г. Разрешен к применению МЗ РФ в качестве БАД к пище.

Описание препарата.

Экстракт мицелия гриба вешенка обыкновенная «ОВО-Д» (гель) разработан на основе нового штамма гриба *Pleurotus ostreatus* 1137, выделенного в средней полосе России, представляет собой гель, получаемый из выпаренного в вакууме спиртового экстракта мицелия вешенки, культивируемого в регулируемых асептических условиях на жидкой питательной среде при интенсивном аэрировании.

В своем составе «ОВО-Д» (гель) по ТУ 9317-008-45071256-02 содержит 72 вещества, находящихся в природных, естественных соотношениях:

- 47.0 — 48.6% углеводов (глюкоза, галактозам, манноза, арабиноза, галактоза, ксилоза, глюкозамин - всего 7). Из них содержание глюкозы составляет до 90%;
- 4.2 - 5.1% аминокислот (аспаргин, серин, треонин, глютамин, пролин, глицин, аланин, валин, изолейцин, лейцин, лизин, гистидин, аргинин, цистин, метионин, тирозин, фенилаланин - всего 17);
- 0.6 - 0.9% ненасыщенных жирных кислот (С14:0, С15:0, С15:1, С16:0, С16:1, С17:0, С17:1, С18:0, С18:2, С20:0, С22:1, С10:0, С12:0 - всего 14);
- 1.02 - 1.26% органических кислот (масляная, молочная, уксусная, яблочная, щавелевая - всего 5);
- 0.6 - 1.2% витаминов (В1, В2, В6, В12, В15,С, РР, D, Е, - всего 9);
- 1.4 - 1.9 % макро- и микроэлементов: натрий (Na), калий (K), кальций (Ca), магний (Mg), фосфор (P), сера (S), железо (Fe), цинк (Zn), марганец (Mn), медь (Cu), алюминий (Al), бор (B), барий (Ba), кремний (Si), стронций (Sr), литий (Li) - всего 16);
- 25.0 -30.0% - воды.

**Механизм действия** «ОВО-Д» (гель) обусловлен его антиоксидантной и мембранопротективной активностью, влиянием на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, способностью изменять скорость митоза и апоптоза.

**Фармакологическая группа:** общеукрепляющее средство.

**Фармакокинетика.** При пероральном введении препарат определяется в плазме крови на протяжении 24 часов. Время достижения максимальной концентрации составляет 0,45-0,50 часа. Максимальная концентрация при дозах 400-500 мг - 3,5-4,0 мкг/мл.

**Фармакодинамика.** Обладает иммуномодулирующим, в том числе и в условиях пострадиационных и лекарственных нарушений иммунитета, противовоспалительным действием, противоопухолевой активностью, способностью активировать синтез белков, процессы восстановления и заживления тканей, подавлять грибковую, бактериальную и вирусную инфекцию, имеет специфическую фармакологическую активность, в том числе бронхолитическую, антигипертензивную, интерлейкин-индуцирующую, анальгетическую, противовоспалительную, гиполипидемическую и гепатопротекторную.

**Известные показания к применению.** Астенический синдром различного генеза, первичный и вторичный иммунодефицит, активные воспалительные процессы любой локализации, хронические гепатиты и циррозы печени, язвенная болезнь желудка. В качестве препарата сопровождения в комплексном лечении злокачественных новообразований, острых гнойно-воспалительных процессов различной локализации, грибковой и персистирующей вирусной инфекции.

**Побочные эффекты.** При назначении препарата в суточной дозе до 2000 мг побочные эффекты не зарегистрированы.

**Противопоказания:** индивидуальная непереносимость препарата.

**Беременность и грудное вскармливание.** Контролируемых результатов применения «ОВО-Д» (гель) нет.

**Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.**

Назначение «ОВО-Д» (гель) не сопровождается нарушениями психомоторных функций.

Настоящие результаты получены в период 1998-2004 гг. в рамках научно-исследовательских работ сотрудниками

- НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе РАМН (г. Москва);
- МГУ им. М. В. Ломоносова (г. Москва);
- Института химической физики им. Н.Н. Семенова РАН (г. Москва);
- Института биохимии РАН (г. Москва);
- Института радиобиологии НАН Беларуси (г. Минск);
- Института биоорганической химии НАН Беларуси (г. Минск);
- НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова Министерства здравоохранения Республики Беларусь (г. Минск);
- Испытательного лабораторного центра «Универсальная аналитическая лаборатория» ООО ИЛЦ «УНИВЕРСАЛ» (г. Москва);
- Всероссийского научного центра по безопасности биологически активных веществ (г. Купавна);
- «AntiCancer, inc», США;
- Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН (г. Москва);
- Государственного НИИ биосинтеза белковых веществ (г. Москва);
- Государственного НИИ витаминов (г. Москва);
- Института органической химии РАН (г. Москва);
- Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва).

Результаты исследований опубликованы в периодической медицинской печати, получен патент на изобретение № 2192873 от 08.05.2001г. В клинических испытаниях препарата приняло участие более 3000 пациентов.

### **ЭКСТРАКТ МИЦЕЛИЯ ВЕШЕНКИ «ОВО-Д» (ГЕЛЬ) В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ ВИСЦЕРАЛЬНЫМ МИКОЗОМ (результаты собственных исследований)**

Настоящее исследование проводилось на базе Омской государственной медицинской академии в 2005-2006 гг. в соответствии с Правилами проведения клинических испытаний (GCP).

**В задачи исследования** входила оценка влияния экстракта мицелия вешенки обыкновенной «ОВО-Д» (гель) на характер клинического течения и выраженность бронхиальной обструкции у больных БА, осложненной висцеральным микозом, на тяжесть клинических проявлений висцерального микоза и динамику микробиологических сдвигов, на качество жизни больных с осложненными формами бронхиальной астмы.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включено 15 больных в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих бронхиальной астмой, осложненной грибковой суперинфекцией, давших письменное добровольное информированное согласие на включение в настоящее исследование. Отбор больных осуществлялся согласно критериям включения и исключения, разработанным для обеспечения репрезентативности сравниваемых групп. Верификации диагноза проводилась на основании стандартов (протоколов) диагностики и лечения заболеваний органов дыхания с учетом практических рекомендаций МЗ РФ и Всероссийского научного общества пульмонологов. Диагноз считался определенным при наличии у больного клинических признаков транзиторной бронхиальной обструкции, подтвержденной результатами динамической пикфлоуметрии и спирографии. Наличие грибковой суперинфекции подтверждалось результатами микологического исследования.

**Схема лечения:** «ОВО-Д» (гель) назначался по 100 мг утром натощак за 1 час до еды в течение 21 дня, 8-ми с высокой активностью висцерального микоза и большей выраженностью симптомов транзиторной бронхиальной обструкции продолжительность курса была увеличена до 30 дней в прежней дозе. После окончания курса лечения больные наблюдались в течение 4-8 недель, 4 больных находились под наблюдением от 5 до 8 месяцев.

Пациенты продолжали прием препаратов базисной терапии (ингаляционные кортикостероиды, атровент), всем больным, включенным в исследование, назначались противогрибковые препараты: флюконазол (флюкостат или микофлюкан) по 300 мг 2 раза в неделю. При выраженном орофарингеальном микозе, микозе кишечника к лечению добавлялся нистатин по 6 гр./сут. Средства с иммуномодулирующей активностью не назначались.

Объем лабораторных и инструментальных исследований определялся согласно существующим диагностическим стандартам. В обязательном порядке проводились микологические исследования. Каждому больному был выдан индивидуальный пикфлоуметр для ежедневного мониторинга показателей функции внешнего дыхания (объемной скорости выдоха, характеризующей выраженность бронхиальной обструкции).

Оценка качества жизни проводилась с использованием теста САНТ - дифференцированной самооценки функционального состояния личности. Тест САНТ - бланковая методика, предназначенная для оперативной оценки самочувствия, жизненной активности, настроения и уровня тревожности. Тест разработан в 1 Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова и модифицирован в Ленинградской военно-медицинской академии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 и редактора электронных таблиц Excel.

**Клиническая характеристика больных.** В группу лечения включены 15 больных БА, осложненной висцеральным микозом, из них 2 мужчин, 13 женщин, средний возраст которых составил  $41,32 \pm 2,35$  года, давность заболевания -  $4,63 \pm 1,78$  года. У всех больных, включенных в исследование, диагностирован персистирующий вариант БА легкого и среднетяжелого течения, развившийся на фоне поливалентной сенсibilизации к аллергенам домашней пыли, плесневым и условно-патогенным грибам, что подтверждалось результатами аллергологического обследования больных на предыдущем этапе наблюдения.

Выраженность клинических проявлений основного заболевания, висцерального микоза и результаты дополнительных исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1

Исходные показатели исследуемых больных

| Показатели (n=15)          | арифметическая | отклонение | средней |
|----------------------------|----------------|------------|---------|
| Кашель                     | 1.6667         | 0.72375    | 0.18687 |
| Удушье                     | 0.7333         | 1.27988    | 0.33046 |
| Одышка                     | 1.9333         | 1.22280    | 0.31573 |
| Мокрота                    | 1.1333         | 0.91548    | 0.23637 |
| Сухие хрипы                | 2.3333         | 1.23443    | 0.31873 |
| ОС выдоха                  | 219.3333       | 25.20393   | 6.50763 |
| ЧСС                        | 96.2667        | 11.10641   | 2.86766 |
| АД систолич.               | 140.0000       | 10.00000   | 2.58199 |
| АД диастол.                | 85.3333        | 12.45946   | 3.21702 |
| P pulm. (ЭКГ)              | 1.4667         | 1.06010    | 0.27372 |
| Эритроциты                 | 4.6060         | 0.47725    | 0.12323 |
| Гемоглобин                 | 144.9333       | 15.31324   | 3.95386 |
| Лейкоциты                  | 6.1600         | 1.77464    | 0.45821 |
| Палочкоядерные нейтрофилы  | 2.2667         | 1.79151    | 0.46257 |
| Сегментоядерные нейтрофилы | 55.6000        | 12.28123   | 3.17100 |
| Лимфоциты                  | 35.0714        | 12.62150   | 3.37324 |
| Моноциты                   | 5.3571         | 7.34436    | 1.96286 |
| Эозинофилы                 | 4.7857         | 3.66225    | 0.97878 |
| СОЭ                        | 19.2667        | 7.93245    | 2.04815 |
| Глюкоза                    | 4.5471         | 0.66844    | 0.17865 |
| Ig M                       | 1.1371         | 0.49785    | 0.13306 |

|                |         |         |         |
|----------------|---------|---------|---------|
| Ig A           | 2.0257  | 0.73084 | 0.19533 |
| Ig G           | 10.7500 | 3.22233 | 0.86120 |
| Грибы (соскоб) | 2.6667  | 0.72375 | 0.18687 |
| РИФ на грибы   | 2.5385  | 0.66023 | 0.18311 |

У всех больных имели место клинические проявления бронхоспастического (бронхообструктивного) синдрома с типичными приступами удушья (33,3%) и/или эквивалентами. 93,3% больных предъявляли жалобы на приступы кашля со свистящими хрипами в грудной клетке, у 66,67% кашель был продуктивным. На одышку или чувство дыхательного дискомфорта жаловались 86,67% больных. Симптомы бронхиальной обструкции были четко связаны с ингаляционным контактом с причинно-значимыми аллергенами у 66,67% больных, появлялись в бытовых помещениях преимущественно в ночное время, у части больных сохранялся эффект элиминации, о чем свидетельствовало прекращение приступов удушья на улице. (Рис.1).

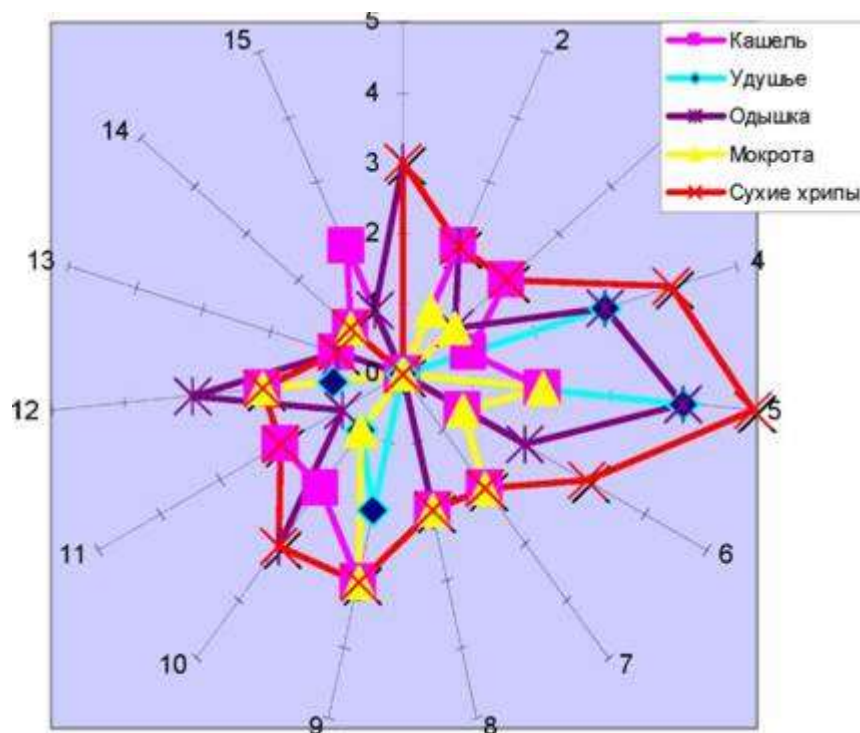


Рис. 1. Выраженность симптомов бронхиальной обструкции у больных БА, осложненной висцеральным микозом.

Однако у большинства больных (66,67%), длительное время принимающих ( $\beta$ -агонисты короткого действия, эффект элиминации практически отсутствовал. На фоне предшествовавшего лечения признаки гиперреактивности бронхов с клиническими проявлениями бронхиальной обструкции нарастали, увеличивалась потребность в бронходилататорах, снижалась эффективность базисной терапии, возникали симптомы токсического воздействия  $\beta$ -агонистов. Снижалась толерантность к воздействию неспецифических факторов, таких как физическая, особенно динамическая (быстрая ходьба, бег), нагрузка, психоэмоциональное напряжение, резкие запахи, производственные аэроплютанты, холодный воздух и т. д., что определяло более тяжелое течение заболевания.

У всех больных, включенных в исследование, БА диагностировалась через несколько лет после появления первых симптомов заболевания: у 33,3% больных диагноз был поставлен через 2-4 года после появления первых симптомов основного заболевания, у 50% - через 5-7 лет, у 16,7% значительно позже (от 8 лет и более). До постановки диагноза бронхиальной астмы все больные наблюдались по поводу хронического обструктивного бронхита, многократно получали курсы антимикробной терапии, включающей, наряду с антибиотиками широкого спектра действия, и сульфаниламиды, чаще бисептол, отхаркивающие травы. При этом элиминационные мероприятия не проводились, то есть в течение ряда лет у всех больных, включенных в исследование, продолжался контакт с причинно-значимыми аллергенами.

Отягощенный наследственный анамнез по БА имели 33,3 % больных, признаки атопии с аллергическими реакциями на пищевые продукты, медикаменты и яд насекомых - 66,67% больных. Неблагоприятный бытовой анамнез имел место у 100 % больных, профессиональный - у 13,3 %.

Максимальное снижение объемной скорости выдоха (180 мл/сек) зарегистрировано у 3-х больных с наиболее выраженными признаками бронхиальной обструкции, что сочеталось с клиническими симптомами активной грибковой инфекции, высоким титром противогрибковых антител по РИФ крови и массивным ростом грибов на биосредах.

У всех больных исходно наблюдалась стойкая тахикардия, что в сочетании с ЭКГ признаками перегрузки правого предсердия в виде увеличения амплитуды зубца р (р-*pulmonale*), свидетельствовало о наличии выраженной и достаточно продолжительной обструкции бронхов у 80% больных с синдромом лекарственного отягощения, обусловленного осложнениями неадекватной лекарственной терапии (длительная передозировка  $\beta$ -агонистов с вторичным адренергическим дисбалансом и выраженной гиперреактивностью бронхов и ятрогенный микоз с локальным или генерализованным поражением слизистых оболочек различной локализации, в том числе и бронхов) (рис. 2)

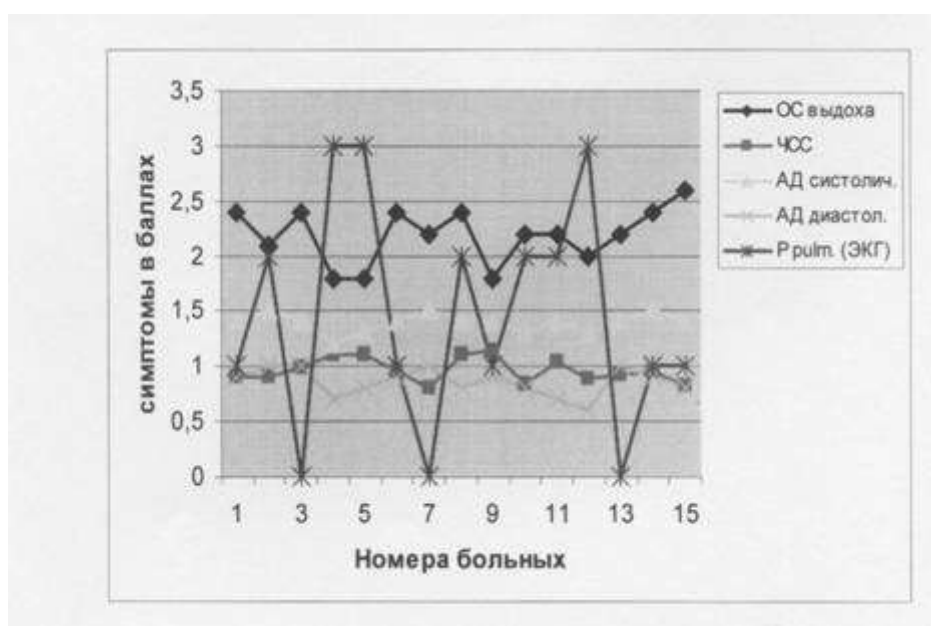


Рис. 2. Исходные гемодинамические показатели и показатели ПФМ у больных БА, осложненной висцеральным микозом.



При микологическом исследовании у всех больных выявлялись грибы рода *Candida*, у 3-х из них (20%) - *Aspergillus fumigatus*.

При дополнительном исследовании выявлялись признаки воспалительного процесса у 80 % больных, о чем свидетельствовало ускорение СОЭ (от 16 до 31 мм/час), у 46,67% больных - эозинофилия, подтверждающая наличие эндогенной сенсibilизации, более вероятно грибковой этиологии, так как исследование кала и дуоденального содержимого исключило наличие глистной инвазии и простейших. При этом уровень иммуноглобулинов класса М, А и G у всех больных оставался нормальным.

Признаки астенического синдрома выявлены у всех больных, что подтверждалось жалобами на выраженную общую слабость, быструю утомляемость, снижение трудоспособности, раздражительность, нарушение сна.

При объективном и дополнительном исследовании клинических признаков сердечной, хронической цереброваскулярной, печеночной и почечной недостаточности выявлено не было.

Сопутствующая патология в виде умеренной артериальной гипертензии в сочетании с абдоминальным ожирением и дислиппротеидемией (компоненты метаболического синдрома) имела место у 33,3% больных, признаки дерматомикоза и микоза ногтей пластинок выявлены у 53,3% больных.

При оценке качества жизни исследуемых больных выявлен низкий уровень самооценки больных, включенных в исследование, 5 из которых оценили качество жизни как неудовлетворительное, 9 - как удовлетворительное, и только 1 - как хорошее. Практически у всех больных имело место значительное снижение жизненной активности при повышенной личностной тревожности

### **Оценка влияния «ОВО-Д» (гель) на выраженность симптомов бронхиальной обструкции, висцерального микоза и качество жизни больных БА.**

Результаты исследования больных после 20 дневного курса лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика исследуемых показателей после 20-ти дневного курса лечения

| Показатели (n=15)        | 0 этап (M±m)   | 1 этап (M±m)   | p        |
|--------------------------|----------------|----------------|----------|
| Кашель                   | 1.666±0.1868   | 0.933±0.153    | 0,003346 |
| Удушье                   | 0.733±0.3304   | 0.266±0.181    | 0,067890 |
| Одышка                   | 1.933±0.3157   | 0.800±0.222    | 0,001474 |
| Мокрота                  | 1.133±0.2363   | 0.533±0.192    | 0,046854 |
| Сухие хрипы              | 2.333±0.3187   | 0.800±0.222    | 0,001474 |
| ОС выдоха                | 219.333±6.5076 | 285.333±16.983 | 0,000982 |
| ЧСС                      | 96.266±2.8676  | 78.666±1.652   | 0,000655 |
| АД систолич.             | 140.000±2.5819 | 135.666±2.004  | 0,142369 |
| АД диастол.              | 85.333±3.2170  | 79.333±1.532   | 0,059337 |
| P pulm. (ЭКГ)            | 1.466±0.2737   | 0.600±0.190    | 0,003346 |
| Эритроциты               | 4.606±0.1232   | 4.648±0.187    | 0,067890 |
| Гемоглобин               | 144.933±3.9538 | 152.600 ±4.770 | 0,043115 |
| Лейкоциты                | 6.160±0.4582   | 6.560±0.601    | 0,273323 |
| Палочкоядерн. нейтрофилы | 2.266±0.4625   | 3.400±1.166    | 0,465209 |

|                           |               |              |          |
|---------------------------|---------------|--------------|----------|
| Сегментоядерн. Нейтрофилы | 55.600±3.1710 | 48.000±2.529 | 0,500185 |
| Лимфоциты                 | 35.071±3.3732 | 39.800±3.152 | 0,715001 |
| Моноциты                  | 5.357±1.9628  | 4.200±0.969  | н/д      |
| Эозинофилы                | 4.785±0.9787  | 1.800±0.734  | н/д      |
| СОЭ                       | 19.266±2.0481 | 17.800±3.200 | 0,500185 |
| Глюкоза                   | 4.547±0.1786  | 4.500±0.318  | 0,067890 |
| Ig M                      | 1.137±0.1330  | 0.410±0.060  | н/д      |
| Ig A                      | 2.025±0.1953  | 1.530±0.090  | н/д      |
| Ig G                      | 10.750±0.8612 | 9.615±3.815  | н/д      |
| Грибы (соскоб)            | 2.666±0.1868  | 1.166±0.207  | 0,005062 |
| РИФ на грибы              | 2.538±0.18311 | 0.278±1.250  | 0,012516 |

Примечания: различия достоверны при  $p < 0,05$ .

0 этап - исходные показатели, 1 этап - результаты исследования после 20-ти дневного курса лечения.

В результате 20 дневного курса лечения антимикотическими препаратами в сочетании с ежедневным приемом «ОВО-Д» (гель) при проведении адекватных элиминационных мероприятий на фоне базисной терапии снизилась выраженность симптомов бронхиальной обструкции: у 3-х из 14 больных кашель полностью прекратился, у 11 - интенсивность его значительно уменьшилась, у 5-ти из 13 больных - исчезла одышка, у 8-ми - интенсивность ее значительно уменьшилась, приступы удушья сохранялись у 3-х из 5-ти больных, при этом выраженность их и частота приступов значительно уменьшились, что подтверждалось положительной динамикой аускультативных проявлений бронхиальной обструкции в виде уменьшения количества больных с сухими свистящими хрипами и их интенсивности (Рис. 3, 4).

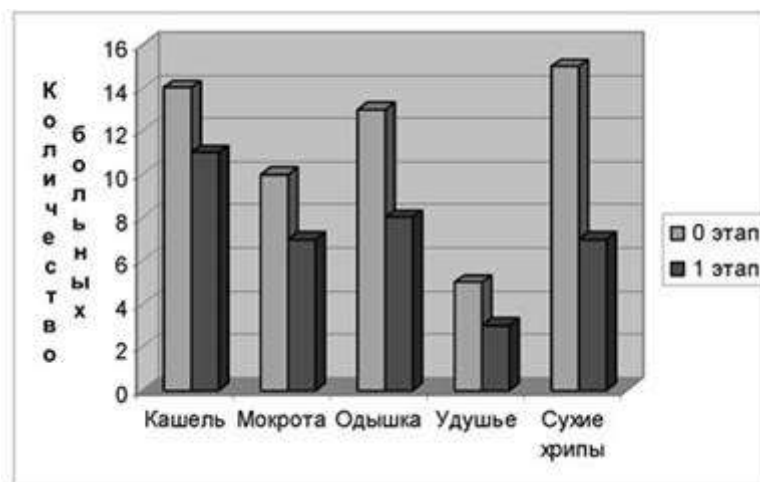


Рис. 3. Динамика симптомов бронхиальной обструкции после 20-дневного курса лечения.

Примечание: 0 этап - исходные показатели, 1 этап - после 20-ти дневного курса лечения.

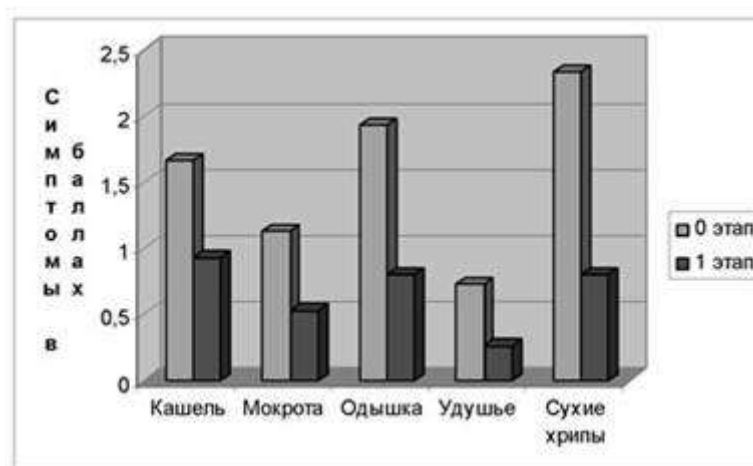


Рис. 4. Динамика интенсивности симптомов бронхиальной обструкции после 20-дневного курса лечения.

Примечание: 0 этап - исходные показатели, 1 этап - после 20-ти дневного курса лечения.

Уменьшение выраженности бронхиальной обструкции подтверждалось достоверным увеличением объемной скорости выдоха по данным динамической пикфлоуметрии и сопровождалось уменьшением частоты сердечных сокращений (с 96,27 до 78,66 в минуту) с достоверным снижением перегрузки правого предсердия по данным ЭКГ - исследования (Рис. 5).

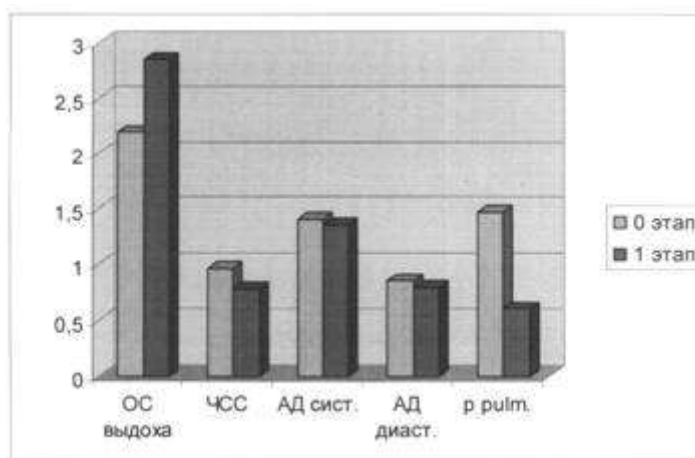


Рис. 5. Динамика показателей ПФМ, АД и ЭКГ- признаков перегрузки правого предсердия после 20-ти дневного курса лечения.

Примечание: 0 этап - исходные показатели, 1 этап - после 20-ти дневного курса лечения.

Анализ результатов клинико-лабораторного и биохимического исследований выявил тенденцию к уменьшению СОЭ и эозинофилии после 20-тидневного курса лечения, что сочеталось с достоверным уменьшением активности грибковой инфекции. У 2-х больных результаты микологического исследования стали отрицательными, у 3-х методом РИФ специфические антитела перестали определяться, у 7-ми титр антител остался на прежнем уровне, у одного повысился, что можно объяснить активацией иммунного ответа на фоне лечения. Микроскопия соскоба с языка у всех больных показала некоторое уменьшение интенсивности роста грибов.

Выраженные положительные сдвиги обнаружены в психоэмоциональной сфере больных. По результатам тестирования уменьшилась эмоциональная лабильность, раздражительность, нормализовался сон, уменьшилась слабость, утомляемость, повысилась работоспособность (Рис.6).

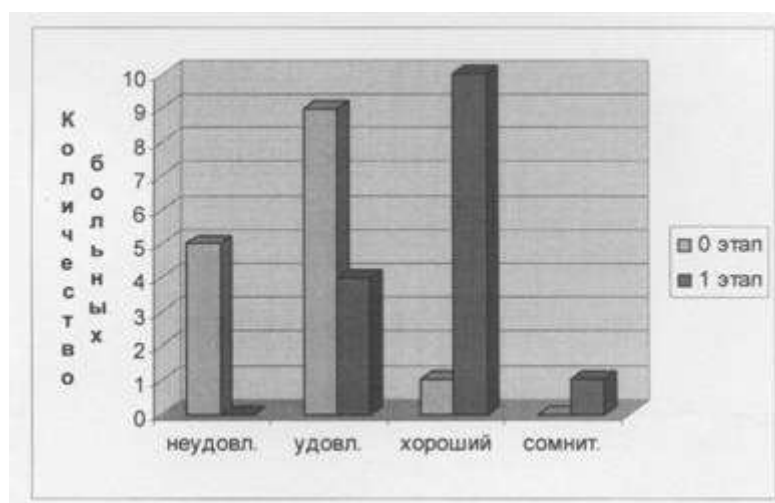


Рис. 6. Динамика показателей качества жизни после окончания 20-ти дневного курса лечения.

Примечание: 0 этап - исходные показатели, 1 этап - после 20-ти дневного курса лечения.

Восьми больным с сохраняющимися признаками БОС и грибковой инфекции был назначен дополнительный 10-дневный курс исследуемого препарата в дозе 100 мг в сутки. Результаты исследования данных больных приведены в таблице 3.

Таблица 3.

| Показатели (n=15)          | 0 этап (M±m)   | 1 этап (M±m)   | 2 этап (M±m) | p (1-2)  |
|----------------------------|----------------|----------------|--------------|----------|
| Кашель                     | 1.666±0.1868   | 0.933±0.153    | 0.375±0.182  | 0,224917 |
| Удушье                     | 0.733±0.3304   | 0.266±0.181    | 0.000        | н/д      |
| Одышка                     | 1.933±0.3157   | 0.800±0.222    | 0.250±0.163  | 0,067890 |
| Мокрота                    | 1.133±0.2363   | 0.533±0.192    | 0.000        | н/д      |
| Сухие хрипы                | 2.333±0.3187   | 0.800±0.222    | 0.000        | 0,067890 |
| ОС выдоха                  | 219.333±6.5076 | 285.333±16.983 | 335.0±23.603 | 0,779435 |
| ЧСС                        | 96.266±2.8676  | 78.666±1.652   | 74.0±1.647   | 0,042316 |
| АД систолич.               | 140.000±2.5819 | 135.666±2.004  | 130.0±3.779  | 0,361311 |
| АД диастол.                | 85.333±3.2170  | 79.333±1.532   | 78.75±2.950  | 0,422679 |
| P pulm. (ЭКГ)              | 1.466±0.2737   | 0.600±0.190    | 0.25±0.163   | 0,361311 |
| Эритроциты                 | 4.606±0.1232   | 4.648±0.187    | 4.4±0.400    | н/д      |
| Гемоглобин                 | 144.933±3.9538 | 152.600 ±4.770 | 146.5±8.500  | н/д      |
| Лейкоциты                  | 6.160±0.4582   | 6.560±0.601    | 6.4±0.400    | н/д      |
| Палочкоядерные нейтрофилы  | 2.266±0.4625   | 3.400±1.166    | 2.5±1.500    | н/д      |
| Сегментоядерные нейтрофилы | 55.600±3.1710  | 48.000±2.529   | 43.0±1.000   | н/д      |
| Лимфоциты                  | 35.071±3.3732  | 39.800±3.152   | 40.0±6.000   | н/д      |

|                |               |              |            |          |
|----------------|---------------|--------------|------------|----------|
| Моноциты       | 5.357±1.9628  | 4.200±0.969  | 16.0±14.00 | н/д      |
| Эозинофилы     | 4.785±0.9787  | 1.800±0.734  | 0.5±0.500  | н/д      |
| СОЭ            | 19.266±2.0481 | 17.800±3.200 | 17.0±1.000 | н/д      |
| Глюкоза        | 4.547±0.1786  | 4.500±0.318  | 4.500      | н/д      |
| Ig м           | 1.137±0.1330  | 0.410±0.060  | 0.750      | н/д      |
| Ig А           | 2.025±0.1953  | 1.530±0.090  | 1.830      | н/д      |
| Ig G           | 10.750±0.8612 | 9.615±3.815  | 11.050     | н/д      |
| Грибы (соскоб) | 2.666±0.1868  | 1.166±0.207  | 0.87±0.125 | 0,592980 |
| РИФ на грибы   | 2.538±0.18311 | 0.278±1.250  | 1.25±0.250 | 0,108810 |

Примечание: различия между показателями 1 и 2 этапа статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Как показали проведенные исследования, увеличение продолжительности курса лечения до 30 дней сопровождалось более выраженными позитивными сдвигами как по клиническим, так и по параклиническим признакам основного заболевания и микоза слизистых оболочек. Однако в связи с малым количеством больных (8 человек) различия между группами оказались статистически не достоверными. Наблюдения за исследуемыми больными в динамике (в течение 4 - 8 недель после прекращения приема «ОВО-Д» (гель)) показало постепенное нарастание выраженности положительного эффекта, полученного после 20 и 30-ти дневных курсов комплексной терапии с включением антимикотических препаратов и экстракта из мицелия вешенки обыкновенной (таблица 4), который сохранялся у некоторых больных в течение 4-6 месяцев.

Таблица 4

| Показатели (n=15)        | 0 этап (M±m)   | 1 этап (M±m)   | 2 этап (M±m) | 3 этап (M±m)   | p (0-3)  |
|--------------------------|----------------|----------------|--------------|----------------|----------|
| Кашель                   | 1.666±0.1868   | 0.933±0.153    | 0.375±0.182  | 0.153±0.104    | 0,002218 |
| Удушье                   | 0.733±0.3304   | 0.266±0.181    | 0.000        | 0.000          | 0,043115 |
| Одышка                   | 1.933±0.3157   | 0.800±0.222    | 0.250±0.163  | 0.153±0.104    | 0,003346 |
| Мокрота                  | 1.133±0.2363   | 0.533±0.192    | 0.000        | 0.076±0.076    | 0,005062 |
| Сухие хрипы              | 2.333±0.3187   | 0.800±0.222    | 0.000        | 0.000          | 0,001474 |
| ОС выдоха                | 219.333±6.5076 | 285.333±16.983 | 335.0±23.603 | 386.923±13.74  | 0,001474 |
| ЧСС                      | 96.266±2.8676  | 78.666±1.652   | 74.0±1.647   | 76.153±1.270   | 0,001474 |
| АД систолич.             | 140.000±2.5819 | 135.666±2.004  | 130.0±3.779  | 129.230±2.10 6 | 0,003346 |
| АД диастол.              | 85.333±3.2170  | 79.333±1.532   | 78.75±2.950  | 80.769±1.368   | 0,284504 |
| P pulm. (ЭКГ)            | 1.466±0.2737   | 0.600±0.190    | 0.25±0.163   | 0.153±0.104    | 0,003346 |
| Эритроциты               | 4.606±0.1232   | 4.648±0.187    | 4.4±0.400    | 4.316±0.174    | 0,248865 |
| Гемоглобин               | 144.933±3.9538 | 152.600 ±4.770 | 146.5±8.500  | 141.166±4.069  | 0,674987 |
| Лейкоциты                | 6.160±0.4582   | 6.560±0.601    | 6.4±0.400    | 6.600±0.301    | 0,753153 |
| Палочкояд. Нейтрофилы    | 2.266±0.4625   | 3.400±1.166    | 2.5±1.500    | 1.500±0.223    | 0,043115 |
| Сегментоядные нейтрофилы | 55.600±3.1710  | 48.000±2.529   | 43.0±1.000   | 56.666±4.184   | 0,177531 |
| Лимфоциты                | 35.071±3.3732  | 39.800±3.152   | 40.0±6.000   | 32.166±3.691   | 0,685831 |
| Моноциты                 | 5.357±1.9628   | 4.200±0.969    | 16.0±14.00   | 10.166±4.607   | 0,105646 |
| Эозинофилы               | 4.785±0.9787   | 1.800±0.734    | 0.5±0.500    | 1.000±0.516    | 0,067890 |

|                |               |              |            |              |          |
|----------------|---------------|--------------|------------|--------------|----------|
| СОЭ            | 19.266±2.0481 | 17.800±3.200 | 17.0±1.000 | 15.666±2.616 | 0,027709 |
| Глюкоза        | 4.547±0.1786  | 4.500±0.318  | 4.500      | 4.380±0.096  | н/д      |
| Ig M           | 1.137±0.1330  | 0.410±0.060  | 0.750      | 1.100±0.350  | н/д      |
| Ig A           | 2.025±0.1953  | 1.530±0.090  | 1.830      | 1.790±0.040  | н/д      |
| Ig G           | 10.750±0.8612 | 9.615±3.815  | 11.050     | 13.125±2.075 | н/д      |
| Грибы (соскоб) | 2.666±0.1868  | 1.166±0.207  | 0.87±0.125 | 0.363±0.152  | 0,005062 |
| РИФ на грибы   | 2.538±0.18311 | 1.250 ±0.278 | 1.25±0.250 | 0.300±0,213  | 0,011719 |

Примечание: различия достоверны при  $p < 0,05$ .

Так, выявлялось достоверно более выраженное по сравнению с 1 и 2 этапом наблюдения уменьшение выраженности клинических проявлений синдрома бронхиальной обструкции (рис. 8). Практически у всех больных кашель прекратился, сохраняясь у 2-х больных в виде легкого покашливания без хрипов в грудной клетке и отделения мокроты, исчезли приступы удушья, незначительная одышка возникала при воздействии неспецифических факторов (физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение, холодный воздух, резкие запахи) лишь у 2-х больных, что свидетельствовало о сохраняющейся гиперреактивности бронхов и было связано с длительной (предшествующей настоящему исследованию) передозировкой  $\beta$ -агонистов. При аускультации в спокойном и форсированном режиме сухие хрипы не выявлялись ни у одного больного.

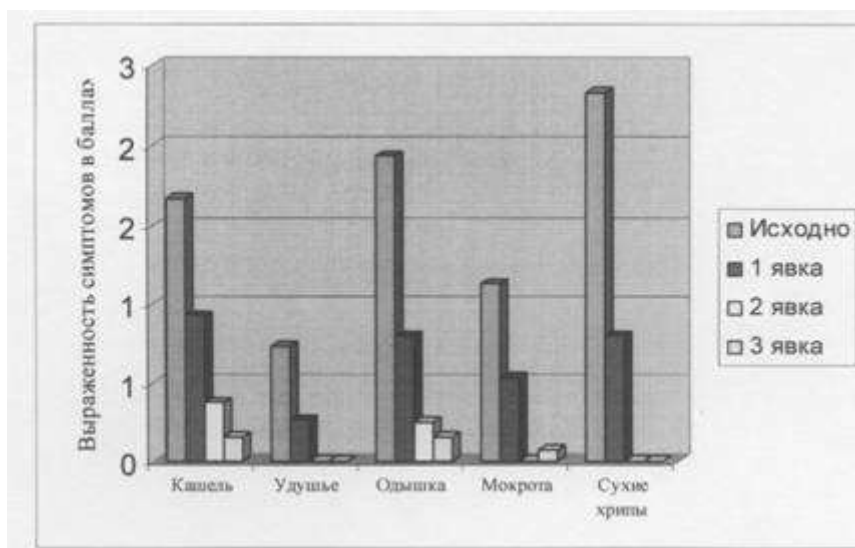


Рис. 7. Динамика выраженности бронхообструктивного синдрома в процессе наблюдения и лечения.

Практически полное восстановление бронхиальной проходимости после проведенного курса комплексной терапии подтверждалось результатами дополнительного исследования (рис. 8). По данным динамической пикфлоуметрии, имело место достоверное увеличение объемной скорости выдоха, достигающая максимальных значений к 4-8 неделе наблюдения.

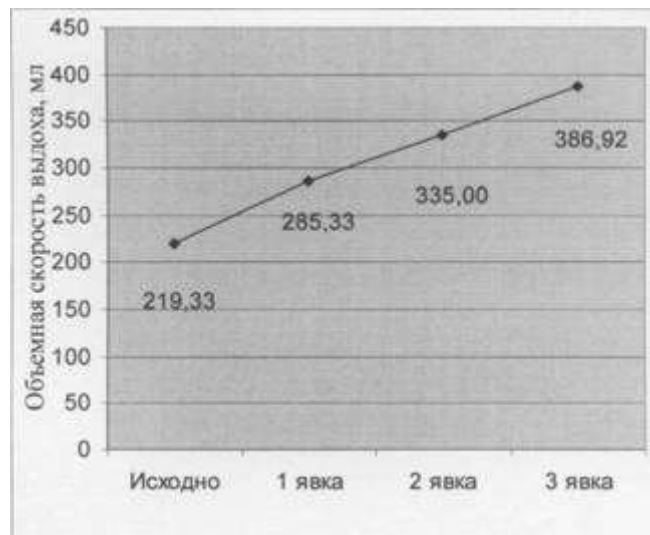


Рис. 8. Динамика показателей ПФМ в процессе наблюдения и лечения.

Подтверждением позитивного влияния комплексной терапии на бронхиальную проходимость являются гемодинамические сдвиги: достоверное снижение ЧСС и тенденция к снижению показателей систолического и диастолического давления (рис. 9). Это свидетельствует об уменьшении артериальной гипертензии в системе легочной артерии, которая возникает при транзиторной бронхальной обструкции в результате рефлексорного спазма артериол МККР и определяет формирование систолической перегрузки правых отделов сердца (правого предсердия и правого желудочка). При длительной обструкции бронхов активная легочная гипертензия может привести к гипертрофии и дилатации правого предсердия и правого желудочка и симптомам правожелудочковой недостаточности.

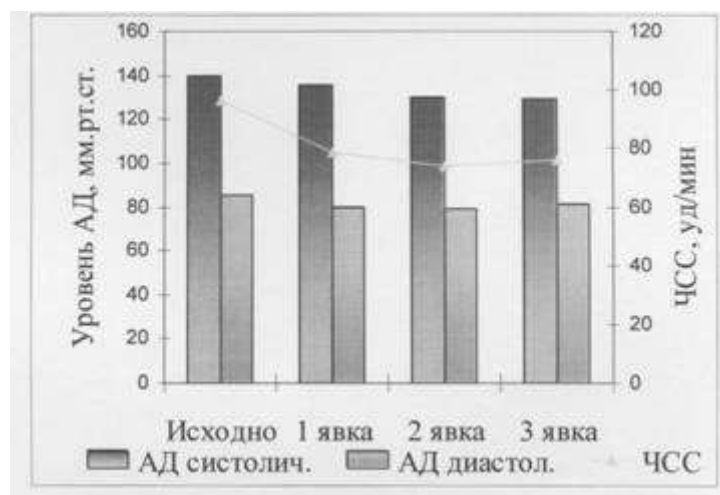


Рис. 9. Динамика гемодинамических показателей в процессе наблюдения и лечения.

О значительном снижении давления в системе МККР свидетельствуют и данные ЭКГ, а именно, уменьшение амплитуды предсердного зубца р, максимально выраженное к 4-8 неделе наблюдения (рис. 10). Это подтверждает эффективное снижение выраженности гиперреактивности бронхов на фоне адекватной терапии.

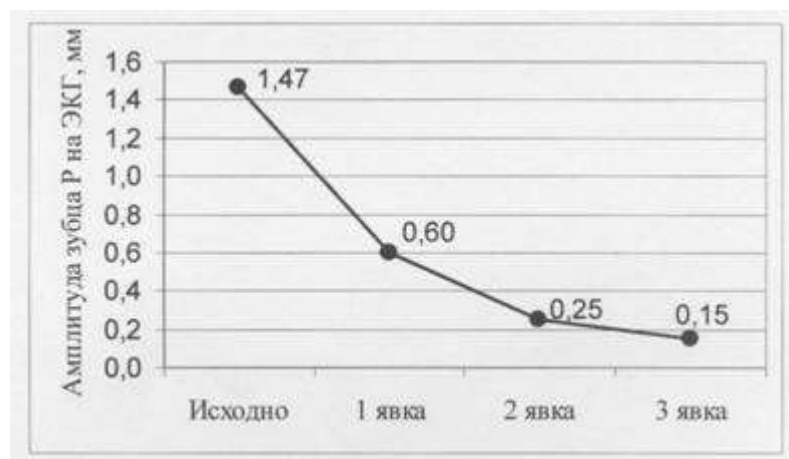


Рис. 10. Динамика ЭКГ признаков систолической перегрузки правого предсердия в процессе наблюдения и лечения

Через 4-8 недель после окончания курса антимикотической терапии в сочетании с экстрактом из мицелия вешенки обыкновенной наблюдалась тенденция к дальнейшему уменьшению выраженности клинических и лабораторных признаков висцерального микоза, о чем свидетельствовало дальнейшее уменьшение симптомов общей интоксикации и астенического синдрома, длительно сохраняющаяся нормотермия, уменьшение выраженности симптомов поражения слизистых оболочек полости рта, трахеи, урогенитального тракта, кожи и, в одном случае, ногтевых пластинок. Об уменьшении активности воспалительного процесса свидетельствовало достоверное снижение СОЭ и количества палочкоядерных нейтрофилов (рис 11, 12).

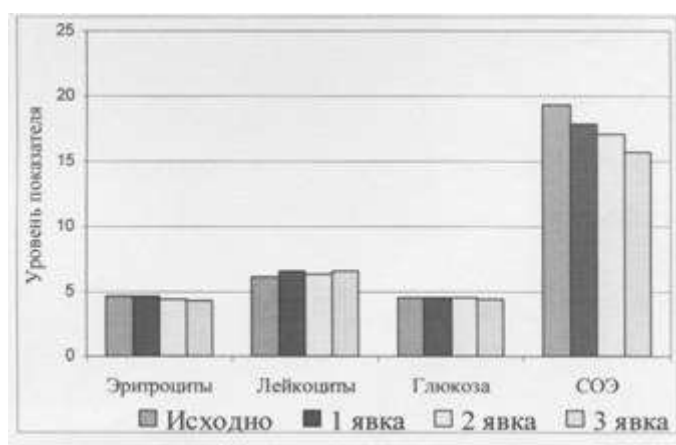


Рис. 11. Динамика показателей периферической крови в процессе наблюдения и лечения.

Уменьшение выраженности эозинофилии крови косвенно указывало на снижение активности грибковой суперинфекции, что подтверждалось почти полным исчезновением клинических симптомов микотического процесса и результатами микологического исследования (рис.12, 13).



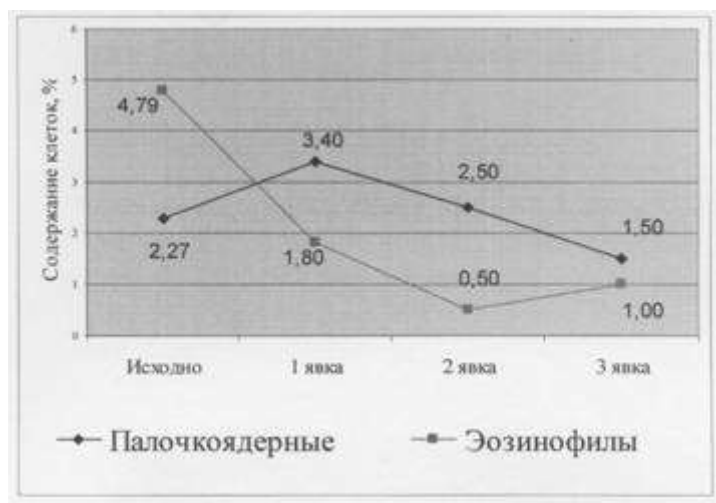


Рис. 12. Динамика показателей периферической крови в процессе наблюдения и лечения.

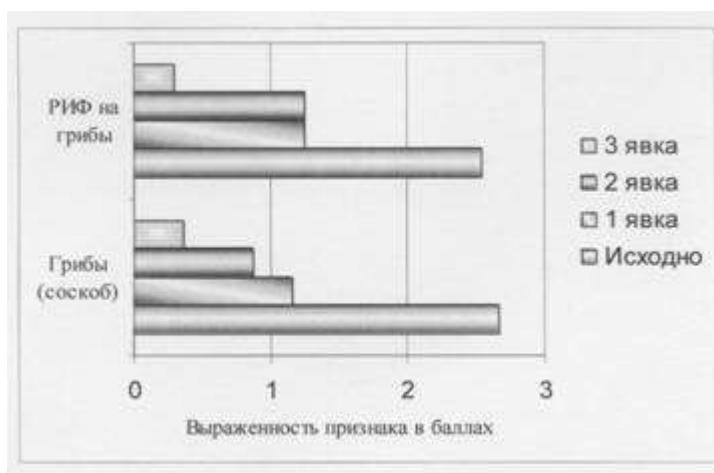


Рис. 13. Динамика микологических показателей в процессе наблюдения и лечения.

Через 4-8 недель после окончания курса лечения наблюдалась более четкая тенденция к увеличению продукции иммуноглобулинов класса G, что можно расценить как проявление стимулирующего влияния ОВО-Да на гуморальный иммунитет (рис. 14).

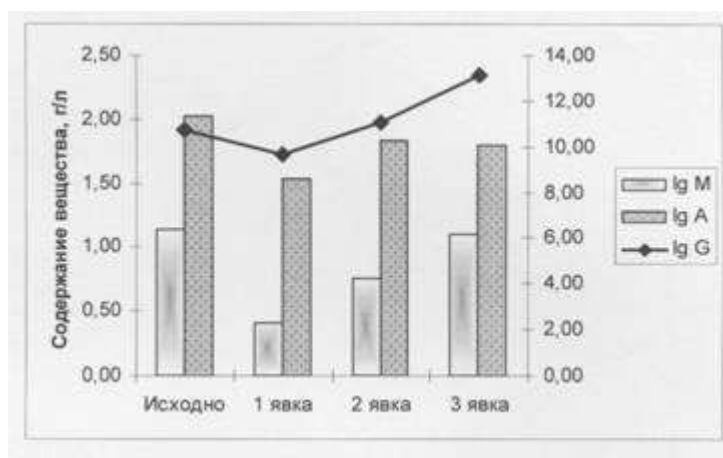


Рис. 14. Влияние комплексной терапии на показатели гуморального иммунитета у больных БА, осложненной висцеральным микозом.

На фоне комплексной терапии («ОВО-Д» (гель) + флюконазол) значительно уменьшилась потребность в  $\beta$ -агонистах, 2-е больных с длительной передозировкой симпатомиметиков в анамнезе перешли на эпизодический прием  $\beta$ -агонистов короткого действия (сальбутамол), остальные - прекратили их использование из-за отсутствия потребности в бронходилататорах, 3-е больных, получавшие СКС, перешли на ИКС, 2-е - снизили суточную дозу ИКС, 5 - прекратили ингаляции ГКС. К 4-8 неделе наблюдения отмечалось значительное улучшение общего состояния исследуемых больных: исчезла слабость, общее недомогание, повысился аппетит, работоспособность, нормализовался сон, исчезла раздражительность, тревожность, повысилась комплаентность (приверженность к лечению), доверие к врачам, проводившим исследование. Анализ результатов анкетирования выявил достоверное повышение качества жизни исследуемых больных (рис. 15).

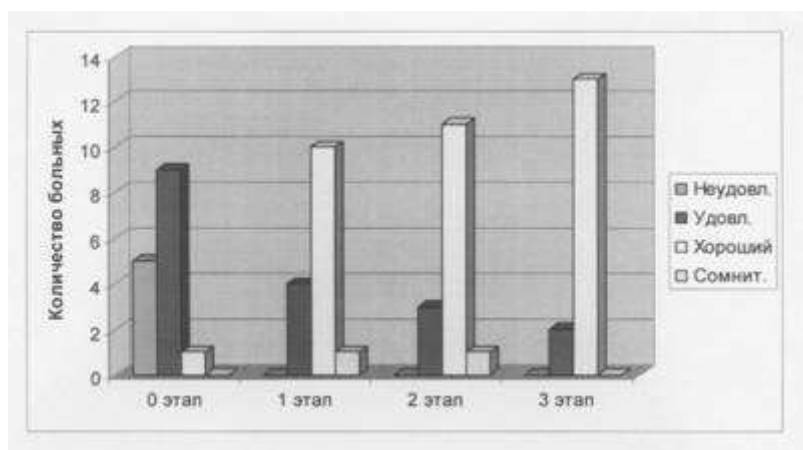


Рис. 15. Динамика показателей качества жизни больных на фоне наблюдения и лечения.

Через 4-8 недель после окончания курса лечения позитивное восприятие ситуации имело место у 13 больных и только 2-е оценивали качество жизни как удовлетворительное. Таким образом, результаты данного исследования показали возможность существенного повышения эффективности базисной и противогрибковой терапии при бронхиальной астме, осложненной висцеральным микозом, с помощью отечественного препарата «Экстракт мицелия вешенки обыкновенной «ОВО-Д» (гель), о чем свидетельствует:

1. значительное уменьшение выраженности симптомов бронхиальной обструкции и микотического поражения слизистых;
2. существенное улучшение общего состояния и самочувствия больных, показателей качества жизни;
3. уменьшение объема базисной и симптоматической терапии.

Исследуемый препарат в указанной выше суточной дозировке хорошо переносился больными, за весь период наблюдения не зарегистрировано случаев осложнений, побочных эффектов и аллергических реакций, связанных с приемом экстракта мицелия вешенки «ОВО-Д» (гель).

Полученные результаты позволяют расширить известные показания к применению препарата «ОВО-Д» (гель) и рекомендовать использование «ОВО-Д» (гель) в комплексной терапии бронхиальной астмы, осложненной висцеральным микозом, по следующей схеме: 100 мг ежедневно утром натощак за 1 час до еды в течение 20 дней (при тяжелом течении заболевания - до 30 дней) с повторными курсами через 2 - 3 месяца

по 10 дней в индивидуально подобранной дозе (100 или 50 мг 1 раз в день) в зависимости от выраженности симптомов бронхиальной обструкции и висцерального микоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология: В 2 т. / под ред. Г.Б. Федосеева. - СПб.: Норммедиздат, 2001. - Т. 1. - 815 с.; Т. 2. - 464 с.
2. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология болезней органов дыхания / Ю.Б. Белоусов, В.В. Омеляновский. - М., 1996. - 176 с.
3. Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. - Т. 1. - М.: Агар, 1997. - 431 с.
4. Бронхиальная астма / под ред. Г.Б. Федосеева. - СПб., 1996. - 463 с.
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А. Г. Чучалина. - М.: Атмосфера, 2002. - 160 с.
6. Голевцова З.Ш. Диагностическая ценность и информативность клинических и фенотипических признаков в ранней диагностике бронхиальной астмы / З. Ш. Голевцова, Н. В. Багишева, Н.В. Овсянников // Пульмонология. -2005. - №1. - С. 48-53.
7. Дрынов Г.И. Терапия аллергических заболеваний / Г.И. Дрынов. - М.:Боргес, 2004. - 398 с.
8. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы, одышки : руководство / под ред. А.Г. Чучалина ; сост. В.И. Трофимов. - М. : НТЦ КВАНТ, 2005. - 51 с.
9. Княжеская Н. П. Бронхиальная астма: некоторые аспекты диагностики и лечения / Н.П. Княжеская // Consilium medicum. - 2001. - Т. 3, № 12. - С.575-579.
10. Паттерсон Р. Аллергические болезни: диагностика и лечение : пер. с англ. / Р. Паттерсон, Л.К. Грэммер, П.А. Гринбергер ; под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. - 768 с.
11. Пульмонология: клинические рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина. -М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 225 с.
12. Сергеев А.Ю. Кандидоз / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. - М. : ТриадаХ, 2001. - 472 с.
13. Синдром лекарственного отягощения при бронхиальной астме // З. Ш. Голевцова, Багишева Н. В., Овсянников Н.В, Овсянникова Л. В. // Проблемы медицинской микологии. - 2004. - Т. 6, № 2. - С. 24-28.
14. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и астмоподобные состояния / А. Г. Чучалин // Кремлевская медицина. - 2002.- № 1. - С. 21-24
15. Голевцова З.Ш. Алгоритм фенотипической диагностики бронхиальной астмы в практике врача интерниста / З.Ш. Голевцова, Н.В. Багишева, В.П. Пономарев // Современные диагностические технологии на службе здравоохранения: Сб. науч. тр. - Омск, 2003. - С. 355-357.
16. Голевцова З.Ш. Актуальность проблемы ранней диагностики бронхиальной астмы для врача терапевта / З.Ш. Голевцова, Н.В. Багишева // Омский научный вестник. - 2003. - № 2 (23), приложение. - С. 116.
17. Голевцова З.Ш. Оценка диагностической значимости экзогенных и эндогенных факторов риска при бронхиальной астме / З.Ш. Голевцова, Н.В. Багишева, В.П. Пономарев // Актуальные проблемы деятельности диагностических центров в современных условиях: Материалы ежегодной конференции ДиаМА, СПб, 29 сентября-3 октября 2003г. - СПб., 2003. - С.105-106.
18. Голевцова З.Ш. Значение фенотипических признаков и данных анамнеза в ранней диагностике бронхиальной астмы / З. Ш. Голевцова, Н. В. Багишева, Н. В. Овсянников // 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. - СПб., 2003. - С. 51.

19. Голевцова З.Ш. Синдром лекарственного отягощения при бронхиальной астме: риск многократного увеличения «стоимости» болезни / З.Ш. Голевцова, Н.В. Овсянников, Л.В. Овсянникова, Н.В. Багишева // Фармакоэкономические исследования как основа повышения эффективности здравоохранения / Под ред. А.В. Гришина, Н.В. Юргеля, С.В. Скальского. - Омск, 2004. - С. 193-214.
20. Голевцова З.Ш. Бронхиальная астма. Алгоритм диагностики, современные принципы лечения: Метод. рекомендации / З.Ш. Голевцова, Н.В. Багишева, Н. В. Овсянников - Омск, 2004. - 28 с.
21. Багишева Н.В. Оценка уровня диагностики бронхиальной астмы на амбулаторном этапе / Н.В. Багишева, Н.В. Овсянников // 14 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. - Москва, 2004. - С. 309.
22. Синдром лекарственного отягощения при бронхиальной астме / З.Ш. Голевцова, Н.В. Багишева, Н.В. Овсянников, Л.В. Овсянникова // Проблемы медицинской микологии. - 2004. - Т. 6, № 2. - С. 24-27.
23. Singh N. Trends in epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. Clin Infect Dis 2001; 33: 1692-6.
24. Liebowitz LD, Ashbee HR, Evans EGV et al. A two year global evaluation of the susceptibility of Candida species to fluconazole by disk diffusion. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 4: 27-33.
25. Kontoyiannis DP, Mantadakis E, Samonis G. Systemic mycoses in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy. J Hosp Inf 2003; 53:243-58.
26. Pearson MM, Rogers D, Cleary JD, Chapman SW. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Ann Pharmacother 2003; 37: 420-32