

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.2-002.182-07-08

БОРОДИНА
Галина Львовна

**САРКОИДОЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ:
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Минск 2013

Работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»

Научный консультант: Гуревич Геннадий Львович, доктор медицинских наук, профессор, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»

**Официальные
оппоненты:**

Макаревич Александр Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 1-й кафедрой внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Коровкин Валентин Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фтизиопульмонологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Пирогова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая
организация:**

учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 17 октября 2013 года в 11⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83. Телефон ученого секретаря: 2725598; e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «_____» сентября 2013 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук



Т.В. Статкевич

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз в настоящее время рассматривается как системное заболевание неизвестной природы, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [А.А. Визель, 2011].

Представление о распространенности заболевания существенно изменилось: ранее оно считалось редким, а в настоящее время появилось много данных о быстро растущей заболеваемости саркоидозом во всем мире [Y. Hosoda, 2004; J. Gribbin et al., 2006; A. Karakatsani et al., 2009]. Имеются сведения об утяжелении течения саркоидоза, что проявляется в увеличении удельного веса генерализованных и гормонозависимых форм, повышением частоты рецидивов и обострений, развитием инвалидизирующих осложнений [Б.И. Дауров, 2006; Е.И. Шмелев и соавт., 2006; Е.Б. Владимирова, 2009; G. Rizzato 2004]. Полиморфизм клинической симптоматики определяет сложность диагностики, высокую вероятность диагностических ошибок и необходимость использования мультидисциплинарного подхода к диагностике саркоидоза [M. Drent, 2003].

В проблеме саркоидоза на сегодняшний день остается много нерешенных и спорных вопросов [А.Г. Хоменко, 1990; С.Н. Борисов, 2006; А.А. Визель, 2010; M. Giovinale, 2009]. Нуждается в совершенствовании диагностическая тактика, до сих пор не разработаны четкие прогностические критерии и показатели активности процесса. Лабораторные тесты, основанные на исследовании бронхоальвеолярной лаважной жидкости, являются технически сложными и инвазивными, что диктует необходимость внедрения более безопасных методик [M. Drent, 2003].

В связи с неуточненной этиологией процесса доказательная база в лечении саркоидоза ограничена. Глюкокортикоиды (ГК), являвшиеся основой терапии, утрачивают свои позиции в связи с высокой частотой побочных эффектов и отсутствием убедительных данных о влиянии на естественное течение саркоидоза [M. Judson, 2008; S. Paramothayan, 2002]. Накапливаются данные о перспективности использования таких альтернативных методов лечения, как антицитокиновая терапия [R. Vaughman, 2002]. Доказано, что пентоксифиллин вызывает дозозависимую супрессию фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [Z. Tong et al., 2003], однако его эффективность при саркоидозе признается не всеми. Окончательно не определена роль физиотерапевтических методов в лечении и реабилитации пациентов с саркоидозом, хотя существуют отдельные данные о положительном влиянии на течение заболевания рефлексотерапии, галотерапии и лазеротерапии [Т.В. Шаповалова, 2002; Ж.И. Селивонова, 1999; Н.Н. Старченкова, 2001]. При хронической па-

тологии нередко именно медицинская реабилитация определяет долгосрочный прогноз заболевания [В.Б. Смычек, 2010; Ф.А. Юнусов, 2008; M.D.L. Morgan, 2001]. Несмотря на актуальность, проблема медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом по-прежнему остается открытой, хотя ее успешное решение позволит значительно повысить функциональные возможности пациентов с саркоидозом [А.Ю. Черников, 2008].

Высокая значимость саркоидоза органов дыхания как медико-социальной проблемы, отсутствие согласованных подходов к диагностике и лечению заболевания, а также необходимость разработки программы медицинской реабилитации пациентов определили актуальность данной научной работы.

Настоящее исследование направлено на оптимизацию диагностики, разработку и внедрение новых методов лечебно-реабилитационного воздействия, а также технологии медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Постановление Совета Министров Республики Беларусь «Об утверждении перечня приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2006–2010 годы» от 17.05.2005, № 512). Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований Государственного учреждения «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в рамках финансируемых целевым назначением следующих научных тем:

– задания «Разработать и внедрить комплексную программу медицинской реабилитации у больных саркоидозом органов дыхания и критерии оценки ее результатов» отраслевой научно-технической программы Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Медицинская реабилитация» (головная организация – исполнитель задания – Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», сроки выполнения – 2001–2003 гг., № госрегистрации – 20022555, ответственный исполнитель задания – автор диссертации).

– задания НИР по научному обеспечению деятельности Министерства Здравоохранения республики Беларусь: «Разработать дифференцированные схемы патогенетической терапии больных саркоидозом органов дыхания» в рамках социального заказа (головная организация – исполнитель задания – Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр

пульмонологии и фтизиатрии», сроки выполнения – 2001–2003 гг., № госрегистрации – 20022588, ответственный исполнитель задания – автор диссертации).

Материалы диссертационной работы были использованы при разработке Государственной программы Республики Беларусь «Демографическая безопасность Республики Беларусь», утвержденной Указом Президента Республики Беларусь № 135 от 26.03.2007 (сроки выполнения – 2007–2010 гг.), Государственной программы Республики Беларусь «Туберкулез» (сроки выполнения – 2001–2004 гг.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования – повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с саркоидозом органов дыхания на основе разработки и внедрения новых подходов к диагностике, лечению и медицинской реабилитации.

Задачи исследования:

1. Провести анализ динамики показателей заболеваемости и первичной инвалидности вследствие саркоидоза и определить прогноз дальнейшего развития эпидемиологической ситуации в Республике Беларусь.

2. Провести анализ динамики клинического течения саркоидоза и изучить уровень минеральной плотности костной ткани пациентов с саркоидозом органов дыхания.

3. Разработать новые лабораторно-диагностические тесты дифференциальной диагностики, прогнозирования и определения активности саркоидоза на основе биохимического и иммунологического исследования индуцированной мокроты и интегрировать их в диагностический алгоритм, позволяющий оптимизировать процесс постановки и верификации диагноза у пациентов с саркоидозом органов дыхания.

4. Провести оценку клинической эффективности антицитокиновой терапии с использованием пентоксифиллина, разработать и внедрить новые физиотерапевтические способы лечения пациентов с саркоидозом органов дыхания (магнитолазеротерапия и сочетанное применение миллиметроволновой терапии и амброксола).

5. Выявить значимые прогностические клиничко-функциональные и лабораторные критерии для прогнозирования течения саркоидоза, определить критерии оценки реабилитационного потенциала пациентов.

6. Разработать комплексную технологию медицинской реабилитации для пациентов с саркоидозом органов дыхания, включающую экспертно-реабилитационную диагностику, протокол и алгоритм медицинской реабилитации с оценкой клинической эффективности.

Объект исследования: 400 пациентов с саркоидозом органов дыхания, в том числе сочетанным с поражением других органов и систем и генерализованным процессом, проходившие стационарное обследование и лечение в условиях Государственного учреждения «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в период 1996–2011 гг.

Предмет исследования: динамика заболеваемости и первичной инвалидности вследствие саркоидоза, клинико-лабораторные проявления и частота реактиваций саркоидоза, уровень общего липидного фосфора сурфактанта и цитокина ФНО- α в индуцированной мокроте, качество жизни пациентов, пути совершенствования диагностики и повышения эффективности медикаментозного и физиотерапевтического лечения и медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. В Республике Беларусь отмечается неуклонный рост заболеваемости саркоидозом органов дыхания, которая с 1977 г. увеличилась в 6,2 раза, что составило в 2010 г. 8,0 на 100 000 населения. Установленная динамика гендерно-возрастных особенностей структуры заболеваемости саркоидозом заключается в том, что в отличие от 80-х годов XX века среди пациентов преобладают женщины (59,4%), причем заболевание развивается у них в более позднем возрасте, чем у мужчин, что можно рассматривать как наиболее значимую клинико-эпидемиологическую тенденцию. Внедрение современных высокоэффективных методов диагностики и лечебно-реабилитационных мероприятий позволило снизить уровень первичной инвалидности вследствие саркоидоза в 2,8 раза по сравнению с 1995 годом.

2. Саркоидоз в 37,3% случаев имеет рецидивирующее течение с периодами обострений и ремиссий. Подавляющее число реактиваций саркоидоза (94,3%) наблюдается в конце 1-го – начале 2-го года после его выявления, при этом малосимптомное течение может являться достоверным предиктором характера течения заболевания (относительный риск рецидива – $8,25 \pm 0,74$; 95% ДИ 1,90–35,40; $p=0,020$).

3. Снижение уровня минеральной плотности костной ткани (на 16,3–17,1%, $p<0,05$) у пациентов с саркоидозом коррелирует с нарушениями функции внешнего дыхания (прямая зависимость между степенью деминерализации костей и уровнем жизненной емкости легких; $r=0,76$; $p<0,01$), а также уровнем провоспалительных цитокинов ФНО- α и интерлейкин-6 (обратно пропорциональная зависимость ($r=-0,69$; $p<0,01$ и $r=-0,64$; $p<0,05$ соответственно)) и не зависит от гендерных характеристик.

4. Разработанные высокочувствительные лабораторные тесты, основанные на исследовании уровня общего липидного фосфора сурфактанта и цитокина ФНО- α в индуцированной мокроте, могут использоваться для диф-

ференциальной диагностики с туберкулезом, прогнозирования клинического течения, характеристики степени активности саркоидоза (диагностическая чувствительность, эффективность и предсказательная ценность в пределах 63,3–98,2%).

5. Антицитокиновая терапия с использованием пентоксифиллина и разработанные физиотерапевтические методы лечения пациентов с саркоидозом на основе миллиметроволновой терапии в сочетании с амброксолом и магнитолазеротерапии способны повысить клиническую эффективность комплексного лечения пациентов с саркоидозом органов дыхания.

6. Разработанная технология медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания может позволить существенно повысить функциональные возможности и качество жизни пациентов, снизить степень ограничения жизнедеятельности у 26,3% пациентов, предотвратить раннюю инвалидность, а также уменьшить в 2 раза частоту реактиваций заболевания ($\chi^2=4,121$; $p=0,042$).

Личный вклад соискателя. Соискателем совместно с научным консультантом определена тема диссертации, поставлены цели и задачи, определены пути их достижения. Диссертантом лично выделены этапы работы и определен дизайн исследований, организован отбор пациентов для включения в исследование. Все основные научные результаты диссертационной работы получены автором лично. В работе использованы материалы научно-исследовательских разработок, в которых автор являлась ответственным исполнителем. Соискателем лично осуществлены набор клинического материала, учет отдаленных результатов лечения, выполнение функциональных проб, интервьюирование пациентов по опроснику качества жизни (КЖ), получение индуцированной мокроты (ИМ) у пациентов. Автором лично проведен анализ показателей заболеваемости и инвалидности вследствие саркоидоза, а также их гендерно-возрастной структуре. Участие всех соавторов отражено в совместных публикациях. Изучение фосфолипидного состава сурфактанта изложено в публикациях [2–6, 18, 20, 21, 25, 62, 64, 70, 74, 76, 79, 80, 82, 86, 87, 99, 100, 121, 122, 128] – вклад соискателя 85%. Анализ уровня цитокинов в сыворотке крови, бронхоальвеолярном смыве и индуцированной мокроте отражен в совместных публикациях [6, 18, 28, 37, 52, 55, 69, 75, 84, 85, 88, 108, 111, 114] – вклад диссертанта 90%. Изучение перекисного окисления липидов и антиоксидантного статуса у пациентов с саркоидозом изложено в совместных публикациях [1, 21, 61, 123, 128] – вклад соискателя 85%. Диссертантом лично сформулирована концепция разработки новых методов дифференциальной диагностики и оценки степени активности саркоидоза, подтвержденная заявками на получение патентов (а2012139 и а2012140 на изобретения «Способ определения активности саркоидоза органов дыха-

ния» и «Способ дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза легких») – вклад соискателя 90%. Алгоритмы диагностики саркоидоза и медицинской реабилитации разработаны исследователем лично – вклад соискателя 100%. Изучение минеральной плотности костной ткани изложено в статьях [19, 39, 57, 81], при этом интерпретация результатов выполнялось диссертантом – вклад 90%. Разработка способов повышения эффективности лечения саркоидоза на основе магнитолазеротерапии [24, 89, 102, 125, 126] – вклад соискателя 90%. Автором проведено формирование баз данных, написание и оформление диссертационной работы. Лично сформулированы выводы и практические рекомендации. Конкретное личное участие автора в получении научных результатов, представленных в диссертации, составляет 90%.

Апробация результатов диссертации. Результаты диссертационного исследования докладывались на 14-м Европейском конгрессе по клинической химии и лабораторной медицине (Прага, 2001), X съезде терапевтов Республики Беларусь (Минск, 2001), республиканской конференции с международным участием, посвященной 75-летию НИИ пульмонологии и фтизиатрии «Актуальные проблемы фтизиатрии и пульмонологии» (Минск, 2003), XII и XIV Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 2002, 2004), международной конференции «Лазерно-оптические технологии в биологии и медицине» (Минск, 2004), клинической конференции ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» (Минск, 2006), 5, 7, 8, 10, 11, 13-м конгрессах турецкого респираторного общества (Анталья, 2002, 2004, 2005, 2007, 2008, Стамбул, 2010), VI и VII международных научных конференциях «Лазерная физика и оптические технологии» (Гродно, 2006, Минск, 2008), 11–19-м конгрессах Европейского респираторного общества (Берлин, 2001, 2008; Стокгольм, 2002, 2007; Вена, 2003, 2009; Глазго, 2004; Копенгаген, 2005; Мюнхен, 2006; Барселона, 2010), заседаниях Минского городского общества фтизиатров (Минск, 2009) и Минского городского респираторного общества (Минск, 2012), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы оказания медицинской помощи пациентам с терапевтической патологией» (Минск, 2012).

Опубликованность результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 130 научных работ, в том числе 25 статей в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, объемом 16,5 авторских листа (среди них 1 статья в журнале «Respiration» (далее зарубежье) и 4 – в странах ближнего зарубежья), 97 публикаций в иных журналах, сборниках научных трудов, материалах конференций и тезисов докладов. Соискатель является автором 4 патентов и 2 заявок на изобретение, 4 инструкций по

применению, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 273 страницах машинописного текста, состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в 5 главах, заключения, библиографического списка, включающего 354 литературных источника (из них 188 русскоязычных и 166 иностранных), списка публикаций автора и 5 приложений. Работа иллюстрирована 47 таблицами (18 страниц) и 61 рисунком (24 страницы).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Анализ эпидемиологических показателей по саркоидозу в Республике Беларусь проводился за период с 1997 по 2010 гг. в сопоставлении с аналогичными общереспубликанскими показателями за период с 1970 по 1977 гг. Анализ динамики первичной инвалидности вследствие саркоидоза осуществлялся на основании государственного реестра «Инвалидность» за период с 1991 по 2010 гг. Прогноз заболеваемости и первичной инвалидности вследствие саркоидоза на период до 2015 г. был рассчитан на основании уравнения линейного тренда.

Проводились динамические проспективные аналитические исследования по характеристике клинического течения саркоидоза, оценке уровня фосфолипидов сурфактанта и цитокинов в бронхоальвеолярном смыве (БАС), индуцированной мокроте (ИМ) и сыворотке крови, уровню минеральной плотности костной ткани (МПКТ), эффективности медикаментозных и физиотерапевтических методов лечения и технологии медицинской реабилитации.

Исследование проводилось на базе клиники ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в период с 1996 по 2011 гг. Материалом для исследования явились данные обследования 400 пациентов с саркоидозом органов дыхания (средний возраст $35,2 \pm 5,9$ лет; 95% ДИ: 23,6–46,8; в том числе проспективно – 354 пациента), а также пациентов с туберкулезом легких, которые были обследованы в качестве групп сравнения при разработке способа дифференциальной диагностики (34 пациента) и оценке качества жизни (45 пациентов). Группировка пациентов осуществлялась в соответствии с международной классификацией, согласно которой I стадия диагностирована у 187 пациентов, II – у 144, III стадия – у 54, IV – у 15 пациентов. Среди анализируемых пациентов 186 (46,5%) были мужского пола и 214 (53,5%) – женско-

го. Средняя продолжительность заболевания составила $4,7 \pm 0,9$ лет (95% ДИ: 2,9–6,5). Критерии исключения из исследования:

1. Отказ от включения в исследование
2. Изолированные внелегочные формы саркоидоза (0 стадия)
3. Наличие сопутствующих заболеваний с нарушением функции органов и систем организма, острых инфекционных заболеваний, онкологических процессов, острых заболеваний, требующих неотложной помощи (например, инфаркт миокарда)
4. Наличие осложнений основного заболевания, требующих экстренной помощи (легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс и т. д.)
5. Возраст до 18 и старше 65 лет (таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика общей группы пациентов, n=400

Признаки	Количество пациентов
Гендерная характеристика (количество мужчин/ женщин)	186/214
Средний возраст	$35,2 \pm 5,9$ лет
Высшее или неоконченное высшее образование	199
Саркоидоз, стадия I	187
Саркоидоз, стадия II	144
Саркоидоз, стадия III	54
Саркоидоз, стадия IV	15
Бессимптомный саркоидоз	74
Курение	75
ИМТ, кг/м ²	$26,1 \pm 3,4$
Впервые выявленные пациенты	289
Пациенты с обострениями и рецидивами	111
Неспецифические симптомы (слабость, артритический и интоксикационный синдромы)	156
Симптомы, связанные с вовлечением органов дыхания	104
Нормальная функция внешнего дыхания	211
Обструктивные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД)	67
Рестриктивные нарушения ФВД	54
Смешанные нарушения ФВД с преобладанием обструктивных	30
Смешанные нарушения ФВД с преобладанием рестриктивных	38
Лимфопения	104
Лейкоцитоз и повышение СОЭ	51
Экстраторакальные проявления саркоидоза	29
Сопутствующая патология	284
Использование ГК в анамнезе	59
Отрицательная реакция Манту с 2 ТЕ	302

Для оценки эффективности терапии пентоксифиллином сформирована группа из 133 пациентов с саркоидозом органов дыхания (76 женского и 57 мужского пола в возрасте $34,5 \pm 2,4$ лет; 95% ДИ: 26,1–40,3). Все обследо-

емые были разделены на группы в зависимости от способа лечения слепым методом. Клинико-рентгенологическая эффективность пентоксифиллина оценивалась отдельно в группах пациентов, лечившихся без использования глюкокортикоидов (ГК) (I и II группы) и получавших ГК (III и IV группы), что определялось различной тяжестью течения заболевания. Пациенты I основной группы получали пентоксифиллин в дозе 800 мг в сутки, II группы сравнения – только стандартную терапию антиоксидантами. Пациенты III основной группы (30 человек) получали пентоксифиллин в дозе 800 мг/сутки и ГК (в начальной дозе 25–30 мг в пересчете на преднизолон). Представители IV группы сравнения (46 пациентов) получали только ГК в той же начальной дозе.

Для изучения эффективности комбинированного использования амброксола и миллиметроволновой терапии (ММТ) 97 пациентов с саркоидозом (у 56 пациентов – I ст., а у 41 пациентов – II–III ст.; возраст $32,6 \pm 5,8$ лет) были разделены на 2 группы слепым методом. Пациенты основной группы (n=46) дополнительно к стандартной схеме лечения (I_C подгруппа (n=16) пациентов использовала ГК) получали амброксол на фоне ММТ. Группа сравнения (n=51) получала только стандартную терапию без использования амброксола и ММТ (II_C подгруппа (n=17) – только ГК).

С целью оценки эффективности магнитолазеротерапии (МЛТ) 50 пациентов (средний возраст $31,4 \pm 4,8$ лет; I ст. – у 17, II–III – у 33 пациентов), были разделены на группу сравнения (25 пациентов в возрасте $30,3 \pm 5,2$ лет; ж/м – 13/12; I стадия саркоидоза – у 9 пациентов, II–III стадии – у 16 пациентов, из которых 12 принимали ГК), представители которой получали стандартную терапию, и основную (25 пациентов в возрасте $33,2 \pm 5,7$ лет; ж/м – 14/11; I стадия саркоидоза – у 8 пациентов, II–III стадии – у 17 пациентов, из которых 10 использовали ГК) – дополнительно проходившие курс МЛТ.

Для оценки эффективности технологии медицинской реабилитации обследованы 116 пациентов (средний возраст $34,4 \pm 4,8$ лет; женского пола – 67, мужского – 49; I ст. – у 37 пациентов, II – у 62, III – у 17), которые были разделены на 2 подгруппы слепым методом. Основную группу составили 76 пациентов (средний возраст $35,2 \pm 4,6$ лет; ж/м – 45/31), которым проводились мероприятия медицинской реабилитации, дифференцированные в соответствии со степенью выраженности функциональных нарушений согласно ФК. Группа сравнения представлена 40 пациентами (средний возраст $33,9 \pm 4,8$ лет; ж/м – 21/19), в ведении которых использовались только лечебный режим, диета и адекватная базисная терапия. Все сравниваемые группы пациентов были рандомизированы по клинико-рентгенологическим и лабораторным данным.

Количественное определение общего липидного фосфора (ОЛФ) проводили методом V. Vaskovsky, 1975. Основные фосфолипидные фракции сурфактанта разделяли методом тонкослойной хроматографии (R. Mason et al., 1976). Определение Т, В, Т-активных лимфоцитов проводили методом спонтанного розеткообразования. CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{8+} , CD^{16+} , CD^{19+} , CD^{71+} определяли методом цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов (R. Daniele, 1988). Содержание сывороточных иммуноглобулинов А, М, G – методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini, 1967. Количественное определение ФНО- α , γ -ИФ, ИЛ-4 и ИЛ-6 в периферической крови, БАС и ИМ проводили методом твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью наборов реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия), наборов, изготовленных в НИИ гематологии и переливания крови МЗ РБ, и тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия). Об окислительном метаболизме и антиоксидантной защите судили по содержанию диеновых конъюгатов и диенкетонов в сыворотке крови с использованием метода ультрафиолетовой фотометрии гептанового экстракта гидроперекисей липидов при 233 нм и 278 нм (В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная, 1983 в модификации В.С. Камышникова, 1990), уровню шиффовых оснований, ретинола и α -токоферола, определяемых на спектрофлюориметре MPF-4 «Hitachi» (Япония) (В.С. Камышников, 1990).

МПКТ определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (диагностический комплекс «DexaScanDX-10» («Direx», Израиль)).

Методика комбинированного использования амброксолола и ММТ. Препарат амброксолол в дозе 90–180 мг/сутки назначался за 3 приема перорально ежедневно в течение 20–30 суток одновременно с проведением ММТ на аппарате «Промель» на верхнюю треть грудины контактно в непрерывном режиме при длине волны 5,6 или 7,1 мм в течение 30–40 минут ежедневно общим курсом 20–25 процедур.

Методика МЛТ. Использовалась комбинированная двуцветная магнитолазеротерапия на аппарате «Люзар МП», заключающаяся в воздействии непрерывным коллимированным излучением сначала красной области спектра с длиной волны $0,67 \pm 0,02$ мкм при плотности мощности излучения 50–60 мВт/см², а затем – инфракрасной области спектра с длиной волны $0,78 \pm 0,02$ мкм при плотности мощности 90–100 мВт/см² в сочетании с постоянным магнитным полем индукцией 40 ± 10 мТл на каждую из 6 точек, расположенных паравертебрально справа и слева от остистых отростков позвонков на уровне Th3–Th6, на середину тела грудины, центр яремной ямки и точки в центре надплечий (10–12 ежедневных процедур).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью пакета программ для медико-биологических исследований Statistica 6.0. В качестве порогового уровня статистической значимости принимали $p=0,05$. Рассчитывались показатели отношения рисков/шансов и Хи-квадрат. Для оценки диагностической надежности и прогностической значимости определялись показатели диагностической чувствительности, специфичности, эффективности и предсказательной ценности «-» и «+» результатов тестов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Заболееваемость, распространенность и инвалидность вследствие саркоидоза в Республике Беларусь

С 1977 г. заболеваемость саркоидозом в Беларуси увеличилась в 6,2 раза и в 2010 г. составила 8,0 на 100 000 населения. Прирост показателя заболеваемости с 1977 по 2010 гг. составил 515%. Наиболее быстрыми темпами росли показатели в 80–90-е годы, что обусловлено совершенствованием диагностики саркоидоза. Но рост заболеваемости в Республике Беларусь продолжается и в соответствии с составленным прогнозом достигнет в 2015 г. уровня 9,2 на 100 000 населения, что подтверждает данные литературы о росте заболеваемости саркоидозом во всем мире (рисунок 1).

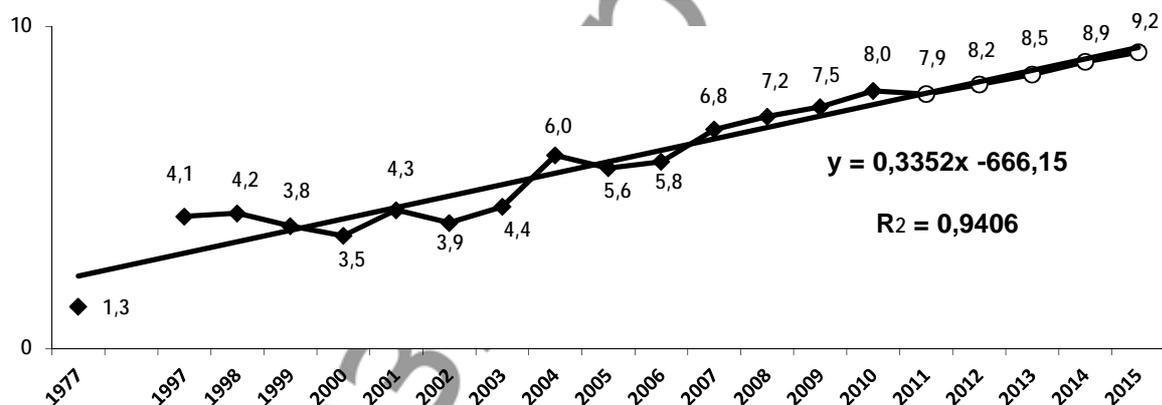


Рисунок 1 – Прогноз заболеваемости саркоидозом в Республике Беларусь

Выполненное нами исследование свидетельствует о заметном изменении возрастно-половой структуры заболеваемости саркоидозом на протяжении последних 40 лет. По данным Борисевич Г.А., 1978, в период 1970–1978 гг. саркоидоз был характерен только для лиц молодого возраста (83,6% заболевших составляли пациенты в возрасте до 40 лет). Пик заболеваемости приходился на возраст около 25 лет. Незначительно преобладали лица мужского пола (53%). В настоящее время среди пациентов в целом преобладают женщины (59,4%); в возрастных группах до 25 лет и 25–34 года оказалось больше мужчин, а в возрасте старше 35 лет – женщин. В группе мужчин макси-

мальный уровень заболеваемости приходится на возраст 25–34 года (40,7% пациентов), в группе женщин он сместился на возрастной период 35–44 года. Среди женщин лица старше 44 лет составляют $26,8 \pm 1,6\%$, а среди мужчин – $9,5 \pm 0,7\%$, $p < 0,05$, в то время как в период 1970–1978 гг. у пациентов в возрасте старше 44 лет саркоидоз не регистрировался. Распространенность саркоидоза в Республике Беларусь достигла в 2010 г уровня 47,5 на 100 000 населения, что превышает показатели многих Европейских стран.

В итоге констатировано, что в настоящее время в Республике Беларусь саркоидоз является часто встречающимся заболеванием с тенденцией к дальнейшему росту распространенности, поражающим преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста с небольшим преобладанием женщин. Наиболее значимой как в эпидемическом, так и в клиническом аспекте является тенденция к смещению заболеваемости на старшие возрастные группы, более характерная для лиц женского пола.

Показатель первичной инвалидности вследствие саркоидоза, начиная с 1991 г., постепенно повышался, достиг своего максимума в 1995 г., а затем начал волнообразно, но неуклонно снижаться. С 1995 по 2010 гг. показатель первичной инвалидности снизился в 2,8 раза и, согласно прогнозу, составит в 2015г. 0,0012 на 10 000 населения. Сопоставление динамики показателей заболеваемости и первичной инвалидности вследствие саркоидоза свидетельствует об отсутствии тесных корреляционных связей между этими показателями. Несмотря на неуклонный рост заболеваемости саркоидозом, показатель выхода на инвалидность, начиная с 1996 г., постепенно снижается.

Наиболее распространенной причиной инвалидности при саркоидозе является прогрессирующая дыхательная недостаточность (ДН), определяющая стойкий характер нетрудоспособности и низкий процент реабилитации (в 54,7% – II или I группа инвалидности). Большинство пациентов, впервые признанных инвалидами вследствие саркоидоза, были трудоспособного возраста, что подчеркивает социально-экономическую значимость проблемы, однако средний возраст инвалидов постепенно повышается, что отражает успехи в ранней диагностике, лечении и медицинской реабилитации пациентов. Среди впервые признанных инвалидами 66,9% составляют лица в возрасте 30–54 лет. У мужчин в 7,5 раз выше, чем у женщин уровень выхода на инвалидность в возрасте 20–24 г., а максимальный уровень наблюдается в возрасте 35–39 лет (доля пациентов – 21,7%). У женщин отмечаются два равнозначных возрастных интервала с максимальным уровнем первичной инвалидности (35–39 лет и 50–54 года).

Таким образом, внедрение современных диагностических приемов и эффективных лечебно-реабилитационных программ (в том числе разработанных в ходе настоящего исследования) позволило добиться снижения за

последние 6 лет показателей общей инвалидности вследствие саркоидоза в 1,8 раза (с 0,037 до 0,020 на 10 000 населения).

Особенности клинического течения и частота реактиваций саркоидоза в Республике Беларусь

Анализ анамнестических данных показал, что среди пациентов преобладали работники умственного труда. Отмечалась низкая частота встречаемости вредных привычек: курение (17,8%), злоупотребление алкоголем (1,3%). В социальном плане пациенты с саркоидозом представляли собой высокообразованную, социально активную и хорошо адаптированную группу населения молодого и среднего возраста, ведущую здоровый образ жизни.

Бессимптомное течение саркоидоза являлось преобладающим. Выявлено повышение частоты встречаемости экстраторакальных проявлений саркоидоза – с 5,0% в 1996–2000 гг. до 10,8% в 2006–2011 гг. ($\chi^2=4,214$; $p=0,040$), однако их удельный вес остается невысоким, что свидетельствует о необходимости совершенствования их диагностики.

Наблюдалось заметное повышение частоты морфологической верификации саркоидоза: с 48,0% в 1996–2003 гг. до 64,0% в 2004–2011 гг. ($\chi^2=9,705$; $p=0,002$), что связано с широким развитием эндоскопической техники и повышением технических возможностей для выполнения различных видов биопсий.

В Республике Беларусь сохранена ведущая роль профилактических обследований в выявлении саркоидоза (более 70,0%), что способствует ранней диагностике процесса и снижению частоты диагностических ошибок при первичном обследовании ($22,4\pm 3,5\%$ в 1996–2003 гг. и $15,9\pm 2,1\%$ в 2004–2011 гг.; $\chi^2=4,249$; $p=0,039$).

Анализ отдаленных результатов лечения в сроки до 2 лет для определения частоты обострений и в сроки от 2 до 10 лет для оценки частоты рецидивов заболевания показал, что в целом реактивация саркоидоза наблюдается у $37,3\pm 4,1\%$ пациентов. Статистически значимой связи между частотой обострений и характером течения процесса не было выявлено (относительный риск обострения (ОР) – $0,62\pm 0,37$; 95% ДИ: 0,30–1,26; $p=0,688$). В то же время риск рецидива достоверно ассоциируется с малосимптомным течением заболевания (ОР > 1 и составил $8,25\pm 0,74$; 95% ДИ: 1,90–35,40; $p=0,020$), который может рассматриваться как достоверный предиктор рецидивирования.

С целью изучения системных эффектов саркоидоза проведено исследование уровня МПКТ и оценка влияния на нее провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли (ФНО)- α и интерлейкина (ИЛ)-6 у 54 пациентов с саркоидозом (I–III ст.) без поражения костно-суставного аппарата и сопутствующих эндокринных заболеваний, никогда не лечившихся ГК (средний возраст – $38,6\pm 4,7$ лет; ж/м – 23/31). Длительность заболевания составила

4,3±0,7 лет. Среди обследованных 5 пациентов курили (9,3%), индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил 24,3±4,7. Выявлен сравнительно равномерный уровень деминерализации губчатого и компактного вещества костной ткани, $p < 0,05$. Статистически значимых различий показателей МПКТ у пациентов разного пола и с различными стадиями заболевания не было выявлено. Отмечалась прямо пропорциональная зависимость между степенью деминерализации костей и нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД), прежде всего жизненной емкости легких (ЖЕЛ) ($r = 0,76$, $p < 0,01$). У пациентов со снижением ЖЕЛ минеральная плотность губчатого вещества костей составила в среднем 78,2±4,7%, а компактного – 79,2±6,9% от показателя пациентов с нормальной ФВД, $p < 0,05$.

Обнаружена достаточно тесная отрицательная корреляционная связь между показателями МПКТ и уровнями ФНО- α ($r = -0,69$, $p < 0,01$) и ИЛ-6 ($r = -0,64$, $p < 0,05$). У пациентов с высоким содержанием цитокинов в крови уровень МПКТ был снижен на 18,9%. По-видимому, ФНО- α и ИЛ-6 наряду с другими цитокинами инициируют остеокласт-опосредованную резорбцию за счет системного синергического действия на костную ткань. Таким образом, вероятно, костная резорбция при саркоидозе имеет цитокин-зависимый механизм, а высокий уровень провоспалительных цитокинов следует рассматривать как один из факторов риска развития остеопении у пациентов с саркоидозом. Эти данные являются основанием целесообразности антицитокиновой терапии при саркоидозе.

При назначении ГК проявляется их потенцирующее негативное влияние на уровень МПКТ. МПКТ губчатого вещества костей у лечившихся ГК составила 299,3±21,2 мг/см², а компактного – 524,1±32,5 мг/см², в то время как у лечившихся другими методами – 403,4±29,1 мг/см² и 661,2±40,3 мг/см², $p < 0,05$.

Для профилактики остеопороза у пациентов с саркоидозом вне зависимости от половой принадлежности, возраста и характера медикаментозного лечения целесообразно проводить мониторинг уровня МПКТ, а при необходимости – медикаментозную коррекцию нарушений обмена кальция. Для пациентов со снижением МПКТ антицитокиновая терапия может рассматриваться как метод выбора.

Совершенствование диагностики саркоидоза

Ранее фосфолипидный состав сурфактанта у пациентов с саркоидозом органов дыхания изучался на основе исследования БАС [5, 6]. Но в связи с инвазивностью метода представлялось перспективным разработать такой способ исследования легочного сурфактанта, который отличался бы безопасностью и возможностью многократного получения материала при сохранении диагностической эффективности. Поставленная задача была ре-

шена путем выбора в качестве исследуемого биологического материала индуцированной мокроты, то есть полученной после ингаляции гипертонического раствора. Содержание общего липидного фосфора (ОЛФ) сурфактанта в образцах ИМ при саркоидозе было достоверно снижено по сравнению с контролем ($104,3 \pm 14,9$ и $219,2 \pm 31,4$ мкмоль Р/л, $p < 0,05$), причем обнаружена высокая положительная корреляция между уровнем фосфолипидов ($r = +0,72$) в БАС и ИМ, что свидетельствует о возможности использования ИМ в качестве биологического материала для изучения уровня ОЛФ.

На основе сравнительного анализа уровня ОЛФ в ИМ при саркоидозе и туберкулезе легких нами был разработан новый способ дифференциальной диагностики заболеваний. Путем определения доверительных интервалов выявлено, что для саркоидоза характерен диапазон концентраций ОЛФ в ИМ: $75,1 - 133,5$ мкмоль Р/л, а для туберкулеза: $52,4 - 72,4$ мкмоль Р/л (рисунок 2).

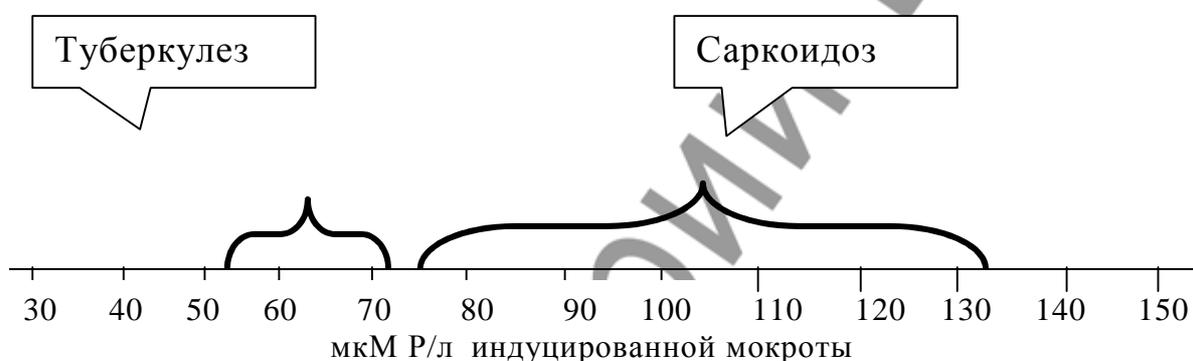


Рисунок 2 – Диапазоны концентраций ОЛФ в ИМ, характерные для саркоидоза и туберкулеза органов дыхания

Проведен расчет показателей диагностической надежности разработанного теста по определению ОЛФ в ИМ и их сравнение с результатами теста на основе исследования БАС (И.Л. Котович, 2001) (таблица 2).

Таблица 2 – Диагностическая значимость использования лабораторных тестов определения ОЛФ в ИМ и БАС при саркоидозе и туберкулезе

Показатель	Общий липидный фосфор в ИМ	Общий липидный фосфор в БАС
Диагностическая чувствительность, %	98,2	91,7
Диагностическая специфичность, %	84,5	92,2
Диагностическая эффективность, %	96,8	93,2
Предсказательная ценность «+» теста, %	65,6	66,7
Предсказательная ценность «-» теста, %	85,7	98,3

Результаты показали, что предложенный нами способ дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза по уровню ОЛФ в ИМ обладает

высоким уровнем диагностической чувствительности, специфичности, эффективности и предсказательной ценности «-» и «+» тестов, статистически соответствующим анализу ОЛФ в БАС, но преимуществом новой методики является неинвазивность и безопасность, что значительно расширяет возможности ее использования в клинической практике.

Анализ долгосрочной динамики саркоидоза показал, что у пациентов с относительно высоким содержанием ОЛФ в ИМ значительно выше вероятность благоприятного исхода процесса с низкой частотой рецидивов. У пациентов с низким содержанием ОЛФ в ИМ в 93,7% случаев отмечалось прогрессирование с исходом в фиброз легких.

Данный анализ позволил разработать новый способ прогнозирования течения саркоидоза. При определении доверительных интервалов полученных значений установлено, что при уровне ОЛФ в ИМ в интервале от 55,7 до 92,1 мкмоль Р/л прогнозируется неблагоприятное течение саркоидоза, а уровень содержания ОЛФ в ИМ в интервале от 95,7 до 180,4 мкмоль Р/л свидетельствует в пользу благоприятного исхода процесса (таблица 3).

Таблица 3 – Прогностическая значимость показателей определения ОЛФ в ИМ и БАС при саркоидозе органов дыхания

Показатель	ОЛФ в ИМ	ОЛФ в БАС
Диагностическая чувствительность	91,2%	100%
Диагностическая специфичность	40,8%	26,6%
Диагностическая эффективность	63,3%	65,6%
Предсказательная ценность «+» теста	67,5%	60,7%
Предсказательная ценность «-» теста	88,3%	100%

Таким образом, расчет показателей прогностической эффективности определения ОЛФ индуцированной мокроты при саркоидозе органов дыхания свидетельствует о высокой диагностической чувствительности, специфичности, эффективности и предсказательной ценности данного способа, статистически соответствующим способу прогнозирования по определению ОЛФ в БАС.

Уровни ИЛ-4, ИЛ-6, интерферон (ИФН)- γ и ФНО- α в сыворотке крови отличались крайней неоднородностью, что позволило подтвердить, что сыворотка крови не всегда четко отражает состояние цитокиновой регуляции при саркоидозе.

Уровень ФНО- α при саркоидозе и в БАС ($7,9 \pm 0,7$ и $1,3 \pm 0,4$ мкг/л; $p < 0,001$), и в ИМ ($67,3 \pm 8,1$ и $9,2 \pm 2,1$ мкг/л; $p < 0,001$) в среднем в 7 превышал референтные показатели. Выявлена высокая положительная корреляция содержания ФНО- α в этих биологических жидкостях ($r = 0,81$; $p < 0,01$). Уровень ФНО- α в ИМ не зависел от стадии и распространенности саркоидоза, а

определялся активностью процесса. Расчет доверительных интервалов показал, что низкий уровень ФНО-α в ИМ в (38,9–48,3 мкг/л) свидетельствует о неактивной фазе, а содержание ФНО-α в ИМ >70,0 мкг/л является одним из критериев активности саркоидоза. Доказано, что разработанный нами лабораторный тест по определению активности саркоидоза обладает высокой диагностической чувствительностью (82,4%), специфичностью (82,6%), эффективностью (86,8%) и предсказательной ценностью «+» и «-» результата теста (64,5 и 88,7%), что является основанием для его использования в клинической практике.

Для облегчения диагностического процесса разработан новый алгоритм диагностики саркоидоза органов дыхания с интеграцией в программу обследования вышеописанных способов дифференциальной диагностики с туберкулезом путем определения уровня ОЛФ сурфактанта и способа установления активности саркоидоза по уровню ФНО-α в ИМ (рисунок 3).



Рисунок 3 – Алгоритм диагностики саркоидоза органов дыхания

Антицитокиновая терапия с использованием пентоксифиллина

Проведено изучение эффективности пентоксифиллина в качестве препарата с антицитокиновыми эффектами. У пациентов, получающих пентоксифиллин, выявлена более значительная положительная клинкорентгенологическая динамика по сравнению с таковой в группе пациентов, принимавших только антиоксиданты (38,7% и 69,2%; $\chi^2 = 4,130$). Отношение шансов на эффективность лечения с использованием пентоксифиллина было в 3,6 раза выше, чем в группе сравнения (95% ДИ: 1,18–10,73; $p=0,042$). Терапевтические результаты при лечении комбинацией пентоксифиллина и системных ГК также оказались выше, чем при использовании только ГК (76,7% и 50,0% соответственно, $\chi^2 = 4,346$; $p=0,037$). Нормализация показателей ФВД и положительная рентгенологическая динамика достоверно ассоциировались с приемом пентоксифиллина. Относительный риск (ОР) побочных реакций при использовании пентоксифиллина был выше, чем при лечении антиоксидантами ($7,15 \pm 1,04$; 95% ДИ: 0,92–55,70; $p=0,037$), однако нежелательные эффекты в большинстве случаев не были тяжелыми. Использование пентоксифиллина на фоне ГК не было статистически связано с повышением частоты побочных эффектов (ОР – $1,15 \pm 0,37$; 95% ДИ: 0,55–2,39; $p=0,912$). Уровень побочных эффектов в III и IV группах, пациенты которых получали ГК, был сравнимым (30,0 и 26,1%; $\chi^2=1,509$).

Анализ соотношения эффективности и безопасности применения пентоксифиллина свидетельствует о целесообразности применения этого препарата у пациентов с различной степенью тяжести саркоидоза в качестве стартовой терапии, особенно, при высоком уровне цитокина ФНО- α и снижении МПКТ.

Таким образом, доказано, что антицитокиновая терапия пентоксифиллином позволяет добиваться высокой эффективности и во многих случаях может служить альтернативой системным ГК, которые должны назначаться при саркоидозе лишь по строгим показаниям.

Сочетанное применение амброксола и ММТ

Недавние исследования, свидетельствующие о наличии у амброксола антиоксидантных свойств, а также способности благотворно влиять на фосфолипидный состав легочного сурфактанта, послужили основой для изучения возможности его использования при саркоидозе. В проведенных нами предварительных исследованиях установлено, что прием амброксола в дозе 90–180 мг/сутки перорально приводит к повышению в 1,5 раза содержания ОЛФ в БАС у пациентов с саркоидозом [2, 4]. Для усиления действия и обеспечения более широкого спектра терапевтических эффектов прием амброксола перорально был дополнен проведением ММТ на верхнюю треть грудины, способствующей ускорению пролиферативных процессов, повы-

шению неспецифической резистентности организма, нормализации иммунологического статуса, улучшению реологических свойств крови и микроциркуляции [17]. Таким образом, Амброксол быстрее и полнее всасывается, что повышает его эффективность, а кроме того, его антиоксидантные свойства лучше проявляются на фоне иммуномодулирующего действия ММТ.

Анализ сочетанного использования амброксола и ММТ показал, что применение специально разработанной нами методики способствовало улучшению общего самочувствия, нормализации ФВД и гемограммы. При использовании амброксола и ММТ чаще наблюдалась положительная клинико-рентгенологическая динамика (80,0 и 58,8%, $p < 0,05$) при очень высоком уровне безопасности. Отношение шансов (ОШ) на позитивный клинико-лабораторный и рентгенологический эффект оказалось статистически значимо выше (ОШ 3,04; 95% ДИ: 1,13–8,16; $p = 0,043$). На фоне использования амброксола в сочетании с ММТ в отличие от пациентов, получавших стандартное лечение, произошло достоверное увеличение содержания уровня ретинола (до $4,26 \pm 0,14$ мкмоль/л, по сравнению с исходным уровнем $3,26 \pm 0,12$ мкмоль/л, $p < 0,001$); снижение содержания диеновых конъюгатов (до $1,40 \pm 0,02$ отн. ед./мл по сравнению с $2,48 \pm 0,04$ $p < 0,001$) и шиффовых оснований (до $3,20 \pm 0,24$ отн. ед./мл по сравнению с $5,41 \pm 0,31$ отн. ед./мл, $p < 0,001$).

Оценка эффективности магнитолазеротерапии

Проведен анализ эффективности и безопасности разработанной нами методики МЛТ при саркоидозе, суть которой сводится к воздействию на ткани излучением последовательно с разной длиной волны в сочетании с магнитным полем. Излучение красной области спектра проникает в поверхностные ткани, усиливает тканевую трофику, способствует восстановлению структуры клеток, что создает наиболее благоприятные условия для воздействия инфракрасного излучения. Инфракрасное излучение проникает более глубоко и способствует восстановлению функции тканей. Таким образом, воздействие осуществляется последовательно, постепенно и поэтапно на каждый слой тканей. Дополнительным достоинством методики является простота ее выполнения, так как воздействие осуществляется на рефлексогенные зоны, а не на точки акупунктуры. Таким образом, методика не требует навыков специалиста по рефлексотерапии, и процедуры могут отпускатся медсестрой-физиотерапевтом.

Переносимость данного способа лечения расценена как очень хорошая. Все обследуемые пациенты прошли полный курс лечения без появления побочных эффектов или нежелательных явлений, связанных с применением МЛТ.

В группе пациентов, получавших МЛТ, отмечалось более быстрое исчезновение симптомов заболевания, в первую очередь неспецифических. Артритический синдром купировался на $9,5 \pm 1,4$ сутки по сравнению с $16,8 \pm 1,7$ сутками в группе сравнения, $p < 0,05$; утомляемость и общая слабость исчезали через $9,5 \pm 0,9$ суток по сравнению с $17,4 \pm 1,1$ в группе сравнения, $p < 0,05$. На фоне МЛТ отмечался более высокий прирост показателей ФВД: прирост $ОФВ_1$ составил $16,3 \pm 1,1$ % по сравнению с $6,5 \pm 0,7$ %, $p < 0,05$, а $МОС_{50}$ – $13,7 \pm 0,9$ % в по сравнению с $5,3 \pm 0,6$ %; $p < 0,05$. Проведенный анализ отношения рисков/шансов клинической эффективности показал, что использование двуцветной МЛТ статистически связано с положительной клинкорентгенологической динамикой саркоидоза (ОШ на фоне МЛТ – 2,49 (95% ДИ: 0,74–8,35; $p = 0,031$)). На фоне использования МЛТ в отличие от группы сравнения произошло достоверное увеличение содержания ретинола с $2,6 \pm 0,1$ мкмоль/л до $3,9 \pm 0,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$), α -токоферола с $2,2 \pm 0,1$ до $3,8 \pm 0,2$ мкмоль/л ($p < 0,05$) и уменьшение уровня шиффовых оснований с $5,1 \pm 0,2$ до $3,2 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) в сыворотке крови.

Таким образом, показано, что благодаря эффективности, хорошей переносимости и доступности разработанные физиотерапевтические методики – миллиметроволновая терапия в сочетании с амброксолом и двуцветная магнитолазеротерапия – могут использоваться в комплексе клинкорекабилитационных мероприятий для пациентов с саркоидозом, как на стационарном, так и на амбулаторном этапах оказания медицинской помощи.

Медицинская реабилитация пациентов с саркоидозом органов дыхания и оценка ее эффективности

На основе линейной многофакторной модели $y = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i x_i$ нами был разработан способ моделирования долговременного прогноза¹ и течения саркоидоза органов дыхания. Регрессионная модель имела следующий вид:

$$y = -0,31 + 0,172x_1 + 0,142x_2 - 0,106x_3 + 0,442x_4 + 0,325x_5 + 0,0533x_6 + 0,2831x_7 - 0,00212x_8 - 0,303x_9 + 0,281x_{10} + 0,062x_{11} - 0,112x_{12} + 0,183x_{13}$$

Каждому признаку был присвоен код (от 0 до 3), построена кодировочная таблица и рассчитана критическая величина (0,9674), достижение которой свидетельствовало о неблагоприятном течении саркоидоза с вероятностью 95% ($p < 0,05$).

Путем ранжирования прогностических признаков по степени их влияния на течение заболевания выявлено, что благоприятными критериями в порядке их значимости являются: синдром Лефгрена (-0,3237), повышение индекса $СД^{4+}/СД^{8+}$ в БАС (-0,2792), увеличение доли лимфоцитов в БАС $> 40\%$ (-0,2388), 2-кратное преобладание секретирующей субпопуляции альвеолярных макрофагов (АМ) над фагоцитирующей (-0,0391), а неблагоприятными – повышение доли моноцитов в БАС (0,2388), повышение доли эозинофилов в БАС (0,2388), повышение доли нейтрофилов в БАС (0,2388), повышение доли базофилов в БАС (0,2388), повышение доли тромбоцитов в БАС (0,2388), повышение доли лейкоцитов в БАС (0,2388), повышение доли эритроцитов в БАС (0,2388), повышение доли гемоглобина в БАС (0,2388), повышение доли гематокрита в БАС (0,2388), повышение доли гематокрита в БАС (0,2388), повышение доли гематокрита в БАС (0,2388).

ятными – нарушения ФВД рестриктивного характера (0,4836); наличие респираторных жалоб (0,3224); снижение ОЛФ в ИМ<92,13 мкмоль Р/л (0,2690), внелегочные проявления (0,2637), распространенный процесс (0,1538), возраст > 40 лет (0,1425), доля нейтрофилов в БАС > 3% (0,0745), жизнеспособность АМ < 80% (0,0122), лимфопения (0,0112).

По степени выраженности функциональных нарушений выделяют 5 функциональных классов (ФК). В анализируемой группе ФК I был установлен 61 пациентом (52,6%). В этой группе у большинства обследованных не было нарушений дыхательной функции или определялись легкие нарушения ФВД, ограничение передвижения – ФК 0-1, ограничение участия в трудовой деятельности – ФК 0-1. У 41 пациента (35,3%) определена умеренная степень нарушений ФВД – ФК II. У этих пациентов определена ДН I–II степени, ограничение самообслуживания (потребность в периодической помощи) – ФК 0-1, ограничение передвижения – ФК 1-2, ограничение участия в трудовой деятельности – ФК 1-2. У 14 (12,1%) пациентов определена значительная степень нарушений ФВД – ФК III. ДН II степени, ограничение самообслуживания – ФК 1-2, ограничение передвижения – ФК 2-3, ограничение участия в трудовой деятельности – ФК 2-3. Пациентов, соответствующих критериям ФК IV, в данном исследовании не было.

Качество жизни (КЖ) пациентов с саркоидозом было снижено практически за счет всех составляющих жизнедеятельности (физическая, эмоциональная, сексуальная, познавательная, социальная удовлетворенность), причем наиболее значимо в эмоциональной сфере. Совокупный показатель КЖ был достоверно ниже, чем у группы здоровых лиц ($61,3 \pm 2,9$ и $82,2 \pm 4,7\%$; $p < 0,01$). Наиболее значительно снижалось качество жизни при наличии одышки ($r = -0,69$) и артритического синдрома ($r = -0,64$). Но даже при отсутствии жалоб на здоровье и высоком КЖ по физической шкале, пациенты часто отмечали негативные переживания, невысокую самооценку, нарушение концентрации внимания, снижение работоспособности и повседневной активности. При сравнении КЖ у пациентов с саркоидозом и туберкулезом органов дыхания оказалось, что при туберкулезе интегральный показатель КЖ ($42,7 \pm 4,5\%$ и $61,3 \pm 4,7\%$, $p < 0,01$) и показатели КЖ по критериям физического здоровья ($33,9 \pm 3,8\%$ и $58,4 \pm 7,3\%$, $p < 0,05$), независимости ($36,7 \pm 4,1\%$ и $63,4 \pm 5,8\%$, $p < 0,01$) и социальных отношений ($46,7 \pm 3,1\%$ и $56,2 \pm 6,1\%$, $p < 0,01$) – достоверно ниже, чем при саркоидозе, в то время как по шкале эмоций – значимо выше ($67,2 \pm 6,3\%$ и $52,7 \pm 4,9\%$, $p < 0,01$), что подтверждает необходимость проведения пациентам с саркоидозом мероприятий по психологической реабилитации.

При проведении медицинской реабилитации большое значение придается оценке реабилитационного потенциала (РП) пациента, т. е. реальных

возможностей восстановления нарушенных функций организма и способности к участию в трудовой деятельности. Высокий РП определяется у пациентов, у которых удается полностью устранить последствия заболевания. Большинство этой группы составляли впервые выявленные пациенты молодого и среднего возраста с бессимптомным течением заболевания. Средний РП позволяет рассчитывать лишь на частичное устранение последствий болезни (до уровня ФК II). Пациенты нередко жаловались на одышку при физической нагрузке, кашель, чувство «неполноты вдоха», слабость и утомляемость. Определялись умеренные нарушения ФВД, преимущественно по обструктивному типу. Нарастающая утомляемость затрудняла выполнение привычных обязанностей в быту, появлялась потребность в перерывах в работе. Ограничения способности к передвижению, снижение толерантности к физической нагрузке вызывали снижение общей и профессиональной трудоспособности, повышался риск инвалидизации. Низкий РП позволяет рассчитывать на восстановление дыхательной функции только до уровня ФК III. Определялось значительное ограничение физической активности. Пациенты жаловались на одышку при незначительной физической нагрузке, часто в покое, резкую слабость. Физическая нагрузка была невыполнима из-за нарастания симптомов. Передвижение и самообслуживание значительно ограничены. Выявлялись значительные нарушения ФВД преимущественно по рестриктивному и смешанному типу, признаки ДН, а нередко и НК. В основном это были пациенты с рецидивирующим или прогрессирующим течением заболевания, которые либо являлись инвалидами, либо имели высокий риск инвалидности.

Для разработки четких критериев определения РП проведен многофакторный анализ совокупности биологических, клинико-функциональных, лабораторных параметров и оценки качества жизни пациентов в баллах по методике И.М. Хмары, 2006 (возраст; ИМТ; форма саркоидоза; наличие синдрома Лефгрена и внелегочных проявлений саркоидоза; наличие клинических симптомов; сопутствующие заболевания; нарушения ФВД; величина пробы Штанге; дистанция в пробе с 6-минутной ходьбой; снижение уровня ОЛФ в ИМ; качество жизни). Большинство пациентов (84 (72,4±4,2%)) имели высокий РП (средняя величина баллов составила 5,3±0,5 (95% ДИ: 5,0–6,9)), что соответствует данным о благоприятном течении саркоидоза. У пациентов со средним РП (25 человек (21,6±3,8%)) сумма баллов составила 8,7±0,6 (95% ДИ: 7,5–10,4), с низким (7 пациентов (6,0±2,2%)) – 12,1±0,8 (95% ДИ: 11,0–13,6)). Таким образом, если средняя сумма баллов < 7,5, то пациент относится к группе с высоким РП, если сумма находится в интервале от 7,5 до 11,0, то РП определяется как средний, а если > 11,0, то РП пациента низкий.

Типовая программа медицинской реабилитации была дифференцирована в соответствии с ФК и включала следующие компоненты: лечебный режим, диета, физическая реабилитация, аппаратная физиотерапия, психокоррекция, базисная терапия, профилактика и коррекция сопутствующей патологии, фитотерапия, обучение. На основании типовых программ разрабатывалась индивидуальная программа медицинской реабилитации с учетом характера ограничений жизнедеятельности, особенностей течения заболевания, наличия сопутствующей патологии и личных качеств пациента.

Разработанная технология медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания, представленная в виде алгоритма на рисунке 4, состояла из следующих компонентов: экспертно-реабилитационная диагностика; определение ФК, РП и КЖ пациента, составление и реализация индивидуальных программ реабилитации на различных этапах наблюдения и оценка их эффективности.

Оценка эффективности медицинской реабилитации осуществлялась на основании динамики функциональных тестов и оценки ограничений жизнедеятельности. Доказано, что использование комплекса реабилитационных мероприятий позволяет достичь более высокого уровня клинической эффективности. Пациенты основной группы быстрее отмечали исчезновение клинических признаков заболевания ($19,3 \pm 2,0$ и $12,6 \pm 1,1$ суток соответственно, $p < 0,05$). Позитивная динамика клинико-рентгенологической и лабораторной картины достигнута в основной группе в $63,2 \pm 4,8\%$ случаев, а в группе сравнения – в $40,0 \pm 3,6\%$ ($\chi^2 = 4,785$; $p = 0,029$). Доказано повышение толерантности к физической нагрузке после курса реабилитации на $20,7\%$ в тесте с 6-минутной ходьбой ($555,4 \pm 40,6$ м и $670,5 \pm 47,4$ м, $p < 0,01$).

Проведение реабилитации способствовало расширению адаптационных возможностей и улучшению общего физического состояния пациентов (достоверное увеличение продолжительности задержки воздуха на выдохе в пробе Штанге, что свидетельствует о повышении устойчивости к кислородной недостаточности на $31,0\%$, а также улучшение показателей безнагрузочной (на $14,7\%$) и ортостатической проб (на $27,4\%$)). На фоне реабилитации зафиксировано улучшение индекса работоспособности на $28,5\%$ и жизненного индекса на $17,7\%$, в отличие от группы сравнения отмечено достоверное повышение $ОФВ_1$ на $29,2\%$ и $МОС_{50}$ на $23,7\%$.

Важно отметить, что в группе пациентов, проходивших медицинскую реабилитацию, в отличие от группы сравнения в $2,0$ раза реже наблюдались реактивации заболевания ($18,4 \pm 2,1\%$ и $37,5 \pm 3,4\%$ случаев, $\chi^2 = 4,121$; $p = 0,042$). Кроме медицинских аспектов, это во многом объясняется более ответственным отношением пациентов к лечению и лучшему взаимодействию с лечащими врачами, достигнутым в процессе медицинской реабилитации.

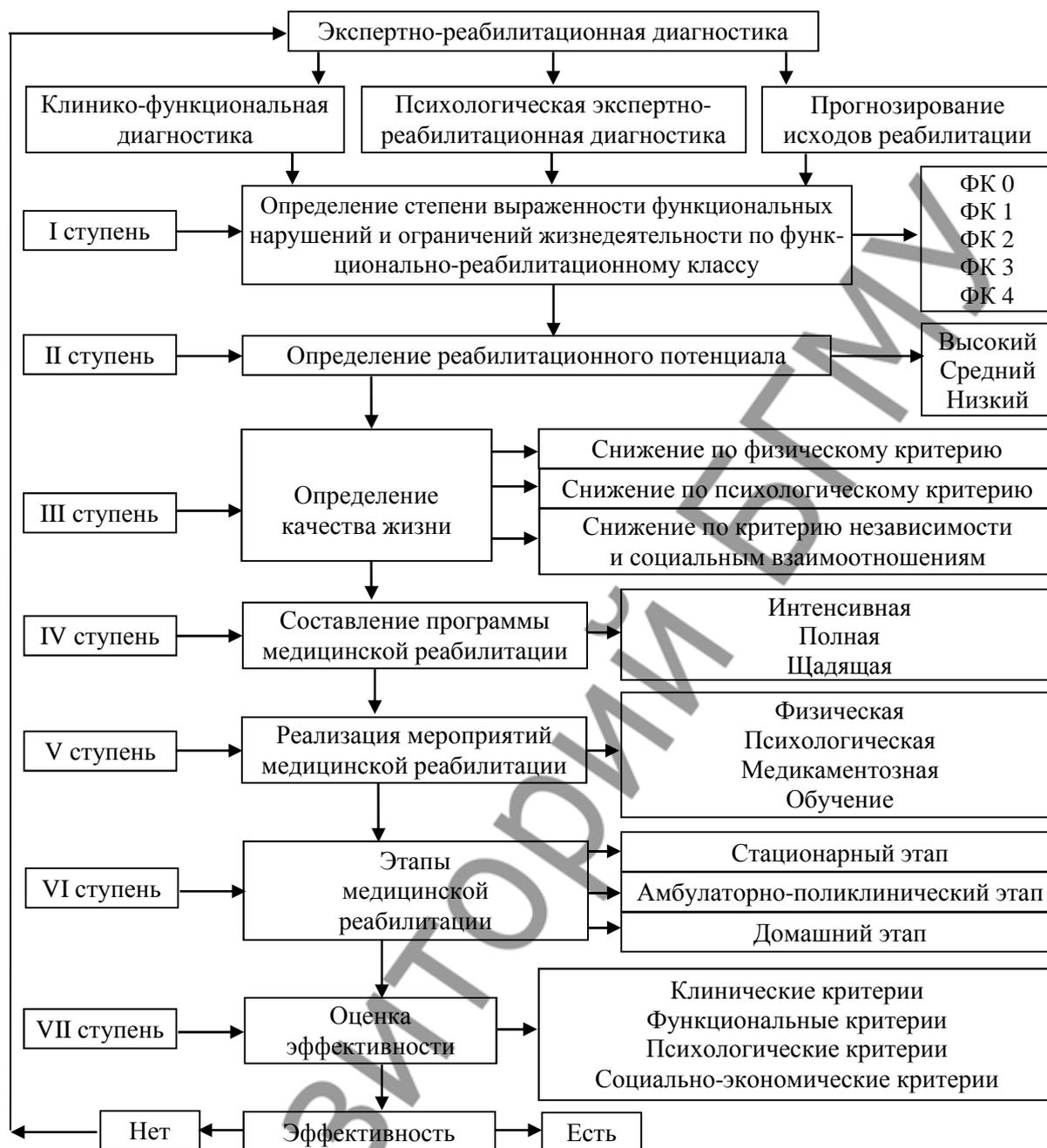


Рисунок 4 – Алгоритм медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания

ДН, являющаяся основной причиной ограничения жизнедеятельности, до курса реабилитации в основной группе наблюдалась в целом у 36,8% пациентов, среди которых 46,4% имели ДН II, а 53,6% пациентов – ДН I (таблица 4).

ДН III степени не наблюдалась ни у одного из пациентов. После курса реабилитации общая частота ДН в основной группе снизилась на 50,0% и составила 18,4% ($\chi^2=5,560$; $p=0,018$), а частота ДН II снизилась на 69,0% и со-

ставила 5,3% ($\chi^2=4,239$; $p=0,040$), в то время как в контрольной группе различия с периодом до реабилитации не были статистически достоверными.

Таблица 4 – Частота ДН у пациентов с саркоидозом на фоне реабилитации

Степени дыхательной недостаточности	Основная группа, n=76		Группа сравнения, n=40	
	До реабилитации, число случаев, (%)	После реабилитации, число случаев, (%)	Начало периода исследования, число случаев, (%)	Конец периода исследования, число случаев, (%)
ДН (всего)	28 (36,8±5,6)	14 (18,4±4,7)*	13 (32,5±7,8)	11 (27,7±7,5)
	$\chi^2=5,560$; $p=0,018$		$\chi^2=0,060$; $p=0,807$	
ДН II	13 (17,1±4,4)	4 (5,3±2,6)*	5 (12,5±5,6)	5 (12,5±5,6)
	$\chi^2=4,239$; $p=0,040$		$\chi^2=0,114$; $p=0,735$	
ДН I	15 (19,7,3±4,6)	10 (13,2±3,9)	8 (20,0±6,7)	6 (15,0±6,0)
	$\chi^2=0,766$; $p=0,381$		$\chi^2=0,087$; $p=0,769$	

Примечание – * $p<0,05$ по сравнению с показателем до реабилитации.

Комплексная медицинская реабилитация способствовала также росту КЖ. Интегральный показатель увеличился на 29,2% и составил 79,2±4,6, а по шкале эмоций достиг 80,6±7,3 ($p<0,01$), что соответствует нормальному уровню. В группе сравнения отмечалась тенденция к улучшению показателей, но изменения не были статистически достоверными.

В результате реализации программы медицинской реабилитации улучшение функциональных тестов наблюдалось, преимущественно, в пределах одного ФК. Но в отдельных случаях удалось достичь изменений на 1 или 2 ФК: значительное улучшение дыхательной функции (> чем на 1 ФК) было достигнуто у 5 (6,6% пациентов), на 1 ФК – у 15 (19,7% пациентов), улучшение в пределах 1 ФК – у 47 (61,8%). У 9 (11,8%) пациентов улучшения дыхательной функции не отмечалось. Анализ динамики ограничений жизнедеятельности показал, что в основной группе наблюдалось увеличение удельного веса пациентов с ФК I (с 40 (52,6%) до 60 (78,9%) пациентов) и одновременное снижение удельного веса пациентов с ФК II (с 26 до 11 пациентов (34,2 и 14,5%)) и ФК III (с 13,2% до 6,6%, $\chi^2=11,746$; $p=0,003$).

При расчете коэффициента эффективности медицинской реабилитации пациентов по методике А.Н. Косинца, В.С. Глушанко, 2006 оказалось, что искомый параметр составил 0,78, что соответствует высокому уровню. Разработаны и апробированы критерии эффективности медицинской реабилитации, подтверждена возможность их широкого использования в практике реабилитации. Таким образом, результаты применения программ медицинской реабилитации свидетельствуют о повышении уровня реабилитации и качества жизни пациентов, что отражает уровень оказания медицинской помощи в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Саркоидоз органов дыхания в Республике Беларусь является распространенной патологией с неуклонным ростом заболеваемости, которая с 1977 г. увеличилась в 6,2 раз и в 2010 г. достигла уровня 8,0 на 100 000 населения. По сделанному прогнозу уровень заболеваемости к 2015 г. достигнет 9,2 на 100 000 населения. Наиболее высокая заболеваемость стабильно отмечается в г. Минске (16,0 на 100 000 населения в 2010 г.) и Минской области (11,3 на 100 000 населения). В отличие от 80-х годов XX века, когда среди пациентов преобладали мужчины (53%), в настоящее время (1997–2010 гг.) доминируют женщины (59,43%). Выявлена динамика гендерно-возрастных особенностей структуры заболеваемости саркоидозом: в период 1970–1978 гг. саркоидоз был характерен только для лиц молодого возраста: 83,6% составляли пациенты в возрасте до 40 лет, а пик заболеваемости приходился на возраст около 25 лет. В 1997–2010 гг. максимальный уровень заболеваемости саркоидозом по-прежнему приходится на трудоспособный возраст, но средний возраст пациентов увеличился: у мужчин максимальный уровень заболеваемости наблюдается в 25–34 года (40,7%), а у женщин – в 35–44 года (30,25%). Пациенты старше 44 лет среди женщин составляют 26,8%, в то время как в 1970–1978 гг. у лиц старше 44 лет саркоидоз не регистрировался [9, 10, 13, 55, 56, 58, 65, 71, 78, 96].

2. Саркоидоз характеризуется уровнем первичной инвалидности, составляющим 0,0053 на 10 000 населения. Главной причиной является прогрессирующая дыхательная недостаточность. Выявлены значительные гендерные различия возрастных структур первичной инвалидности: у мужчин максимальный уровень выхода на инвалидность наблюдается в возрасте 35–39 лет. У женщин отмечаются два равнозначных возрастных интервала с максимальным уровнем первичной инвалидности (35–39 лет и 50–54 года). Показатель первичной инвалидности вследствие саркоидоза в 2010 г. снизился в 2,8 раза по сравнению с 1995 годом, а общий уровень инвалидности – в 1,8 раза за последние 6 лет. Достигнутое снижение показателей инвалидности вследствие саркоидоза при ежегодном темпе прироста заболеваемости в 3,6% отражает эффективность современных диагностических и лечебно-реабилитационных подходов. Согласно сделанному нами прогнозу уровень первичной инвалидности вследствие саркоидоза будет продолжать снижаться и составит в 2015 г. 0,0012 на 10 000 населения [11, 37, 41, 43, 65, 78, 92, 93, 120].

3. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что реактивации саркоидоза в целом наблюдаются в 37,3% случаев, причем частота обострений ассоциирована с распространенностью процесса (показатель относи-

тельного риска (ОР) составил $1,11 \pm 0,27$; 95% ДИ: 0,29–1,87; $p=0,018$). Установлено, что риск рецидива саркоидоза ассоциируется с малосимптомным течением заболевания (ОР – $8,25 \pm 0,74$; 95% ДИ: 1,90–35,40; $p=0,020$), что позволяет рассматривать этот признак как достоверный предиктор рецидивирования. Подавляющее число реактиваций саркоидоза (94,3%) наблюдается в конце 1-го – начале 2-го года после его выявления, что свидетельствует о необходимости проведения в этот период профилактических мероприятий. В республике Беларусь отмечается повышение частоты встречаемости экстраторакальных проявлений саркоидоза с 5,0% в 1996–2000 гг. до 10,8% в 2006–2011 гг. ($\chi^2=4,214$; $p=0,040$), что связано, прежде всего, с внедрением в практику современных диагностических технологий и совершенствованием знаний врачей о саркоидозе как о мультидисциплинарной патологии [15, 22, 47, 78].

4. У пациентов с саркоидозом (в том числе молодого возраста, не принимавших глюкокортикоиды), наблюдается равномерная деминерализация губчатого и компактного вещества костной ткани (BMD-UDST составил $403 \pm 29,1$ мг/см²; BMD-MDST – $672 \pm 40,3$ мг/см²), не зависящая от гендерных характеристик. У пациентов со снижением ФВД минеральная плотность костной ткани на 17% ниже, чем у пациентов с нормальной функцией легких ($p<0,05$). Выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между показателями минеральной плотности костной ткани и уровнями ФНО- α ($r= -0,69$, $p<0,01$) и ИЛ-6 ($r= -0,64$, $p<0,05$), свидетельствующая о цитокин-зависимом механизме костной резорбции и целесообразности использования антицитокиновых препаратов при саркоидозе органов дыхания для профилактики остеопороза. Подтверждено потенцирующее негативное влияние глюкокортикоидов на уровень минеральной плотности костной ткани у пациентов с саркоидозом, который на 25% ниже ($p<0,05$), чем у лечившихся другими методами, что следует учитывать при выборе способа терапии [12, 19, 39, 81, 83, 106, 108, 118].

5. Установлено, что саркоидоз характеризуется существенным уменьшением содержания общего липидного фосфора в индуцированной мокроте ($104,3 \pm 14,9$ по сравнению с $219,2 \pm 31,4$ мкмоль Р/л в референтной группе, $p<0,05$) и высоким уровнем провоспалительного цитокина ФНО- α ($67,3 \pm 8,1$ по сравнению с $9,3 \pm 2,1$ мкг/л в референтной группе, $p<0,05$), что не зависит от формы саркоидоза, а определяется степенью активности процесса. Обнаружена положительная корреляция между содержанием в БАС и индуцированной мокроте общего липидного фосфора ($r=0,72$; $p<0,05$) и ФНО- α ($r=0,81$; $p<0,01$). Разработаны новые неинвазивные способы определения активности, прогнозирования течения саркоидоза и его дифференциальной диагностики с туберкулезом. Уровень общего липидного фосфора в индуциро-

ванной мокроте в интервале 75,1–133,5 мкмоль Р/л характерен для саркоидоза, а содержание ОЛФ в интервале 52,4–72,4 мкмоль Р/л – для туберкулеза. Предложенный лабораторный тест обладает высоким уровнем диагностической чувствительности (ДЧ) (98,2%), специфичности (ДС) (84,5%), эффективности (ДЭ) (96,8%), предсказательной ценности (ПЦ) «+» и «-» результата (65,6 и 85,7%). Разработаны новые прогностические критерии саркоидоза: при уровне общего липидного фосфора в индуцированной мокроте в интервале от 55,7 до 92,1 мкмольР/л следует прогнозировать неблагоприятное течение саркоидоза, тогда как содержание ОЛФ в индуцированной мокроте в интервале от 95,7 до 180,4 мкмольР/л свидетельствует в пользу благоприятного течения процесса. ДЧ и ПЦ «+» и «-» теста находятся в пределах 67,5–91,2%. Установлено, что уровень ФНО- α в индуцированной мокроте от 70,0 до 103,6 мкг/л является дополнительным критерием активности саркоидоза (ДЧ – 82,4%; ДС – 82,6%; ДЭ – 86,8%; ПЦ «+» и «-» результата теста (64,5 и 88,7%). Предложенные лабораторные тесты исследования индуцированной мокроты по уровню диагностической значимости статистически соответствуют анализу БАС, но их преимуществом является неинвазивность и безопасность. Оптимизация методологии диагностики саркоидоза произведена на основе разработки алгоритмов, которые предполагают интеграцию в программу обследования пациентов вышеуказанных способов дифференциальной диагностики с туберкулезом и установления активности заболевания, а также рационализацию объема и последовательности диагностических процедур для ускорения диагностического процесса [1–6, 18, 20, 28, 33, 46, 47, 52, 59, 60, 62–64, 67–70, 74–76, 79, 80, 82, 84–87, 99, 100, 103, 112, 114, 119, 121, 122, 124, 129].

6. Повышена эффективность терапевтической тактики при саркоидозе органов дыхания за счет использования патогенетически обоснованной антицитокиновой терапии (отношение шансов на эффективность лечения составило 3,28; 95% ДИ: 1,56–6,89; $p=0,003$). Показано, что терапевтическая эффективность пентоксифиллина выше, чем у антиоксидантов ($\chi^2=4,130$; $p=0,042$). Комбинация пентоксифиллина и глюкокортикоидов при лечении тяжелых форм саркоидоза органов дыхания также ассоциирована с большей эффективностью по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами ($\chi^2=4,346$; $p=0,037$). Проведенный анализ безопасности применения пентоксифиллина позволил установить, что частота побочных эффектов превышает таковую при использовании антиоксидантов, но статистически значимо не связана с приемом пентоксифиллина при одновременном использовании глюкокортикоидов (относительный риск их развития составил $1,15\pm 0,37$; 95% ДИ: 0,55–2,39; $p=0,912$). Учитывая соотношение эффективности и безопасности, использование пентоксифиллина целесообразно для пациентов с

различной степенью тяжести саркоидоза [14, 17, 25, 30, 42, 48, 51, 53, 54, 61, 88, 98, 105, 111, 113, 115–116, 130].

7. Разработан новый физиотерапевтический способ лечебно-реабилитационного воздействия, заключающийся в сочетанном применении амброксола и миллиметроволновой терапии, что усиливает терапевтическое действие каждого из компонентов за счет эффекта синергизма. Миллиметроволновая терапия оказывает как локальное воздействие (стимулируя микроциркуляцию в органах дыхания, способствуя проникновению амброксола непосредственно в места поражения), так и общее – за счет иммуномодулирующего эффекта. Амброксол полнее всасывается, осуществляя нормализующее воздействие на состав легочного сурфактанта, и лучше проявляет антиоксидантные свойства на фоне иммуномодулирующего действия миллиметровой терапии. Применение данной методики имеет статистически значимую связь с показателями клинической эффективности (отношение шансов на позитивный клиничко-лабораторный и рентгенологический эффект составило 3,04; 95% ДИ: 1,13–8,16; $p=0,043$), способствует более быстрой положительной клиничко-рентгенологической динамике, восстановлению показателей бронхиальной проходимости, гемограммы и перекисного окисления липидов [2, 4, 21, 34, 66, 72, 74, 77, 94, 95, 121, 128].

8. Разработан новый способ двуцветной магнитолазеротерапии, сочетающий воздействие на область грудной клетки коллимированным лазерным излучением разной длины волны в сочетании с постоянным магнитным полем. Применение этого метода у пациентов с саркоидозом способствует повышению эффективности медикаментозной терапии: более быстрому купированию неспецифических симптомов (артритического синдрома – в среднем на 7,3 суток, $p<0,05$, синдрома общей слабости – на 9,9 суток по сравнению с группой сравнения, $p<0,05$), более высокому приросту показателей ФВД (ОФВ₁ – на $16,3\pm 1,1\%$ по сравнению с $6,5\pm 0,7\%$; МОС₂₅ – на $14,9\pm 1,1\%$ по сравнению с $6,1\pm 0,8\%$, $p<0,05$; МОС₅₀ – на $13,7\pm 0,9\%$ по сравнению с $5,3\pm 0,6\%$, $p<0,05$); нормализации показателей ПОЛ-АОС (повышение уровня токоферола на 30%, ретинола на 44% и снижение содержания шиффовых оснований на 36%, $p<0,05$). Отношение шансов на рентгенологический и клинический эффект было выше в основной группе в 2,5 раза (95% ДИ: 0,74–8,35; $p=0,031$). Данная методика рекомендуется при выраженных неспецифических симптомах заболевания [24, 32, 44, 45, 89, 102, 125, 126].

9. Разработаны способ моделирования прогноза саркоидоза, новый комплекс прогностических критериев и критериев оценки реабилитационного потенциала пациентов, необходимых для составления оптимальной индивидуальной программы реабилитации. Статистически доказано, что наиболее значимыми благоприятными прогностическими критериями при саркоидозе

являются: синдром Лефгрена и повышение индекса $СД^4+/СД^8+$ в БАС, а неблагоприятными – нарушения ФВД рестриктивного характера; наличие респираторных жалоб; снижение уровня общего липидного фосфора в ИМ (55,7–92,1 мкмоль Р/л). Получены новые данные о том, что качество жизни пациентов с саркоидозом снижено в различных аспектах жизнедеятельности, причем уровень качества жизни ассоциирован с клиническими симптомами и параметрами ФВД. Совокупный показатель КЖ ($61,3 \pm 2,9$ и $42,7 \pm 4,5\%$, $p < 0,01$), а также параметры КЖ по критериям физического здоровья, независимости и социальных отношений у пациентов с саркоидозом – достоверно выше, чем у пациентов с туберкулезом, но по шкале эмоций, напротив – значительно ниже ($52,7 \pm 4,9$ и $67,2 \pm 6,3\%$, $p < 0,01$). Это является дополнительным аргументом в пользу включения в общий реабилитационный процесс мероприятий по психологической реабилитации. Разработаны протоколы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания на разных этапах оказания медицинской помощи в соответствии с ФК и РП, содержащие перечень обязательных и дополнительных методов экспертно-реабилитационной диагностики, а также мероприятий медицинской реабилитации (в который были включены новые физиотерапевтические методики на основе миллиметроволновой терапии и магнитолазеротерапии), с указанием кратности и продолжительности мероприятий, общей длительности курса реабилитации и критериев оценки ее эффективности [20, 26, 31, 36, 50, 90, 91, 99, 100, 124].

10. На основе системного подхода разработана новая технология медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания (общий коэффициент эффективности которой составил 0,78). Оптимизация методологических подходов к проведению медицинской реабилитации проведена путем разработки алгоритма осуществления медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом на различных этапах оказания медицинской помощи. Алгоритм представляет собой комплекс последовательных ступеней, включающий экспертно-реабилитационную диагностику, определение ФК и РП пациента, оценку КЖ, составление, реализацию индивидуальных программ медицинской реабилитации и оценку их эффективности в соответствии с разработанными критериями. Статистически доказано, что использование разработанной программы позволяет реализовать на практике более эффективный процесс медицинской реабилитации, способствует достоверному приросту показателей ФВД (ОФВ₁ увеличился на 29,2%, МОС₅₀ вырос на 23,7%, $p < 0,05$), ускорению исчезновения клинических признаков заболевания (на 5,7 суток, $p < 0,05$), повышению клинико-рентгенологической эффективности на 23,2%, $\chi^2 = 4,785$; $p = 0,029$, толерантности к физической нагрузке на 20,7% по тесту с 6-минутной ходьбой ($p < 0,01$), устойчивости к кислород-

ной недостаточности (на 31,0% по пробе Штанге, $p < 0,05$), улучшению общего физического состояния и работоспособности (на 14,7% по ориентировочной безнагрузочной пробе, на 27,4% по ортостатической пробе, на 28,5% по пробе Руфье и на 17,7% согласно жизненному индексу), снижению частоты ДН на 50,0% ($\chi^2 = 5,560$; $p = 0,018$) и на 69,0% ($\chi^2 = 4,239$; $p = 0,040$) – частоты ДН II, снижению степени ограничения жизнедеятельности у 26,3% пациентов, увеличению на 33,3% удельного веса пациентов с ФК I и одновременному снижению удельного веса пациентов с ФК II на 57,6% и на 50% с ФК III ($\chi^2 = 11,746$; $p = 0,003$), уменьшению в 2,0 раза частоты реактиваций заболевания ($\chi^2 = 4,121$; $p = 0,042$), а также повышению КЖ пациентов на 17,9% ($p < 0,05$) (с $61,3 \pm 2,9$ до $79,2 \pm 4,6$ $p < 0,05$) [8, 23, 27, 29, 35, 38, 49, 97, 127].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Уровень общего липидного фосфора сурфактанта в индуцированной мокроте целесообразно использовать в качестве лабораторного критерия диагностики и оценки прогноза течения саркоидоза в соответствии с инструкцией по применению «Клиническое значение определения общих фосфолипидов сурфактанта в индуцированной мокроте при саркоидозе органов дыхания», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 21.06.2005 (рег. № 107-1104) [129] и патентом Республики Беларусь № 9444 [124]. Инструкция внедрена в клиническую практику Гомельской областной туберкулезной клинической больницы, Гродненского УЗ «Фтизиатрия» и учебный процесс кафедр фтизиопульмонологии УО «БГМУ» и БелМАПО (4 акта внедрения).

2. При бессимптомном течении саркоидоза, отсутствии нарушений ФВД и внелегочных проявлений использование глюкокортикоидов не показано. Целесообразно использовать антицитокиновую терапию пентоксифиллином в соответствии с инструкцией по применению «Оптимизация лечения больных саркоидозом с использованием кортикостероидов», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 22.02.2006 (рег. № 88-0905) [130]. Имеется 4 акта о внедрении в практику Гомельской областной туберкулезной клинической больницы, Гродненского УЗ «Фтизиатрия», Брестского и Витебского областных противотуберкулезных диспансеров.

3. Для повышения эффективности терапии при саркоидозе рекомендуется использование физиотерапевтических методов (инструкция по применению «Сочетанное применение амброксола и миллиметровой терапии в лечении и реабилитации больных саркоидозом органов дыхания», утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь 06.08.2004 (рег. № 21-0304) [128] и патент Республики Беларусь № 8557 [123]). Ин-

струкция внедрена в практику Гомельской областной туберкулезной клинической больницы, Гродненского УЗ «Фтизиатрия», 1-го и 2-го Минских городских и всех областных противотуберкулезных диспансеров и учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии УО «БГМУ».

4. Медицинскую реабилитацию пациентов с саркоидозом рекомендуется проводить с использованием алгоритма медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом и инструкции по применению «Индивидуальные реабилитационные программы при саркоидозе органов дыхания», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 14.03.2005 (рег. № 164-1203) [127]. Инструкция внедрена в практику Гомельской областной туберкулезной клинической больницы, Гродненского УЗ «Фтизиатрия», 1-го и 2-го Минских городских и всех областных противотуберкулезных диспансеров и учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии УО «БГМУ», что подтверждено 9 актами о внедрении. Алгоритм внедрен в практику ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» и 2-го Минского городского противотуберкулезного диспансера. В составе комплекса реабилитационных мероприятий, особенно, при выраженных неспецифических симптомах заболевания целесообразно применение магнитолазеротерапии в соответствии с разработанными оригинальными методиками (патенты № 14231 [125] и № 14232 [126]).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Показатели гомеостаза у больных саркоидозом органов дыхания / Г.Л. Бородина, А.К. Абрамовская, В.С. Камышников, И.М. Лаптева, Л.К. Суркова, Н.С. Шпаковская, М.И. Дюсьмикеева, Т.С. Шашкова // Пульмонология. – 1996. – № 2. – С. 50–54.

2. Бородина, Г.Л. Влияние амброксола на компоненты легочного сурфактанта у больных саркоидозом / Г.Л. Бородина, И.Л. Котович, А.Д. Таганович // Рецепт. – 2001. – № 6 (20). – С. 69–71.

3. Значение исследования бронхоальвеолярного лаважа для дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза легких / А.Д. Таганович, И.Л. Котович, Г.Л. Бородина, Н.С. Шпаковская, М.И. Дюсьмикеева // Рецепт. – 2001. – № 6 (20). – С. 49–52.

4. Влияние комплексной терапии с применением амброксола на компоненты бронхоальвеолярного смыва у больных саркоидозом органов дыхания / А.Д. Таганович, И.Л. Котович, Г.Л. Бородина, Г.Н. Семенкова // Белорусский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 87–91.

5. Таганович, А.Д. Секреция цитокинов альвеолярными макрофагами и содержание фосфолипидов в бронхоальвеолярном смыве при саркоидозе и туберкулезе легких / А.Д. Таганович, И.Л. Котович, Г.Л. Бородина // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 8. – С. 23–26.

6. Tahanovich, A.D. The evaluation of BALF phospholipids and cytokine release by alveolar macrophages as prognostic markers in sarcoidosis / A.D. Tahanovich, I.L. Katovich, N.L. Baradzina // Respiration. – 2003. – № 4, Vol. 70. – P. 376–381.

7. Бородина, Г.Л. К вопросу об инфекционной этиологии саркоидоза / Г.Л. Бородина // Медицинская панорама. – 2004. – № 10 (45). – С. 20–23.

8. Бородина, Г.Л. Медицинская реабилитация при саркоидозе органов дыхания / Г.Л. Бородина, Н.В. Мановицкая // Медицинская панорама. – 2004. – № 10 (45). – С. 18–20.

9. Бородина, Г.Л. Возрастно-половая структура заболеваемости саркоидозом в республике Беларусь / Г.Л. Бородина // Медицинский журнал. – 2005. – № 4. – С. 28–30.

10. Бородина, Г.Л. Динамика заболеваемости и распространенности саркоидоза в Республике Беларусь / Г. Л. Бородина // Медицинский журнал. – 2005. – № 3. – С. 4–5.

11. Бородина, Г.Л. Динамика первичной инвалидности вследствие саркоидоза в республике Беларусь / Г.Л. Бородина // Медицинские новости. – 2005. – № 12. – С. 85–87.

12. Бородина, Г.Л. Клинические аспекты метаболизма витамина Д при саркоидозе / Г.Л. Бородина, И.Б. Гринцевич // Медицинская панорама. – 2005. – № 10. – С. 18–21.

13. Бородина, Г.Л. Динамика эпидемиологических показателей по саркоидозу в Республике Беларусь / Г.Л. Бородина // Одесский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 95–98.

14. Бородина, Г.Л. Кортикостероиды в лечении саркоидоза органов дыхания / Г.Л. Бородина // Медицинские новости. – 2006. – № 10. – С. 13–16.

15. Бородина, Г.Л. Новая схема диспансерного наблюдения больных саркоидозом в противотуберкулезных диспансерах / Г.Л. Бородина, П.С. Кривонос, Е.Д. Степанова // Рецепт. – 2006. – № 1 (45). – С. 148–151.

16. Бородина, Г.Л. Применение миллиметроволновой терапии при саркоидозе органов дыхания / Г.Л. Бородина, Н.С. Шпаковская, Н.В. Мановицкая // Рецепт. – 2006. – № 5. – С. 81–86.

17. Бородина, Г.Л. Существует ли альтернатива кортикостероидам в лечении саркоидоза органов дыхания? / Г.Л. Бородина // Медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 13–15.

18. Исследование мокроты для оценки компонентов легочного сурфактанта и активности альвеолярных макрофагов при саркоидозе органов дыхания / Г.Л. Бородина, М.И. Дюсьмикеева, И.Л. Котович, А.Д. Таганович, Н.В. Петевка // Здоровоохранение. – 2006. – № 12. – С. 52–55.

19. Минеральная плотность костной ткани при саркоидозе / Г.Л. Бородина, В.П. Сытый, И.Л. Котович, А.Д. Таганович // Медицинская панорама. – 2006. – № 10. – С. 51–52.

20. Прогнозирование течения саркоидоза на основе исследования уровня общих фосфолипидов легочного сурфактанта в индуцированной мокроте / Г.Л. Бородина, А.Д. Таганович, И.Л. Котович, М.И. Дюсьмикеева, А.Ф. Белько // Медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 31–34.

21. Эффективность сочетанного применения амброксола и миллиметроволновой терапии в лечении саркоидоза / Г.Л. Бородина, Н.В. Мановицкая, В.С. Камышников, И.Л. Котович, А.Д. Таганович // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2006. – № 4. – С. 15–21.

22. Бородина, Г.Л. Некоторые особенности клинического течения и выявления саркоидоза в республике Беларусь в современных условиях / Г.Л. Бородина // Медицинская панорама. – 2007. – № 13. – С. 16–19.

23. Бородина, Г.Л. Критерии эффективности медицинской реабилитации при саркоидозе органов дыхания / Г.Л. Бородина // Медицинская панорама. – 2009. – № 12. – С. 14–16.

24. Бородина, Г.Л. Новые методы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания с использованием лазеротерапии

/

Г.Л. Бородина, Н.В. Мановицкая, В.Ю. Плавский // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. Центр гигиены ; гл. ред.: В.П. Филонов. – Минск : БелСАинформ, Смэлток, 2009. – Вып. 14. – С. 274–280.

25. Перспективы антицитокиновой терапии при саркоидозе органов дыхания / Г.Л. Бородина, И.Л. Котович, А.Д. Таганович, Г.К. Новская, О.М. Бурак, И.Г. Лантухова // Медицинская панорама. – 2009. – № 12. – С. 16–19.

26. Бородина, Г.Л. Качество жизни пациентов с саркоидозом органов дыхания и его динамика в процессе медицинской реабилитации / Г.Л. Бородина // Рецепт. – 2011. – № 2. – С. – 110–115.

27. Бородина, Г.Л. Оценка эффективности медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания / Г.Л. Бородина, А.Ф. Белько // Медицинская панорама. – 2011. – № 9. – С. 49–53.

28. Бородина, Г.Л. Способ определения активности саркоидоза органов дыхания на основе исследования индуцированной мокроты / Г.Л. Бородина И.Л. Котович, А.Д. Таганович // Медицинская панорама. – 2011. – № 9. – С. 11–14.

29. Бородина, Г.Л. Разработка программы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания и оценка ее эффективности / Г.Л. Бородина // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5. – Вып. 1. – С. 11–20.

Публикации в сборниках научных трудов и материалах конференций, иных журналах

30. Бородина, Г.Л. Повышение эффективности лечения саркоидоза органов дыхания / Г.Л. Бородина, И.М. Лаптева // Современные аспекты фтизиопульмонологии. – Минск, 1994. – С. 178–182.

31. Бородина, Г.Л. Многофакторный анализ прогностических критериев при саркоидозе / Г.Л. Бородина, Г.Л. Гуревич, А.Ф. Белько // Актуальные проблемы теории, практики медицины, подготовки научных кадров : сб. науч. тр. к 70-летию БелМАПО : в 2 т. – Минск : БелМАПО, 2002. – Т. I. – С. 158–162.

32. Использование лазерного излучения и магнитного поля в лечении и реабилитации неспецифических заболеваний органов дыхания / Г.Л. Бородина, И.М. Лаптева, Н.В. Мановицкая, С.В. Давыдченко, И.А. Рыбин // Актуальные проблемы фтизиатрии и пульмонологии : сб. науч. тр. юбилейной науч.-практ. конф., Минск, 16–17 окт. 2003 / редкол.: В.В. Борщевский [и др.]. – Минск, 2003. – С. 214–216.

33. Способ оценки уровня фосфолипидов легочного сурфактанта при саркоидозе на основе исследования индуцированной мокроты / Г.Л.

Бородина, И.М. Лаптева, А.Д. Таганович, И.Л. Котович // Достижения медицинской науки Беларуси / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч. мед.

б-ка. – Минск, 2003. – Вып. VIII. – С. 37.

34. Таганович, А.Д. Эффективность применения амброксола в сочетании с миллиметровой терапией у больных саркоидозом органов дыхания / А.Д. Таганович, Г.Л. Бородина, И.Л. Котович // Достижения медицинской науки Беларуси / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч. мед.

б-ка. – Минск, 2003. – Вып. VIII. – С. 80–82.

35. Бородина, Г.Л. Общие принципы медицинской реабилитации при саркоидозе органов дыхания / Г.Л. Бородина // Проблемы туберкулеза в условиях реформирования здравоохранения : сб. науч. работ Пленума Правления респ. о-ва фтизиатров, юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию Гродн. облтубдиспансера, Гродно, 11–12 нояб. 2004 г. – Гродно, 2004. – С. 50–54.

36. Бородина, Г.Л. Оценка качества жизни больных саркоидозом органов дыхания / Г.Л. Бородина // Медицинская панорама. – 2004. – № 10 (45). – С. 73–74.

37. Бородина, Г.Л. Первичная инвалидность вследствие саркоидоза в Республике Беларусь / Г.Л. Бородина // Проблемы туберкулеза в условиях реформирования здравоохранения : сб. науч. работ Пленума Правления респ. о-ва фтизиатров, юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию Гродн. облтубдиспансера, Гродно, 11–12 нояб. 2004 г. – Гродно, 2004. – С. 46–50.

38. Бородина, Г.Л. Эффективность стационарного этапа медицинской реабилитации при саркоидозе органов дыхания / Г.Л. Бородина, Н.С. Шпаковская // Медицинская панорама. – 2004. – № 10 (45). – С. 91–92.

39. Бородина, Г.Л. Влияние терапии системными стероидами на минеральную плотность костной ткани больных саркоидозом / Г.Л. Бородина, В.П. Сытый, О.Н. Харитонова // Медицинская панорама. – 2005. – № 10. – С. 53.

40. Бородина, Г.Л. Инвалидность вследствие саркоидоза в Республике Беларусь / Г.Л. Бородина // Главврач. – 2005. – № 8. – С. 90–93.

41. Бородина, Г.Л. Пути снижения уровня первичной инвалидности вследствие саркоидоза в Республике Беларусь / Г.Л. Бородина // Достижения медицинской науки Беларуси / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч. мед. б-ка. – Минск, 2005. – Вып. X. – С. 24–25.

42. Способ лечения саркоидоза органов дыхания путем сочетанного применения стероидов и пентоксифиллина / Г.Л. Бородина, А.Д. Таганович,

И.Л. Котович, Н.В. Петевка // Достижения медицинской науки Беларуси / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч. мед. б-ка. – Минск, 2005. – Вып. X. – С. 25–26.

43. Бородина, Г.Л. Анализ влияния современных диагностических и реабилитационных технологий на динамику первичной инвалидности вследствие саркоидоза / Г.Л. Бородина // Медико-социальная экспертиза и реабилитация : сб. науч. ст. / под ред. проф. В.Б. Смычка. – Минск, 2006. – Вып. 8. – С. 154–157.

44. Бородина, Г.Л. Использование лазеротерапии в ведении больных саркоидозом органов дыхания / Г.Л. Бородина, Н.В. Мановицкая, В.Ю. Плавский // Лазерная физика и оптические технологии : сб. науч. тр. конф. – Минск, 2008. – Т. II : Применение лазеров в биологии и медицине. – С. 339–343.

45. Бородина, Г.Л. Эффективность лазеротерапии при саркоидозе органов дыхания / Г.Л. Бородина, Н.В. Мановицкая, В.Ю. Плавский // Проблемы фтизиатрической и пульмонологической служб на современном этапе : материалы VII съезда фтизиатров Респ. Беларусь и науч. практ. конф. «Диагностика и лечение туберкулеза в свете международной стратегии DOTS», Минск, 22–23 мая 2008 г. / редкол.: Г.Л. Гуревич [и др.]. – Минск, 2008. – С. 534–537.

46. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике диссеминации легочного саркоидоза / М.Ю. Березин, Г.С. Авдеев, Г.Л. Бородина, А.В. Харитоновна, Т.А. Грамузова // Украинский пульмонологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 75–76.

47. Формы диссеминации легочного саркоидоза при рентгеновской компьютерной томографии / Г.Л. Гуревич, Г.С. Авдеев, М.Ю. Березин, Г.Л. Бородина, А.В. Харитоновна // Проблемы фтизиатрической и пульмонологической служб на современном этапе : материалы VII съезда фтизиатров Респ. Беларусь и науч. практ. конф. «Диагностика и лечение туберкулеза в свете международной стратегии DOTS», Минск, 22–23 мая 2008 г. / редкол.: Г.Л. Гуревич [и др.]. – Минск, 2008. – С. 178–182.

48. Эффективность комбинации пентоксифиллина, антиоксидантов и иммуномодуляторов в терапии саркоидоза / Г.Л. Бородина, Г.К. Новская, И.В. Довнар, О.М. Бурак, И.Г. Лантухова // Проблемы фтизиатрической и пульмонологической служб на современном этапе : материалы VII съезда фтизиатров Респ. Беларусь и науч. практ. конф. «Диагностика и лечение туберкулеза в свете международной стратегии DOTS», Минск, 22–23 мая 2008 г. / редкол.: Г.Л. Гуревич [и др.]. – Минск, 2008. – С. 531–534.

49. Бородина, Г.Л. Использование функциональных проб для оценки эффективности медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания / Г.Л. Бородина // Современные проблемы туберкулеза : материалы научно-практической конференции «Пути реализации Стратегии СТОП-ТБ в Беларуси» и Пленума РОО «Белорусское респираторное общество», Минск, 3–4 нояб. 2011. – Минск, 2011. – С. 275–279.

50. Бородина, Г.Л. Определение реабилитационного потенциала пациентов с саркоидозом органов дыхания / Г.Л. Бородина // Современные проблемы туберкулеза : материалы научно-практической конференции «Пути реализации Стратегии СТОП-ТБ в Беларуси» и Пленума РОО «Белорусское респираторное общество», Минск, 3–4 нояб. 2011. – Минск, 2011. –

С. 270–274.

Тезисы докладов

51. Бородина, Г.Л. Совершенствование схемы лечения саркоидоза органов дыхания кортикостероидами // 5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. рез., Москва, 14–17 марта. 1995 г. / Мин-во здравоохранения России, Всероссийское науч. о-во пульмонологов ; редкол.: А.Г. Чучалин [и др.]. – М., 1995. – С. 314. – № 257.

52. Zubovich, G.L. (Borodina) Immunological characteristics of peripheral blood and BAL fluid in patients with different stages of sarcoidosis / Zubovich, G.L., D.V. Pechkovsky, N.S. Shpakovskaya // Sarcoidosis : abstracts of the International Congress on Sarcoidosis, Granulomatous and Vasculitic Disorders, 5th WASOG Meeting, Essen, Germany, Sept. 17–19, 1997. – Vol. 14, Suppl. – № 1. – P. 24.

53. Бородина, Г.Л. Пути совершенствования терапии саркоидоза / Г.Л. Бородина, А.К. Абрамовская, Н.С. Шпаковская // VI съезд фтизиатров Беларуси : тез. докл., Минск, 10–11 сент. 1998 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, НИИ пульмонологии и фтизиатрии, Белорус. науч. о-во фтизиатров ; редкол.: В.В. Борщевский [и др.]. – Минск, 1998. – С. 511–513.

54. Зубович (Бородина), Г.Л. Использование препарата эссенциале в комплексном лечении саркоидоза органов дыхания / Г.Л. Зубович (Бородина) // Тез. докл. пленума белорусского общества терапевтов. – Гомель, 1999. – Ч. 1 – С. 89–90.

55. Borshevsky, V.V. Epidemiology of sarcoidosis in Belarus / V.V. Borshevsky, G.L. Borodina, A.V. Bogomazova // Europ. Respiratory. J. : abstracts of the 9th ERS Annual Congress, Madrid, 9–13 Sept. 1999 / Europ. Respiratory. Society; editors: M. Decramer [et al.]. – Madrid, 1999. – Vol. 12, Suppl. 27. – P. 343. – № 2308.

56. Бородина, Г.Л. Анализ заболеваемости саркоидозом в Беларуси / Г.Л. Бородина, А.В. Богомазова // Рецепт. – 2000. – № 11. – С. 127.

57. Borodina, G.L. Mineral Density of Bone Tissue in Patients with Sarcoidosis of Respiratory Organs / G.L. Borodina // The V Mitteleurope – Meeting of Internal medicines, Bratislava, Slovak Republic, 29 June – 1 July 2000. – Bratislava, 2000. – P. 129.

58. Бородина, Г.Л. Динамика эпидемиологической ситуации по саркоидозу органов дыхания за период 1997–2000гг. / Г.Л. Бородина, А.В. Богомазова // III респ. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы пульмонологии»: тез. докл., Минск, 15 дек. 2001 г. / редкол.: И.М. Лаптева [и др.]. – Минск, 2001. – С. 70–72.

59. Бородина, Г.Л. Прогностическое значение показателей фосфолипидного состава БАЛЖ при саркоидозе / Г.Л. Бородина, И.Л. Котович // Тез. докл. 10-го съезда терапевтов Беларуси, Минск, 24–25 мая 2001 г. – Минск, 2001. – С. 20.

60. Таганович, А.Д. Прогностическая значимость продуктов метаболизма альвеолярных макрофагов при саркоидозе / А.Д. Таганович, И.Л. Котович, Г.Л. Бородина // 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. рез., Москва, 9–13 нояб. 2001 г. / Мин-во здравоохранения России, Всероссийское науч. о-во пульмонологов ; редкол.: А.Г. Чучалин [и др.]. – М., 2001. – С. 227.

61. Borodina, G.L. Effects of essential phospholipids on biochemical and immunological indices at sarcoidosis of respiratory organs / G.L. Borodina, N.S. Shpakovskaya, V.S. Kamyshnikov // Europ. Respiratory J. : abstracts of the 11th ERS Annual Congress, Berlin, 22–26 Sept. 2001 / Europ. Respiratory Society ; ed.: M. Decramer [et al.]. – Berlin, 2001. – Vol. 18, Suppl. 33. – S. 107. – P. 745.

62. Cytokines and reactive oxygen species (ROS) produced by alveolar macrophages (AM) in sarcoidosis / A. Tahanovich, I. Kotovich, G. Semenkova, G. Borodina, G. Tamashakina // Europ. Respiratory J. : abstracts of the 11th ERS Annual Congress, Berlin, 22–26 Sept. 2001 / Europ. Respiratory Society ; ed.: M. Decramer [et al.]. – Berlin, 2001. – Vol. 18, Suppl. 33. – S. 68. – P. 529.

63. Kotovich, I. The abnormalities of phospholipid composition of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis of respiratory organs / I. Kotovich, G. Borodina, A. Taganovich // Europ. Respiratory Journal : abstracts of the 11th ERS Annual Congress, Berlin, Germany, 22–26 Sept. 2001 / Europ. Respir. Society; editors: M. Decramer [et al.]. – Berlin, 2001. – Vol. 18, Suppl. 33. – S. 68. – P. 530.

64. The evaluation of oxygen-activating function of mononuclear phagocytes in sarcoidosis / I. Katovich, A. Taganovich, G. Semenkova, G. Borodina, G. Gurevich // 14th Ifcc-Fescc European Congress of Clinical Chemistry and

Laboratory Medicine, Praga, may 2001. – Clin Chem Lab. – 2001. – Vol. 39, Special Suppl. – S. 116. – PO B020.

65. Бородина, Г.Л. Анализ показателей заболеваемости и первичной инвалидности при саркоидозе органов дыхания в республике Беларусь / Г.Л. Бородина, А.В. Богомазова // Актуальные проблемы пульмонологии : IV Респ. науч.-практ. конф. : тез докл., Минск, 28 нояб. 2002 г. / редкол.: И.М. Лаптева [и др.]. – Минск, 2002. – С. 9–11.

66. Бородина, Г.Л. Влияние амброксола на фосфолипидный состав сурфактанта при саркоидозе / Г.Л. Бородина, А.Д. Таганович, И.Л. Котович // 12-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме, Москва, 11–15 нояб. 2002 г. / М-во здравоохранения России, Всероссийское науч. о-во пульмонологов ; редкол.: А.Г. Чучалин [и др.]. – М., 2002. – С. 254.

67. Изучение фосфолипидного компонента легочного сурфактанта на основе исследования индуцированной мокроты / Г.Л. Бородина, А.Д. Таганович, И.Л. Котович, И.М. Лаптева, Г.Н. Тамашакина // Актуальные проблемы пульмонологии : IV Респ. науч.-практ. конф.: тез докл., Минск, 28 нояб. 2002 г. / редкол.: И.М. Лаптева [и др.]. – Минск, 2002. – С. 47–49.

68. Новые критерии дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза легких / Г.Л. Бородина, В.П. Сытый, И.Л. Котович, А.Д. Таганович // IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство» : тез. докл., Москва, 8–12 апр. 2002 г. – М., 2002. – С. 64.

69. Функциональное состояние альвеолярных макрофагов бронхиального лаважа у больных туберкулезом и саркоидозом органов дыхания / Н.С. Шпаковская, М.И. Дюсьмикеева, Г.Л. Бородина, Г.Н. Тамашакина // Медицинская панорама. – 2002. – № 8. – С. 21–22.

70. Baradzina, H. BALF phospholipids and cytokines released by alveolar macrophages in the differential diagnosis of pulmonary sarcoidosis and tuberculosis / H. Baradzina, I. Kotovich, A. Taganovich, G. Tamashakina // Europ. Respiratory J. : abstracts of the 12th ERS Annual Congress, Stockholm, 14–18 Sept. 2002 / Europ. Respiratory Society ; ed.: M. Decramer [et al.]. – Stockholm, 2002.

–
Vol. 20, Suppl. 38. – S. 210. – P. 1376.

71. Baradzina, H. Epidemiological situation dynamics of pulmonary sarcoidosis in Belarus / H. Baradzina, A. Bogomazova // Europ. Respiratory J. : abstracts of the 12th ERS Annual Congress, Stockholm, 14–18 Sept. 2002 / Europ. Respiratory Society ; ed.: M. Decramer [et al.]. – Stockholm, 2002. – Vol. 20, Suppl. 38. – S. 321. – P. 2010.

72. Influence of ambroxol for the phospholipid composition of surfactant in pulmonary sarcoidosis / H. Baradzina, I. Kotovich, A. Taganovich, G. Tamashakina // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 12th ERS Annual Congress, Stockholm, 14–18 Sept. 2002* / Europ. Respiratory Society ; ed.: M. Decramer [et al.]. – Stockholm, 2002. – Vol. 20, Suppl. 38. – S. 375. – P. 2338.

73. Influence of ambroxol for the immune status, lipid peroxidation processes and oxygen-activating function of alveolar macrophages in sarcoidosis / H. Baradzina, I. Katovich, A. Taganovich., G. Semenkova // *Toraks Dergisi : abstracts 5th Annual Congress Turkish Thoracic Society, Apr. 24–27 2002.* – Antalya, 2002. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. 4. – OP-011.

74. Prognostic value of the TNF- α and IL-6 level in pulmonary sarcoidosis / H. Baradzina, I. Kotovich, A. Taganovich, G. Tamashakina // *Toraks Dergisi : abstracts 5th Annual Congress Turkish Thoracic Society, Apr. 24–27 2002.* – Antalya, 2002. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. 2. – OP-007.

75. Role of endopulmonary cytogram in pulmonary tuberculosis and sarcoidosis / H. Baradzina, M. Dushmaneeva, I. Kotovich, A. Taganovich, G. Tamashakina // *Toraks Dergisi : abstracts 5th Annual Congress Turkish Thoracic Society, Apr. 24–27 2002.* – Antalya, 2002. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. 19. – OD-69.

76. Tahanovich, A.D. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) phospholipids (PL) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) produced by alveolar macrophages (AM) can be used for predicting the course of sarcoidosis / A.D. Tahanovich, I.L. Kotovich, G.L. Borodina // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 12th ERS Annual Congress, Stockholm, 14–18 Sept. 2002* / Europ. Respiratory Society ; ed.: M. Decramer [et al.]. – Stockholm, 2002. – Vol. 20, Suppl. 38. – S. 468. – P. 2956.

77. Бородин, Г.Л. / Оптимизация терапии саркоидоза путем использования амброксола / Г.Л. Бородин, И.Л. Котович, А.Д. Таганович // *Украинский пульмонологический журнал.* – 2003. – № 2. – С. 123–124.

78. Бородин Г.Л. Саркоидоз органов дыхания в Республике Беларусь / Г.Л. Бородин // *Туберкулез сегодня : материалы VII Российского съезда фтизиатров / Мин-во здравоохранения и соц. развития Российской Федерации, Российское о-во фтизиатров ; гл. ред.: М.И. Перельман.* – М. : Бино, 2003. – С. 340.

79. Оценка уровня фосфолипидов легочного сурфактанта при саркоидозе путем исследования индуцированной мокроты / Г.Л. Бородин, И.М. Лаптева, А.Д. Таганович, И.Л. Котович // *13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме, Санкт-Петербург, 10–14 нояб. 2003* г. / М-во здравоохранения России, Всерос. науч. о-во пульмологов ; редкол.: А.Г. Чучалин [и др.]. – СПб, 2003. – С. 256.

80. Baradzina, H. Is there correlation between the BAL and induced sputum principal phospholipids level in sarcoidosis? / H. Baradzina, I. Kotovich, A. Taganovich // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 13th ERS Annual Congress, Vienna, 27 Sept. – 1 Oct. 2003* / *Europ. Respiratory Society* ; ed.: J. Peter Sterk [et al.]. – Vienna, 2003. – Vol. 22, Suppl. 45. – S. 84. – P. 618.

81. Baradzina, H. Mineral density of bone tissue in sarcoidosis / H. Baradzina, V. Syty // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 13th ERS Annual Congress, Vienna, 27 Sept.–1 Oct. 2003* / *Europ. Respiratory Society* ; ed.: J. Peter Sterk [et al.]. – Vienna, 2003. – Vol. 22, Suppl. 45. – S. 232. – P. 1554.

82. Baradzina, H. The BAL and induced sputum level of total lipid phosphorus in pulmonary sarcoidosis / H. Baradzina, I. Kotovich, A. Taganovich // *Toraks Dergisi : abstracts 6th Annual Congress Turkish Thoracic Society, Apr. 23–26 2003*. – Antalya, 2003. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 67. – OP-251.

83. Baradzina, H. The influence of steroid treatment on the mineral density of bone tissue in sarcoidosis / H. Baradzina, V. Syty // *Toraks Dergisi : abstracts 6th Annual Congress Turkish Thoracic Society, Apr. 23–26 2003*. – Antalya, 2003. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 21. – PD-074.

84. Increased cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and alveolar macrophages (AM) in active sarcoidosis / A.D. Tahanovich, I.L. Katovich, H.L. Baradzina, G.N. Semenkova // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 13th ERS Annual Congress, Vienna, 27 Sept. – 1 Oct. 2003* / *Europ. Respiratory Society* ; ed.: J. Peter Sterk [et al.]. – Vienna, 2003. – Vol. 22, Suppl. 45. – S. 177. – P. 1151.

85. Katovich, A.D. Cytokine production by alveolar macrophages (AM) and peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in active sarcoidosis / I. Katovich, A. Tahanovich, H.L. Baradzina // *Toraks Dergisi : abstracts 6th Annual Congress Turkish Thoracic Society, Apr. 23–26 2003*. – Antalya, 2003. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 69. – OP-260.

86. Prognostic role of the BAL phospholipids level in sarcoidosis / H. Baradzina, I. Kotovich, A. Taganovich, G. Tamashakina // *The International J. of Tuberculosis and Lung Disease : abstracts book of 34th World Conference on Lung health of the International Union Against tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), Paris, 29 Oct. – 2 November 2003*. – Paris, 2003. – Vol. 7, № 11, Suppl. 2. – P. 187.

87. Prognostic value of the BAL phospholipids level in pulmonary sarcoidosis / H. Baradzina, I. Kotovich, A. Taganovich, G. Tamashakina // *Toraks Dergisi : abstracts 6th Annual Congress Turkish Thoracic Society, Apr. 23–26 2003*. – Antalya, 2003. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 8. – PD-027.

88. TNF- α release suppression by pentoxifylline in sarcoidosis / H. Baradzina, I. Kotovich, A. Taganovich, N. Petyovka // *Europ. Respiratory J. : abstracts of*

the 13th ERS Annual Congress, Vienna, 27 Sept. – 1 Oct. 2003 / Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter Sterk [et al.]. – Vienna, 2003. – Vol. 22, Suppl. 45. –

S. 105. – P. 731.

89. Реабилитация больных пульмонологического профиля путем использования магнитолазеротерапии / Г.Л. Бородина, Н.В. Мановицкая, В.С. Улащик, И.А. Рыбин // Лазерно-оптические технологии в биологии и медицине : тез. докл. Междунар. конф., Минск, 14–15 окт. 2004 г. – Минск, 2004. – С. 72.

90. Baradzina, H. Quality of life in sarcoidosis patients / H. Baradzina // Toraks Dergisi : abstracts 7th Annual Congress Turkish Thoracic Society, Apr. 28 – may 1, 2004. – Antalya, 2004. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. 221.

91. Baradzina, H. Quality of life evaluation in sarcoidosis / H. Baradzina // Europ. Respiratory J. : abstracts of the 14th Annual Congress, Glasgow, 4–8 September 2004 / Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter Sterk [et al.]. – Glasgow, 2004. – Vol. 24, Suppl. 48. – S. 361. – P. 2262.

92. Baradzina, H. The rate and dynamics of disablement on sarcoidosis in Belarus / H. Baradzina. // Toraks Dergisi : abstracts 7th Annual Congress Turkish Thoracic Society, Apr. 28 – may 1, 2004. – Antalya, 2004. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. 97. – PD-351.

93. Baradzina, H. The structure and dynamics of disablement on sarcoidosis in Belarus // Pulmonology : abstracts of IUATLD 3rd Congress of European Region. Russian Respiratory Society, 14th National Congress on Lung Diseases, Moscow, June 22–26 2004. – Moscow, 2004. – P. 267.

94. Clinical benefits of ambroxol and millimeter wave therapy combination in sarcoidosis / H. Baradzina, N. Ponachevnaya, I. Kotovich, A. Taganovich // Europ. Respiratory J. : abstracts of the 14th Annual Congress, Glasgow, 4–8 September 2004 / Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter Sterk [et al.]. – Glasgow, 2004. – Vol. 24, Suppl. 48. – S. 669. – P. 4082.

95. Combination of ambroxol and millimeter wave therapy in pulmonary sarcoidosis / H. Baradzina, N. Ponachevnaya, I. Kotovich, A. Taganovich // Toraks Dergisi : abstracts 7th Annual Congress Turkish Thoracic Society, Apr. 28 – may 1, 2004. – Antalya, 2004. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. 99. – PD-358.

96. Бородина, Г.Л. Эпидемические аспекты саркоидоза в Республике Беларусь / Г.Л. Бородина // 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тез., Москва, 29 нояб. – 2 дек. 2005 г. / М-во здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Российское респираторное о-во ; редкол.: А.Г. Чучалин [и др.]. – М., 2005. – С. 129. – № 456.

97. Бородина, Г.Л. Эффективность программ медицинской реабилитации при саркоидозе / Г.Л. Бородина, Н.В. Поночевная // 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тез., Москва, 29 нояб. – 2 дек. 2005 г. / М-во здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Российское респираторное о-во ; редкол.: А.Г. Чучалин [и др.]. – М., 2005. – С. 129. – № 457.

98. Сочетанное применение пентоксифиллина и стероидов при саркоидозе / Г.Л. Бородина, И.Л. Котович, А.Д. Таганович, Н.В. Петевка // 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тез., Москва, 29 нояб. – 2 дек. 2005 г. / М-во здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Российское респираторное о-во ; редкол.: А.Г. Чучалин [и др.]. – М., 2005. – С. 129. – № 458.

99. Baradzina, H. Prognostic value of induced sputum total lipid phosphorus level in sarcoidosis / H. Baradzina, I. Kotovich, A. Tahanovich // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 15th ERS Annual Congress, Copenhagen, Sept. 17–21 2005* / *Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter Sterk [et al.]*. – Copenhagen, 2005. – Vol. 26, Suppl. 49. – S. 332. – P. 2182.

100. Baradzina, H. Prognostic value of induced sputum total lipid phosphorus level in pulmonary sarcoidosis / H. Baradzina, I. Kotovich, A. Tahanovich // *Toraks Dergisi : abstracts 8th Annual Congress Turkish Thoracic Society*, 27 April – 1 May, 2005. – Antalya, 2005. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. 215. – PD-594.

101. Baradzina, H. Pulmonary rehabilitation programme in sarcoidosis / H. Baradzina, N. Ponachevnaya // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 15th ERS Annual Congress, Copenhagen, Sept. 17–21 2005* / *Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter Sterk [et al.]*. – Copenhagen, 2005. – Vol. 26, Suppl. 49. – S. 333. – P. 2184.

102. Baradzina, H. Two-Coloured Magnetic-Laser Therapy in Sarcoidosis / H. Baradzina, N. Ponachevnaya // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 15th ERS Annual Congress, Copenhagen, Sept. 17–21 2005* / *Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter [et al.]*. – Copenhagen, 2005. – Vol. 26, Suppl. 49. – S. 81. – P. 610.

103. Baradzina, H.L. Essential Phospholipids in pulmonary sarcoidosis treatment / H.L. Baradzina, N.S. Shpakovskaya, V.S. Kamyshnikov // *Toraks Dergisi : abstracts 8th Annual Congress Turkish Thoracic Society*, 27 April – 1 May, 2005. – Antalya, 2005. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. 215. – PD-595.

104. Baradzina, H.L. Serum antichlamidia antibodies level in pulmonary sarcoidosis and tuberculosis / H.L. Baradzina, N.S. Shpakovskaya // *Toraks*

Dergisi : abstracts 8th Annual Congress Turkish Thoracic Society, 27 April – 1 May, 2005. – Antalya, 2005. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. 216. – PD-596.

105. Combination of pentoxifylline and steroids in sarcoidosis treatment / H. Baradzina, I. Kotovich, A. Tahanovich, N. Petyovka // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 15th ERS Annual Congress, Copenhagen, Sept. 17–21 2005 / Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter Sterk [et al.]*. – Copenhagen, 2005. – Vol. 26, Suppl. 49. – S. 269. – P. 1812.

106. Influence of pulmonary diseases on the mineral density of bone tissue / V. Syty, A. Charitonova, H. Baradzina, U. Syty // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 15th ERS Annual Congress, Copenhagen, Sept. 17–21 2005 / Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter Sterk [et al.]*. – Copenhagen, 2005. – Vol. 26, Suppl. 49. – S. 526.

107. Pentoxifylline as a sparring agent of steroids in sarcoidosis / H. Baradzina, I. Kotovich, A. Taganovich, N. Petyovka // *Toraks Dergisi : abstracts 8th Annual Congress Turkish Thoracic Society, 27 April–1 May, 2005. – Antalya, 2005. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. 214. – PD-591*.

108. Корреляция между уровнем провоспалительных цитокинов и степенью остеопении при саркоидозе / Г.Л. Бородина, В.П. Сытый, И.Л. Котович, А.Д. Таганович // XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. II конгресс Евроазиатского Респираторного общества : сб. тр., Санкт-Петербург, 14–17 нояб. 2006 г. / М-во здравоохранения и социального развития Рос. Федерации, Рос. респираторное о-во ; редкол.: А.Г. Чучалин [и др.]. – СПб, 2006. – С. 91. – № 327.

109. Baradzina, H.L. Influence of proinflammatory cytokines on osteopenia development in sarcoidosis / H.L. Baradzina, I. Kotovich, A. Taganovich // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 16th ERS Annual Congress, Munich, Sept. 2–6 2006 / Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter [et al.]*. – Munich, 2006. – Vol. 28. – Suppl. 50. – P. 540. – E. 3122.

110. Baradzina, H.L. There no correlations between the level of serum antichlamidia antibodies and clinical course of sarcoidosis / H.L. Baradzina, N.S. Shpakovskaya // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 16th ERS Annual Congress, Munich, Sept. 2–6 2006 / Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter [et al.]*. – Munich, 2006. – Vol. 28. – Suppl. 50. – P. 539. – E. 3114.

111. Baradzina, H. Efficiency of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis treatment / H. Baradzina, I. Kotovich, A. Tahanovich // *Toraks Dergisi : abstracts 10th Annual Congress Turkish Thoracic Society, Apr. 25–29 2007. – Antalya, 2007. – Vol. 8, Suppl. 2. – P. 141. – PD-235*.

112. Baradzina, H. Induced sputum TNF- α level in pulmonary sarcoidosis / H.L. Baradzina, I. Kotovich, A. Taganovich // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 17th ERS Annual Congress, Stockholm, Sept. 15–19 2007 / Europ.*

Respiratory Society ; ed.: J. Peter [et al.]. – Stockholm, 2007. – Vol. 30, Suppl. 51. – P. 795.

113. Baradzina, H. Pentoxifylline and reduced doses of steroids combination in pulmonary sarcoidosis / H.L. Baradzina, I. Kotovich, A. Taganovich // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 17th ERS Annual Congress, Stockholm, Sept. 15–19 2007* / *Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter [et al.]. – Stockholm, 2007. – Vol. 30, Suppl. 51. – P. 771.*

114. Baradzina, H.L. Induced sputum TNF- α level in sarcoidosis / H.L. Baradzina, I. Kotovich, A. Taganovich // *Toraks Dergisi : abstracts 10th Annual Congress Turkish Thoracic Society, Apr. 25–29 2007. – Antalya, 2007. – Vol. 8, Suppl. 2. – P. 142. – PD-240.*

115. Baradzina, H.L. Clinical Effects of Essential Phospholipids in Sarcoidosis / H.L. Baradzina, V.S. Kamishnikov // *Toraks Dergisi : abstracts 11th Annual Congress Turkish Thoracic Society, Nisan 23–27 2008. – Antalya, 2008. – Vol. 8, Suppl. 2. – P. 263. – TP-25.*

116. Baradzina, H.L. Efficiency of Pentoxifylline different doses in sarcoidosis treatment / I. Kotovich, A. Taganovich // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 18th ERS Annual Congress, Berlin, Oct. 4–8 2008* / *Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter [et al.]. – Berlin, 2008. – Vol. 32, Suppl. 52. – P. 3451. – S. 599.*

117. Baradzina, H.L. Essential Phospholipids in Pulmonary Sarcoidosis / H.L. Baradzina, V.S. Kamishnikov // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 18th ERS Annual Congress, Berlin, Oct. 4–8 2008* / *Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter [et al.]. – Berlin, 2008. – Vol. 32, Suppl. 52. – P. 3434. – S. 596.*

118. Baradzina, H.L. Mineral Density of Bone Tissue in Different Pulmonary Diseases / Baradzina H.L., Kotovich I., Taganovich A. // *Toraks Dergisi : abstracts 11th Annual Congress Turkish Thoracic Society, Nisan 23–27 2008. – Antalya, 2008. – Vol. 8, Suppl. 2. – P. 260. – TP-21.*

119. The evaluation of oxygen-activating function of mononuclear phagocytes in sarcoidosis treatment / N. Tahanovich, A. Taganovich, I. Kotovich, H.L. Baradzina // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 18th ERS Annual Congress, Berlin, Oct. 4–8 2008* / *Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter [et al.]. – Berlin, 2008. – Vol. 32, Suppl. 52. – P. 3435. – S. 596.*

120. Baradzina, H.L. The structure and dynamics of primary disablement because of sarcoidosis in Belarus / H.L. Baradzina // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 19th ERS Annual Congress, Vienna, Sept. 12–16 2009* / *Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter [et al.]. – Vienna, 2009. – Vol. 34, Suppl. 53. – P. 702.*

121. Baradzina, H.L. Additional test in diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis / H.L. Baradzina // *Europ. Respiratory J. : abstracts of the 20th ERS*

Annual Congress, Barcelona, Sept. 18–22 2010 / Europ. Respiratory Society ; ed.: J. Peter [et al.]. – Barcelona, 2010. – Vol. 36, Suppl. 54. – P. 5672.

122. Baradzina, H.L. Induced sputum level of total lipid phosphorus in pulmonary sarcoidosis and tuberculosis / H.Baradzina, I.Kotovich, A.Tahanovich // Toraks Dergisi : abstracts 12th Annual Congress Turkish Thoracic Society, Mays 5–9 2010. – Istanbul, 2010. – Vol. 11, Suppl. 3. – P. 670. – PP-135.

Патенты и авторские свидетельства

123. Способ лечения саркоидоза органов дыхания : пат. 8557 Респ. Беларусь, МПК А 61N 2/00 / Г.Л. Бородина, В.В. Борщевский, И.Л. Котович, А.Д. Таганович; заявитель ГУ «НИИ пульмонологии и фтизиатрии» м-ва здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Белорус. гос. мед. ун-т» ; заявл. 19.03.2003 ; опубл. 30.10.06 // Афіцыйны бюл. / Нац. Центр інтэлектуал. уласнасці. – 2006. – № 5. – С. 48–49.

124. Способ прогнозирования течения саркоидоза : пат. 9444 Респ. Беларусь, МПК А 61В 10/00, G 01N 33/48 / Г.Л. Бородина, В.В. Борщевский, И.Л. Котович, А.Д. Таганович; И.М. Лаптева, М.И. Дюсьмикеева ; заявитель ГУ «НИИ пульмонологии и фтизиатрии» ; УО «Белорус. гос. мед. ун-т» ; заявл. 13.01.2004 ; опубл. 30.06.07 // Афіцыйны бюл. / Нац. Центр інтэлектуал. уласнасці. – 2004. – № 3. – С. 135.

125. Способ лечения саркоидоза органов дыхания: пат. 14231 Респ. Беларусь, МПК А 61N 5/06 / Г.Л. Бородина, Н.В. Мановицкая, В.Ю. Плавский, Г.Л. Гуревич ; заявитель ГУ «НИИ пульмонологии и фтизиатрии», ГНУ «Ин-т физики имени Б.С. Степанова Нац. акад. наук Беларуси»; заявл. 24.09.2008 ; опубл. 30 апреля 2011 г. // Афіцыйны бюл. / Нац. Центр інтэлектуал. уласнасці. – 2011. – № 2. – С. 63.

126. Способ лечения саркоидоза органов дыхания : пат. 14232 Респ. Беларусь, МПК А 61В 10/00 / Г.Л. Бородина, Н.В. Мановицкая, В.Ю. Плавский ; заявитель ГУ «НИИ пульмонологии и фтизиатрии», ГНУ «Ин-т физики имени Б.С. Степанова Нац. акад. наук Беларуси» ; заявл. 0.12.2008 ; опубл. 30 апреля 2011 г. // Афіцыйны бюл. / Нац. Центр інтэлектуал. уласнасці.– 2011. – № 2. – С. 63.

Инструкции по применению

127. Индивидуальные реабилитационные программы при саркоидозе органов дыхания : инструкция по применению : утв. м-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.03.2005 г., рег. № 164-1203 / ГУ НИИ пульмонологии и фтизиатрии м-ва здравоохранения Респ. Беларусь ; авт.-сост. Г.Л. Бородина, И.М. Лаптева, Н.В. Мановицкая. – Минск, 2004. – 11 с.

128. Сочетанное применение амброксола и миллиметровой терапии в лечении и реабилитации больных саркоидозом органов дыхания : инструкция по применению : утв. м-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.08.2004 г., рег. № 21-0304 / ГУ НИИ пульмонологии и фтизиатрии м-ва здравоохранения Респ. Беларусь ; авт.-сост. Г.Л. Бородина, Н.В. Мановицкая, А.Д. Таганович, И.Л. Котович. – Минск, 2004. – 6 с.

129. Клиническое значение определения общих фосфолипидов сурфактанта в индуцированной мокроте при саркоидозе органов дыхания : инструкция по применению : утв. м-вом здравоохранения Респ. Беларусь 21.06.2005 г., рег. № 107-1104 / ГУ НИИ пульмонологии и фтизиатрии м-ва здравоохранения Респ. Беларусь ; авт.-сост. Г.Л. Бородина, И.М. Лаптева, И.Л. Котович, А.Д. Таганович; М.И. Дюсьмикеева.– Минск, 2005. – 6 с.

130. Оптимизация лечения больных саркоидозом с использованием кортикостероидов : инструкция по применению : утв. м-вом здравоохранения Респ. Беларусь 22.02.2006 г., рег. № 88-0905 / ГУ НИИ пульмонологии и фтизиатрии м-ва здравоохранения Респ. Беларусь ; авт.-сост. Г.Л. Бородина. – Минск, 2006. – 7 с.

РЕПОЗИТОРИЙ БНГА

РЭЗЮМЭ

Барадзіна Галіна Львоўна

Саркаідоз органаў дыхання: распаўсюджанасць, дыягностыка, лячэнне і рэабілітацыя

Ключавыя словы: саркаідоз органаў дыхання (СОД), захворванне, інваліднасць, алгарытм дыягностыкі, фізіятэрапеўтычнае лячэнне, медыцынская рэабілітацыя, эфектыўнасць.

Мэта працы: павысіць эфектыўнасць аказання медыцынскай дапамогі пацыентам з СОД шляхам разроботкі і рэалізацыі новых падыходаў у дыягностыцы, лячэнні і медыцынскай рэабілітацыі.

Аб'ект і метады даследавання: абследаваны 400 пацыентаў з СОД. Вывучана дынаміка захворвання, распаўсюджанасці, першаснай інваліднасці, частата рэактывацыі працэсу, мінеральная шчыльнасць касцяной тканкі (МШКТ), узровень агульнага ліпіднага фасфару (АЛФ) сурфактанта і цытакінаў у бронхаальвеалярным змыве і індукцыраванай макроце, якасць жыцця пацыентаў.

Вынікі: устаноўлены няўхільны рост захворвання на саркаідоз, які ў 2010 г. дасягнуў ўзроўню 8,0 на 100 000 насельніцтва. Дынаміка гендэрна-узроставага асаблівасцяў структуры захворвання заключаецца ў тым, што ў цяперашні час сярод пацыентаў пераважаюць жанчыны, прычым саркаідоз развіваецца ў іх у больш познім узросце. Узровень першаснай інваліднасці з прычыны саркаідозу не знаходзіцца ў прамой залежнасці ад эпідэміялагічных фактараў і адлюстроўвае эфектыўнасць сучасных лячэбна-рэабілітацыйных падыходаў. Распрацаваныя тэсты, заснаваныя на аналізе ўзроўню АЛФ сурфактанта і ФНП- α ў індукцыраванай макроце, дазваляюць праводзіць дыферэнцыяльную дыягностыку з туберкулезам, прагназаваць клінічнае цяжэнне, характарызаваць ступень актыўнасці саркаідозу і могуць быць пакладзены ў аснову новага алгарытму дыягностыкі. Зніжэнне ўзроўню МШКТ не залежыць ад гендэрных характарыстык і карэлюе з парушэннямі ФЗД і ўзроўнем ФНП- α і ІЛ-6. Новыя метадыкі на аснове міліметровай тэрапіі ў спалучэнні з амбраксолам, а таксама магніталазератэрапіі спрыяюць паляпшэнню ФЗД, нармалізацыі працэсаў перакіснага акіслення ліпідаў і фосфаліпіднага складу сурфактанта, купіраванню неспецыфічных сімптомаў. Распрацаваная праграма медыцынскай рэабілітацыі пацыентаў з саркаідозам у спалучэнні з крытэрыямі ацэнкі рэабілітацыйнага патэнцыялу спрыяе павышэнню ўзроўня экспертна-рэабілітацыйнай дыягностыкі, эфектыўнасці рэабілітацыі і паляпшэнню якасці жыцця.

Вобласць прымянення: атрыманыя вынікі могуць выкарыстоўвацца ў тэрапіі, пульманалогіі і рэабіліталогіі, а таксама ў навучальным працэсе ў медыцынскіх вышэйшых навучальных установах і ўстановах паслядыпломнай адукацыі.

РЕЗЮМЕ

Бородина Галина Львовна

Саркоидоз органов дыхания: распространенность, диагностика, лечение и реабилитация

Ключевые слова: саркоидоз органов дыхания (СОД), заболеваемость, инвалидность, алгоритм диагностики, физиотерапевтическое лечение, медицинская реабилитация, эффективность.

Цель работы: повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с саркоидозом органов дыхания (СОД) путем разработки и реализации новых подходов в диагностике, лечении и медицинской реабилитации.

Объект и методы исследования: обследованы 400 пациентов с СОД. Изучена динамика заболеваемости, распространенности, первичной инвалидности, частота реактиваций процесса, минеральная плотность костной ткани (МПКТ), уровень общего липидного фосфора (ОЛФ) сурфактанта и цитокинов в бронхоальвеолярном смыве и индуцированной мокроте, качество жизни.

Результаты: установлен неуклонный рост заболеваемости саркоидозом, которая в 2010 г. достигла уровня 8,0 на 100 000 населения. Динамика гендерно-возрастных особенностей структуры заболеваемости заключается в том, что в настоящее время среди пациентов преобладают женщины, причем саркоидоз развивается у них в более позднем возрасте. Уровень первичной инвалидности вследствие саркоидоза не находится в прямой зависимости от эпидемиологических факторов и отражает эффективность современных лечебно-реабилитационных подходов. Разработанные тесты, основанные на анализе уровня ОЛФ сурфактанта и ФНО- α в индуцированной мокроте, позволяют проводить дифференциальную диагностику с туберкулезом, прогнозировать клиническое течение, характеризовать степень активности и могут быть положены в основу нового алгоритма диагностики. Снижение уровня МПКТ не зависит от гендерных характеристик и коррелирует с показателями ФВД и уровнем ФНО- α и ИЛ-6. Новые методики на основе миллиметровой терапии в сочетании с амброксолом и магнитолазеротерапии способствуют улучшению ФВД, нормализации процессов перекисного окисления липидов и фосфолипидного состава сурфактанта, купированию неспецифических симптомов. Разработанная программа медицинской реабилитации в сочетании с критериями оценки реабилитационного потенциала способствует повышению уровня экспертно-реабилитационной диагностики, эффективности реабилитации и улучшению качества жизни.

Область применения: полученные результаты могут использоваться в терапии, пульмонологии и реабилитологии, а также учебном процессе медицинских вузов и учреждений последиplomного образования.

SUMMARY

Halina L. Borodina

Pulmonary sarcoidosis: prevalence, diagnosis, treatment and rehabilitation

Keywords: pulmonary sarcoidosis, incidence rate, disability, diagnostic algorithm, physiotherapy treatment, medical rehabilitation, efficiency.

Objective: to improve the efficiency of care for patients with pulmonary sarcoidosis by elaborating and implementing new approaches to diagnosis, treatment and medical rehabilitation.

Subjects and methods: 400 patients with pulmonary sarcoidosis were involved in the study. The dynamics of incidence rate, prevalence, primary disability due to sarcoidosis, the frequency of reactivations of the process, bone mineral density, the level of total surfactant phospholipids and cytokines in bronchoalveolar lavage and induced sputum, the quality of life for patients were analyzed.

Results: we established the steady increase in the incidence rate of pulmonary sarcoidosis, which reached 8.0 per 100,000 populations in 2010. The dynamics of the gender-age-structure of the disease lies in the fact that at the present time women are dominating among the patients, and pulmonary sarcoidosis occurs in them at a later age. The level of primary disability due to pulmonary sarcoidosis does not directly depend on the epidemiological factors and reflects the effectiveness of modern treatment and rehabilitation approaches. The developed tests based on analysis of the total level of surfactant lipid phosphorus and TNF- α in induced sputum allow differential diagnosis of tuberculosis, to predict the clinical course, to characterize the degree of pulmonary sarcoidosis activity and can be used as the basis for a new diagnostic algorithm. Reduced bone mineral density is independent of gender characteristics and correlates with impaired respiratory function and the level of cytokines TNF- α and IL-6 in induced sputum. New techniques, based on millimeter therapy in combination with ambroxol, as well as duo-color laser therapy help to improve respiratory functions, normalization of lipid peroxidation and phospholipid composition of surfactant, faster relief of nonspecific symptoms. The developed program of medical rehabilitation of patients with pulmonary sarcoidosis with the evaluation criteria of rehabilitation potential enhances the level of expertise, the effectiveness of rehabilitation and improvement of pulmonary sarcoidosis patient's quality of life.

Sphere of application: the obtained results can be used in therapy, pulmonology and rehabilitation, as well as medical education process and post-graduate education facilities.

Подписано в печать 26.07.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 3,02. Уч.-изд. л. 3,2. Тираж 60 экз. Заказ 580.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.