

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 2018

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии».

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

**Официальные оппоненты:** **Макаревич Александр Эдуардович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор 1-й кафедры 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»;

**Выхристенко Людмила Ростиславна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой врача общей практики с курсом поликлинической терапии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Защита состоится 23 января 2019 года в 12<sup>00</sup> 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: 277 16 21; e-mail: uchsovet@bsmu.by.

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

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» декабря 2018 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



Т.В. Статкевич

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на активное изучение саркоидоза, он остается одним из немногих заболеваний, представления о которых все еще далеки от истины [R.P. Vaughman, 2011; E.S. Chen, 2011].

Долгое время саркоидоз считался очень редким заболеванием, но в настоящее время заболеваемость им быстро растет во всех регионах мира [M. Dastoori, 2013; М.В. Листопадова и др., 2015; В.К. Гаврисюк, 2015].

Полиморфизм клинической симптоматики саркоидоза часто приводит к диагностическим ошибкам, количество которых при первичном обращении к врачу достигает 78% [S. Miliauskas, 2010]. Используемые в настоящее время методы диагностики обладают низкой специфичностью [A. Morgenthau, 2011]. Перспективно использовать в качестве биомаркеров саркоидоза содержание провоспалительных цитокинов и компонентов сурфактантной системы легких [U. Costabel, 2001; А.Д. Таганович, 2002; M. Ziegenhagen et al., 2003], однако разработка эффективных способов диагностики, прогнозирования и оценки активности саркоидоза все еще остается нерешенной задачей [А.А. Визель, 2014; M. Vorselaars et al., 2014].

В связи с неясной этиологией заболевания доказательная база в лечении саркоидоза ограничена [R. Vaughman et al., 2014]. Данные о том, что глюкокортикоиды не оказывают положительного влияния на прогноз заболевания [N. Paramoithyan, 2005; M. Judson, 2012] требуют разработки альтернативных методов лечения саркоидоза [S. Veegle et al., 2013]. Показано, что пентоксифиллин вызывает дозо-зависимую супрессию цитокина фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) (играющего одну из ключевых ролей при формировании гранулем), однако его эффективность изучена недостаточно [М.К. Кевра, 2002; M. Dastoori, 2013; N. Kamangar et al., 2014]. Не определены роль и место физиотерапевтических методов в лечении саркоидоза.

При хронической патологии нередко именно медицинская реабилитация определяет долгосрочный прогноз заболевания [В.Б. Смычок, 2005; Ф.А. Юнусов, 2008]. Но проблема медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом по-прежнему остается открытой, хотя ее успешное решение позволит значительно повысить функциональные возможности пациентов, особенно с учетом доминирования в структуре заболевания лиц молодого возраста и высокого образовательного уровня [А.Ю. Черников, 2008; М.В. Листопадова, 2014].

В Республике Беларусь научные исследования, посвященные клиническим аспектам саркоидоза, проводились лишь дважды [Г.А. Борисевич, 1979; Д.Ю. Рузанов, 2000], а вопросы стойкой нетрудоспособности и реабилитации пациентов с саркоидозом ранее не изучались.

Совершенствование рациональной диагностической и терапевтической тактики особенно актуально в Республике Беларусь в условиях реформирования системы диспансерного наблюдения и перевода в 2013 году пациентов с саркоидозом под наблюдение участковых терапевтов, пока еще не имеющих достаточного опыта в диагностике и лечении данной патологии.

Учитывая вышесказанное, данное исследование направлено на оптимизацию методологии оказания медицинской помощи пациентам с саркоидозом органов дыхания путем совершенствования методов диагностики, лечения и медицинской реабилитации.

## **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 2016–2020 годы» от 22.04.2015 № 166). 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», сроки выполнения: 2001–2003 гг., № госрегистрации 20022555).

– задания НИР по научному обеспечению деятельности Министерства здравоохранения республики Беларусь «Разработать дифференцированные схемы патогенетической терапии больных саркоидозом органов дыхания» в рамках социального заказа (сроки выполнения: 2001–2003 гг., № госрегистрации 20022588).

Материалы диссертационной работы были использованы при разработке государственной программы Республики Беларусь «Туберкулез» (сроки выполнения: 2001–2004 гг.), приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25.03.2013 № 381 «Алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с саркоидозом органов дыхания в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения».

**Цель исследования:** разработать комплексную программу диагностических, терапевтических и реабилитационных мероприятий для улучшения результатов лечения и повышения качества жизни пациентов с саркоидозом органов дыхания.

**Задачи исследования**

1. Оценить динамику показателей заболеваемости и первичной инвалидности вследствие саркоидоза в Республике Беларусь и составить прогноз дальнейшего развития эпидемиологической ситуации.

2. Провести анализ клинического течения и отдаленных результатов лечения саркоидоза органов дыхания, в том числе в сочетании с внелегочными проявлениями.

3. Изучить уровень общего липидного фосфора сурфактанта и содержание про- и противовоспалительных цитокинов в различных биологических жидкостях у пациентов с саркоидозом органов дыхания.

4. Разработать алгоритм диагностики саркоидоза органов дыхания с учетом определения новых биологических маркеров активности и течения заболевания.

5. Оценить состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с саркоидозом органов дыхания и определить влияющие на нее факторы.

6. Разработать тактику медикаментозного и немедикаментозного лечения и программу медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания с оценкой их клинической эффективности.

**Объект исследования:** 678 пациентов с саркоидозом органов дыхания, в том числе сочетанным с поражением других органов и систем, проходивших стационарное обследование и лечение в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии в период 1996–2015 гг.

**Предмет исследования:** динамика заболеваемости и первичной инвалидности вследствие саркоидоза, клинико-лабораторные проявления и частота реактиваций саркоидоза, уровень общего липидного фосфора сурфактанта и цитокинов в индуцированной мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови, пути совершенствования диагностики, повышения эффективности лечения и медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания.

**Научная новизна**

Впервые с 1977 года изучена эпидемиология саркоидоза органов дыхания в Республике Беларусь, определена динамика его заболеваемости и распространенности и математически рассчитан эпидемиологический прогноз. Проведен сравнительный анализ заболеваемости саркоидозом в различных регионах Республики Беларусь, среди городского и сельского населения, а также возрастной структуры заболеваемости у мужчин и женщин. Установлено, что

динамика заболеваемости саркоидозом и туберкулезом имеет разнонаправленный характер, что типично для стран с развитой системой здравоохранения.

Впервые проведена оценка динамики первичной и общей инвалидности вследствие саркоидоза, определены ее наиболее частые причины, изучена структура первичной инвалидности у пациентов разного пола и возраста. Показано, что уровень инвалидности не находится в прямой зависимости от заболеваемости саркоидозом, а снижается на 2,4% в год, что отражает эффективность внедрения новых подходов к диагностике и лечению.

Изучено клиническое течение саркоидоза органов дыхания в белорусской популяции и показано, что применение компьютерной томографии, визуализирующей мелкоочаговую диссеминацию в легких, находящуюся за пределами диагностических возможностей рентгенографии, изменило представление о преобладающей стадии саркоидоза: ранее наиболее частой считалась I стадия, а теперь доминирует II стадия саркоидоза (76%).

Проведен анализ реактиваций саркоидоза в белорусской популяции, что позволило выявить достоверные предикторы рецидивирования и обосновать целесообразность, сроки диспансерного наблюдения и характер обследования пациентов.

Впервые в Республике Беларусь изучена частота внелегочных проявлений саркоидоза и показано, что саркоидоз органов дыхания в сочетании с внелегочными проявлениями чаще характеризуется прогрессирующим и рецидивирующим течением. Предложен новый порядок обследования для улучшения диагностики и обоснована необходимость мультидисциплинарного наблюдения пациентов. Впервые проведен ретроспективный анализ поражений сердца у пациентов с саркоидозом в белорусской популяции и выявлены диагностические критерии, свидетельствующие о высокой вероятности саркоидоза сердца, которые целесообразно использовать для скрининга.

В ходе сравнительного анализа показано значение туберкулиновой пробы Манту для диагностики саркоидоза в условиях высокой инфицированности населения микобактериями туберкулеза. Установлено, что содержание общего липидного фосфора в индуцированной мокроте коррелирует с его содержанием в лаважной жидкости и не зависит от стадии саркоидоза, а снижение его уровня является неблагоприятным прогностическим критерием, что позволило предложить способ прогнозирования течения саркоидоза (патент Республики Беларусь № 9444 от 30.06.07). Показано, что уровень ФНО- $\alpha$  в индуцированной мокроте выше 70,0 нг/мл не зависит от обширности поражения легких при саркоидозе и является новым неинвазивным суррогатным биомаркером активности (патент Республики Беларусь № 18904 от 28.02.2015). На основе проведенных исследований предложен новый подход к диагностике саркоидоза и разработан диагностический алгоритм.

Впервые проведен анализ состояния минеральной плотности костной ткани у пациентов с саркоидозом и влияния на него уровней провоспалительных цитокинов в лаважной жидкости и показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Выявлен дефицит костной массы и определены новые ранние факторы риска остеопороза у пациентов с саркоидозом.

Разработана новая дифференцированная тактика лечения пациентов с саркоидозом, предполагающая использование при легких формах заболевания в качестве стартовой терапии пентоксифиллина (как лекарственного средства с анти ФНО- $\alpha$  эффектами) вместо глюкокортикоидов.

Разработаны и патогенетически обоснованы новые способы лечения саркоидоза органов дыхания путем сочетанного использования амброксола и миллиметроволновой терапии (патент Республики Беларусь № 8557 от 30.10.06), а также двуцветной магнитолазеротерапии, в том числе с использованием постоянного магнитного поля (патенты Республики Беларусь № 14231 и № 14232 от 30.04.2011), повышающие эффективность медикаментозной терапии.

Впервые разработан алгоритм медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом, определены оптимальные методы экспертно-реабилитационной диагностики и мероприятия медицинской реабилитации, предложен комплекс критериев оценки реабилитационного потенциала и доказана эффективность предлагаемой программы реабилитации на основе долгосрочного наблюдения (не менее 2-х лет).

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Заболеваемость саркоидозом в белорусской популяции растет со среднегодовым темпом прироста 5,6% без тенденции к снижению по данным рассчитанного прогноза. Среди пациентов преобладают женщины (59,4%), а средний возраст пациентов постепенно увеличивается, особенно среди женщин. Уровень первичной инвалидности вследствие саркоидоза не находится в прямой зависимости от эпидемиологических факторов, а снижается на 2,4% в год.

2. В белорусской популяции саркоидоз органов дыхания характеризуется преобладанием II стадии (76,0%), мало- и бессимптомного течения (80,2% случаев) и в 15,7% случаев сочетается с внелегочными проявлениями. Поражение паренхимы легких и использование системных глюкокортикоидов провоцируют обострения саркоидоза, а малосимптомный характер течения может рассматриваться как предиктор рецидивов.

3. Анализ содержания фактора некроза опухоли альфа и общего липидного фосфора сурфактанта в индуцированной мокроте позволил определить биомаркеры активности и течения саркоидоза (диагностическая чувствительность – 88,24–80,00%; специфичность – 100,00–85,71%).

4. Саркоидоз органов дыхания сопровождается дефицитом костной массы губчатого (на 13,65%) и компактного вещества (на 17,07%), степень которого

пропорциональна снижению жизненной емкости легких и повышению активности гранулематозного воспалительного процесса, что требует мониторинга уровня минеральной плотности костной ткани пациентов.

5. Разработана тактика медикаментозного лечения пациентов с саркоидозом органов дыхания, предполагающая использование (при наличии признаков активности) в качестве стартовой терапии легких форм саркоидоза ингибитора фактора некроза опухоли альфа – пентоксифиллина, что позволяет достичь клинического эффекта без применения глюкокортикоидов. Разработанные и апробированные методы сочетанного использования амброксола и миллиметроволновой терапии, а также двуцветной магнитолазеротерапии способствуют улучшению функции внешнего дыхания.

6. Разработана программа медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания, основанная на дифференцированном подходе в соответствии с функциональным классом и реабилитационным потенциалом, что позволяет снизить частоту обострений (в 2,04 раза), повысить функциональные возможности легких, толерантность к физической нагрузке (на 20,2%) и качество жизни пациентов (на 29,2%).

#### **Личный вклад соискателя учёной степени**

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. 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, получение индуцированной мокроты у пациентов, анализ показателей заболеваемости и инвалидности вследствие саркоидоза. Участие всех соавторов отражено в совместных публикациях: изучение фосфолипидного состава сурфактанта изложено в статьях [2–6, 18, 20, 21, 41, 42, 59], вклад соискателя – 85%. Анализ уровня цитокинов в сыворотке крови, бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и индуцированной мокроте (ИМ) [5, 6, 18, 24, 26, 31, 38, 49, 59], вклад диссертанта – 90%. Изучение перекисного окисления липидов и антиоксидантного статуса у пациентов с саркоидозом изложено в совместных публикациях [1, 21, 92, 123], вклад соискателя – 85%. Разработка способа лазеротерапии [40, 51, 52, 56, 109], вклад соискателя – 85%. Диссертантом лично сформулирована концепция методов прогнозирования и оценки степени активности саркоидоза, подтвержденных патентами [143, 146], а также способов лечения саркоидоза [142, 144, 145], вклад соискателя – 85%. Алгоритмы



диагностики и медицинской реабилитации, схема терапевтической тактики при саркоидозе, вклад соискателя – 90%. Изучение минеральной плотности костной ткани у пациентов с саркоидозом изложено в статьях [19, 33, 46], при этом интерпретация результатов выполнялась диссертантом, вклад соискателя – 90%. Лично сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Апробация диссертации и информация об использовании её результатов**

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), Республиканских научно-практических конференциях «Актуальные проблемы пульмонологии» (Витебск, 2015; Минск, 2016).

Физиотерапевтический метод лечения саркоидоза органов дыхания, сочетающий применение амброксола и миллиметровой терапии, внедрен в практику Гомельской областной туберкулезной клинической больницы, Гродненского УЗ «Фтизиатрия», 1-го и 2-го Минских городских, всех областных противотуберкулезных диспансеров и учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии УО «БГМУ» (9 актов внедрения).

Методика использования пентоксифилина при саркоидозе внедрена в практику Гомельской областной туберкулезной клинической больницы, Гродненского УЗ «Фтизиатрия», Брестского и Витебского областных противотуберкулезных диспансеров (4 акта внедрения).

Индивидуальные реабилитационные программы при саркоидозе органов дыхания внедрены в практику Гомельской областной туберкулезной клинической

больницы, 1-го и 2-го Минских городских, всех областных противотуберкулезных диспансеров, ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» и учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии УО «БГМУ» (10 актов внедрения).

Метод прогнозирования течения саркоидоза по уровню общих фосфолипидов сурфактанта в индуцированной мокроте внедрен в клиническую практику медицинского центра Минского тракторного завода, учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии УО «БГМУ» и кафедры пульмонологии и фтизиатрии БелМАПО (3 акта внедрения).

Методика определения активности саркоидоза внедрена в клиническую практику 1-го и 2-го Минских городских, Витебского, Брестского областных противотуберкулезных диспансеров, поликлиник № 9, 12, 14 г. Минска, медицинского центра Минского тракторного завода, ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» и учебный процесс кафедр фтизиопульмонологии УО «ВГМУ» и УО «ГГМУ» (11 актов внедрения).

**Опубликование результатов диссертации.** По теме диссертации опубликовано: 38 статей в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, объемом 24,5 авторских листа (из них 7 – за рубежом), 103 публикации в других журналах, сборниках научных трудов (в том числе 1 – в рецензируемом ежегоднике), материалах конференций и тезисах докладов. Соискатель является автором 5 патентов на изобретение, 5 инструкций по применению, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 208 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 355 литературных источников (из них 143 русскоязычных и 212 иностранных), списка публикаций автора и приложений. Работа иллюстрирована 59 таблицами (27 страниц) и 72 рисунками (24 страницы).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Анализ эпидемиологических показателей по саркоидозу в Республике Беларусь проводился на основании данных официальной статистики, а анализ динамики первичной инвалидности вследствие саркоидоза осуществлялся на основании государственного реестра «Инвалидность».

Проводилось динамическое рандомизированное исследование на базе клиники ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» с 1996 по 2015 гг. Материалом явились данные обследования 678 пациентов с саркоидозом органов дыхания (в том числе сочетанным с поражением других органов и систем, а также с генерализованным процессом). 400 пациентов были обследованы проспективно (средний возраст –  $35,2 \pm 5,9$  лет; 95% доверительный интервал (ДИ) – 23,6–46,86; м/ж – 46,5/53,5%) с анализом клинической картины, анамнеза, рентгенологических, функциональных данных и отдаленных результатов лечения. I стадия саркоидоза диагностирована в 46,8%, II – в 36,0%, III – в 13,5%, IV – в 3,8% случаев.

Исследование иммунного статуса у 44 пациентов с саркоидозом включало анализ общего количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций  $CD^{3+}$ ,  $CD^{4+}$ ,  $CD^{8+}$ ,  $CD^{16+}$ ,  $CD^{19+}$ ,  $CD^{72+}$  (цитофлюориметрия с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов на аппарате «Cytoron Ortho»), уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов (Ig) А, М, G. У 32-х пациентов с саркоидозом и 22-х с туберкулезом легких определяли наличие и уровни антител IgM и IgG к хламидийному антигену в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Об окислительном метаболизме и антиоксидантной защите судили по содержанию диеновых конъюгатов и диенкетонов в сыворотке крови с использованием ультрафиолетовой фотометрии гептанового экстракта гидроперекисей липидов при 233 нм и 278 нм (В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная, в модификации В.С. Камышникова, 1990), уровню шиффовых оснований, ретинола и  $\alpha$ -токоферола, определяемых на спектрофлюориметре MPF-4 «Hitachi», Япония (В.С. Камышников, 1990).

Для оценки характера поражения сердца проведено ретроспективное исследование с включением 278 пациентов с саркоидозом в возрасте до 45 лет с отсутствием ишемической болезни сердца, ревматических пороков сердца, «малых пороков», алкогольной кардиопатии, системных заболеваний соединительной ткани, а также острых воспалительных заболеваний за 3 месяца до исследования. При разработке скрининга саркоидоза сердца пациентам из группы риска (n=20) помимо ЭКГ, УЗИ сердца проводились сцинтиграфия, магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография.

Уровень общего липидного фосфора (ОЛФ) сурфактанта в БАЛЖ был определен у 98 пациентов, в том числе у 54 – при разработке критерия прогнозирования, а в ИМ – у 72 пациентов (в том числе у 60 – при разработке метода прогнозирования). Количественное определение ОЛФ проводили методом V. Vaskovsky, 1975, а фосфолипидные фракции сурфактанта разделяли методом тонкослойной хроматографии.

При разработке способа определения активности саркоидоза ФНО- $\alpha$  в БАЛЖ определен у 98 пациентов, а в ИМ – у 50. Количественное определение ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -интерферона, интерлейкинов (ИЛ)-4 и 6 в периферической крови, БАЛЖ и ИМ проводили методом твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью наборов реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, РФ), наборов, изготовленных в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр трансфизиологии и медицинских биотехнологий», и тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, РФ).

Проведено исследование уровня минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у 51 пациента с саркоидозом ( $35,9 \pm 4,8$  лет; ж/м – 22/29) без поражения костно-суставного аппарата, сопутствующих эндокринных заболеваний, никогда не принимавших системные глюкокортикоиды (сГК) в сравнении с контрольной группой практически здоровых лиц ( $n=53$ ). Проведено тестирование для исключения семейных, анамнестических и связанных с образом жизни факторов риска остеопороза. На основе лабораторных исследований элиминировалось влияние на МПКТ гормонов щитовидной, паращитовидной желез, надпочечников и биохимических параметров (общий белок, калий, натрий, щелочная фосфатаза). МПКТ определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (диагностический комплекс «DexaScanDX-10» («Direx», Израиль)).

Для оценки диагностической значимости внутрикожной пробы Манту и диаскинтеста сформированы 3 группы: 70 пациентов с саркоидозом (ж/м – 38/32, средний возраст –  $33,1 \pm 9,8$  года), 50 пациентов с туберкулезом легких и 20 относительно здоровых лиц соответствующего возраста и пола.

Для оценки значимости алгоритма диагностики анализировалась частота верификации саркоидоза у впервые диагностированных пациентов ( $n=241$ ).

Для сравнительной оценки эффективности и безопасности терапии пентоксифиллином сформирована группа из 133 пациентов (м/ж – 57/76 в возрасте  $34,5 \pm 2,4$  лет) с клинико-лабораторными признаками активности саркоидоза. Эффективность оценивалась отдельно у пациентов, лечившихся без использования сГК (I–II группы) и получавших их (III–IV группы). I группа ( $n=26$ ) получала только пентоксифиллин перорально в дозе 800 мг в сутки, II группа ( $n=31$ ) – только  $\alpha$ -токоферол. В III группе ( $n=31$ ) назначали пентоксифиллин в той же дозе вместе с сГК в начальной дозе 25–30 мг (в пересчете на преднизолон), а в IV группе ( $n=46$ ) – только сГК в той же дозе.

Методика комбинированного использования амброксола и миллиметроволновой терапии (ММТ) и оценка ее эффективности: амброксол в дозе 90–180 мг/сутки назначался за 3 приема перорально ежедневно одновременно с проведением курсов ММТ на аппарате «Прамень» 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; патент Республики Беларусь № 8557). Обследованы 97 пациентов с саркоидозом (I ст. – 56 пациентов, II–III ст. – 41 пациент;  $32,6 \pm 5,8$  лет), которые были разделены на 2 группы слепым методом. Пациенты основной группы ( $n=46$ ) дополнительно к стандартной схеме лечения  $\alpha$ -токоферолом (I подгруппа,  $n=30$ ) или сГК (Ic подгруппа,  $n=16$ ) получали амброксол в дозе 90–180 мг/сутки на фоне ММТ. Группа сравнения получала только  $\alpha$ -токоферол ( $n=34$ ) или сГК ( $n=17$ ).

Двухцветная магнитолазеротерапия (МЛТ) проводилась на аппарате «Люзар МП». Воздействовали 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 непрерывным коллимированным излучением сначала красной области спектра с длиной волны  $0,67 \pm 0,02$  мкм при плотности мощности излучения 50–60 мВт/см<sup>2</sup>, а затем инфракрасной области спектра с длиной волны  $0,78 \pm 0,02$  мкм при плотности мощности 90–100 мВт/см<sup>2</sup> в сочетании с постоянным магнитным полем индукцией  $40 \pm 10$  мТл (10–12 ежедневных процедур; патенты № 14231, № 14232). Обследованы 50 пациентов ( $31,4 \pm 4,8$  лет; I ст. – 17 пациентов, II–III – 33), которые были разделены на 2 группы слепым методом. I группа (25 пациентов; м/ж – 11/14; I ст. – 8 пациентов, II–III ст. – 17) получала терапию  $\alpha$ -токоферолом или сГК ( $n=10$ ) и дополнительно курс МЛТ. II группа ( $n=25$ ; м/ж – 12/13; I ст. – 9 пациентов, II–III стадия – 16) получала только терапию  $\alpha$ -токоферолом или сГК ( $n=12$ ).

Для оценки эффективности программы медицинской реабилитации 116 пациентов ( $34,4 \pm 4,8$  лет; ж/м – 67/49; I стадия – 37, II – 62, III – 17) были разделены на 2 группы слепым методом. Основную группу составили 76 пациентов ( $35,2 \pm 4,6$  лет; ж/м – 45/31), которым на фоне лечения проводились мероприятия медицинской реабилитации. Определяли функциональный класс и реабилитационный потенциал пациентов. Группа сравнения представлена 40 пациентами ( $33,9 \pm 4,8$  лет; ж/м – 21/19), которые использовали только базисную терапию. Качество жизни оценивалось у 45 пациентов с саркоидозом и 45 – с туберкулезом легких без множественной лекарственной устойчивости аналогичного возрастного-полового состава по анкете «Качество жизни 100».

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью пакета программ для медико-биологических исследований Statistica 6.0 и BIOSTAT. Рассчитывались показатели относительного риска (ОР), отношения шансов (ОШ) и  $\chi^2$ , вычислялся коэффициент корреляции (r) Пирсона. Использовались кластерный и ROC-анализ. 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 по 2012 гг. заболеваемость саркоидозом в Республике Беларусь увеличилась в 6,2 раза (с 1,3 до 8,0 на 100 000 населения). Рост заболеваемости с 1977 по 2012 гг. составил 515%. Среднегодовой темп прироста с 1996 г. – 5,6% (с 2013 года сведения о заболеваемости саркоидозом не включались в перечень обязательной отчетности фтизиатрической службы). Согласно прогнозу (погрешность 3,3–5,4%) в 2019 году заболеваемость достигнет уровня  $10,2 \pm 0,34$  на 100 000 населения (рисунок 1).

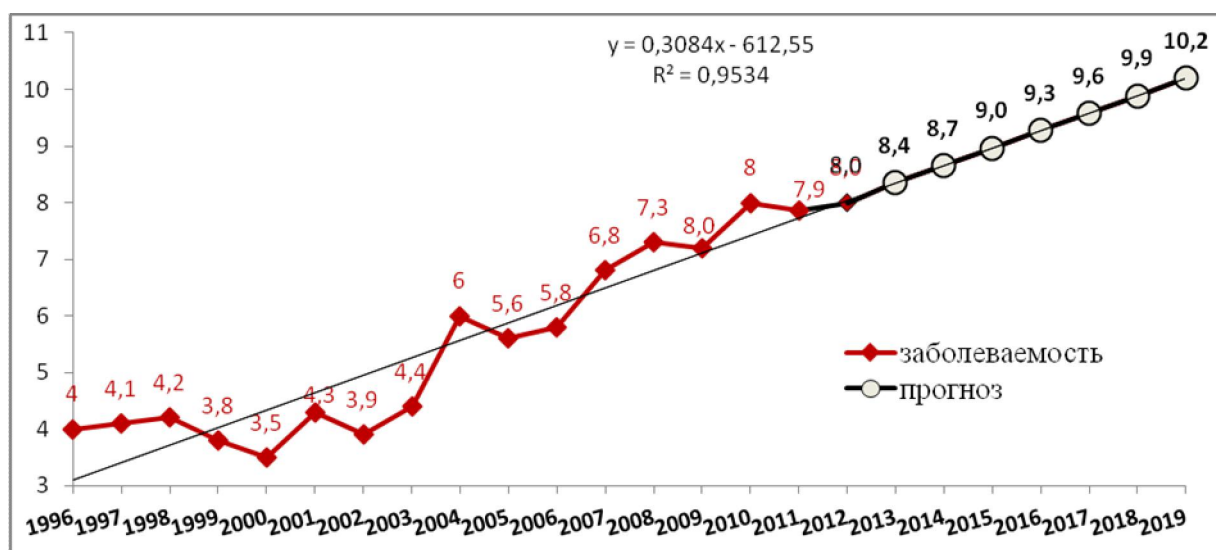


Рисунок 1. – Прогноз заболеваемости саркоидозом в Республике Беларусь

Заболееваемость саркоидозом в г. Минске и Минской области в 2010–2012 гг. была выше, чем в среднем по республике на 61–100% и 40–60% соответственно. Значительное различие показателей в различных регионах Республики Беларусь, а также быстрая их динамика свидетельствуют о гиподиагностике саркоидоза. Динамика структуры заболеваемости заключается в повышении доли лиц женского пола с  $53,4 \pm 2,4\%$  в 1997–2004 гг. до  $61,2 \pm 4,9\%$  в 2005–2012 гг., городских жителей – с  $64,8 \pm 2,1\%$  до  $72,1 \pm 4,3\%$  и повышении среднего возраста пациентов с  $27,3 \pm 3,2$  до  $34,2 \pm 4,7$  лет. В 1970–1978 гг. саркоидоз был характерен только для лиц молодого возраста с пиком заболеваемости в среднем в 25 лет (у лиц старше 44 лет саркоидоз не регистрировался). Незначительно преобладали лица мужского пола (53%). В настоящее время у мужчин максимальный уровень заболеваемости наблюдается в 25–34 года, а у женщин – в 35–44 года, причем доля лиц старше 44 лет среди женщин составляет  $20,7 \pm 1,6\%$ .

За период исследований в Республике Беларусь ежегодно от 2,53% до 0,35% общего числа вновь выявленных пациентов с саркоидозом теряли трудоспособность и становились инвалидами. Доля инвалидов I–II группы при

саркоидозе составила 54,7%, причем большинство впервые признанных инвалидами пациентов было трудоспособного возраста (в возрасте 30–54 лет – 66,9%), что подчеркивает социальную значимость проблемы. Возрастные структуры первичной инвалидности значительно отличаются у мужчин и женщин. У мужчин в 7,5 раз выше уровень выхода на инвалидность в возрасте 20–24 года, а максимальный уровень наблюдается в 35–39 лет. У женщин отмечаются два равнозначных возрастных интервала с максимальным уровнем первичной инвалидности – 35–39 лет и 50–54 года. Средний возраст инвалидов за период исследований повысился с 40,1±2,1 до 45,4±2,5 лет ( $p < 0,05$ ). Несмотря на ежегодный рост заболеваемости, показатель первичной инвалидности снижается на 2,4% в год, а общей инвалидности – в 1,8 раза (с 0,037 до 0,020 на 10 000 населения за период наблюдений), что свидетельствует об отсутствии прямой зависимости от эпидемиологических факторов и отражает эффективность современных диагностических и лечебно-реабилитационных подходов.

### **Клиническое течение саркоидоза в Республике Беларусь**

В белорусской популяции преобладают пациенты с мало- и бессимптомным течением саркоидоза (84,3% в 1996–2004 гг. и 80,2% в 2005–2015 гг.), но доля пациентов с бессимптомным течением заболевания уменьшилась на 9,4% ( $\chi^2=4,210$ ,  $p=0,040$ ). I стадия саркоидоза в 1996–2004 гг. была преобладающей (44,3%). В 2005–2015 гг. по данным рентгенографии ситуация не изменилась, а по данным компьютерной томографии доминирующей стала II стадия саркоидоза (76%), что связано с улучшением визуализации мелкоочаговой диссеминации ( $\chi^2=9,165$ ;  $p=0,002$ ). Симптомы неспецифического характера имели место у 39,0% пациентов (преимущественно при I–II стадиях), а респираторные симптомы – у 26,0% (III–IV стадии). Полный синдром Лефгрена наблюдался в основном при I стадии саркоидоза (17,8%). У большинства пациентов с саркоидозом I–II стадии нарушения функции дыхания отсутствовали, при III стадии в 35,8% случаев выявлялись как обструктивные, так и рестриктивные нарушения, а при IV стадии в 100% случаев выявлялись рестриктивные нарушения.

Впервые в Республике Беларусь проведен анализ особенностей саркоидоза с внелегочными проявлениями (ВнП), которые выявлялись в 15,7% случаев, причем 84% из них были наиболее простыми для диагностики (поражения кожи и периферических лимфоузлов). Модификация протокола обследований за счет включения ультразвукового исследования органов брюшной полости и щитовидной железы, оценки уровня кальция в крови, рентгенографии кистей и консультаций врачей-специалистов позволила повысить выявление ВнП в 1,5 раза, преимущественно за счет диагностики поражения селезенки ( $\chi^2=7,830$ ;  $p=0,005$ ), печени ( $\chi^2=13,38$ ;  $p=0,000$ ) и глаз

( $\chi^2=4,821$ ;  $p=0,026$ ). Саркоидоз с ВнП наблюдается в основном при II–III стадиях (75,3% случаев), характеризуется склонностью к рецидивам ( $\chi^2=17,389$ ;  $p=0,000$ ), более частому прогрессирующему течению ( $\chi^2=6,946$ ;  $p=0,008$ ), редкому развитию синдрома Лефгрена ( $\chi^2=6,703$ ;  $p=0,010$ ) и выявляется преимущественно при обращении за медицинской помощью (67,8% случаев;  $\chi^2=31,052$ ;  $p=0,000$ ).

Для разработки методики скрининга поражения саркоидозом сердца проведен ретроспективный анализ 278 пациентов с саркоидозом в возрасте до 45 лет без сопутствующих заболеваний сердца. Из 111 пациентов (39,9%), у которых имелись кардиалгии, нарушения сердечного ритма и проводимости или Эхо-признаки поражения сердца, случайным методом сформирована группа из 20 пациентов, которая была проспективно дообследована (перфузионная сцинтиграфия, магнитно-резонансная или позитронно-эмиссионная томография), и у 5 из них был диагностирован саркоидоз сердца. На основании расчета отношения шансов с двукратным критерием Фишера выделены критерии – нарушение проводимости (ОШ=56;  $p=0,005$ ) и желудочковая экстрасистолия (ОШ=26;  $p=0,014$ ), которые свидетельствуют о высокой вероятности поражения саркоидозом сердца у пациентов с верифицированным саркоидозом органов дыхания (при исключении других кардиологических заболеваний). Диагностический скрининг оправдан как с медицинской точки зрения, так и экономически, так как позволяет существенно сузить круг пациентов, которым необходимо дальнейшее обследование с использованием сложных диагностических методов.

Анализ отдаленных результатов показал, что реактивации саркоидоза наблюдаются у  $37,3\pm 4,1\%$  пациентов (в том числе обострения у 28,0%). Экспансия саркоидоза на паренхиму легких ( $\chi^2=6,471$ ;  $p=0,011$ ) и применение сГК ( $\chi^2=5,514$ ;  $p=0,019$ ) провоцируют обострения, но не влияют на частоту поздних рецидивов, риск которых повышается при малосимптомном течении заболевания ( $\chi^2=36,369$ ;  $p=0,000$ ; ОР –  $14,365\pm 1,00$ ; 95% ДИ – 2,001–103,073). Число реактиваций саркоидоза в Республике Беларусь по сравнению с 1996–2003 гг. снизилось с 49,3 до 23,3%, в основном за счет обострений, что отражает эффективность новой терапевтической тактики, ограничивающей использование сГК.

Впервые проведено сравнительное исследование диагностической значимости внутрикожных тестов (туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ и диаскинтест) при саркоидозе в белорусской популяции. Отрицательный результат пробы Манту при саркоидозе наблюдался в 77% случаев и почти в 8 раз реже у здоровых лиц ( $\chi^2=27,045$ ;  $p=0,000$ ), что определяет высокую чувствительность (96,43%) при диагностике заболевания. Диаскинтест не имеет диагностической значимости при верификации диагноза саркоидоза.



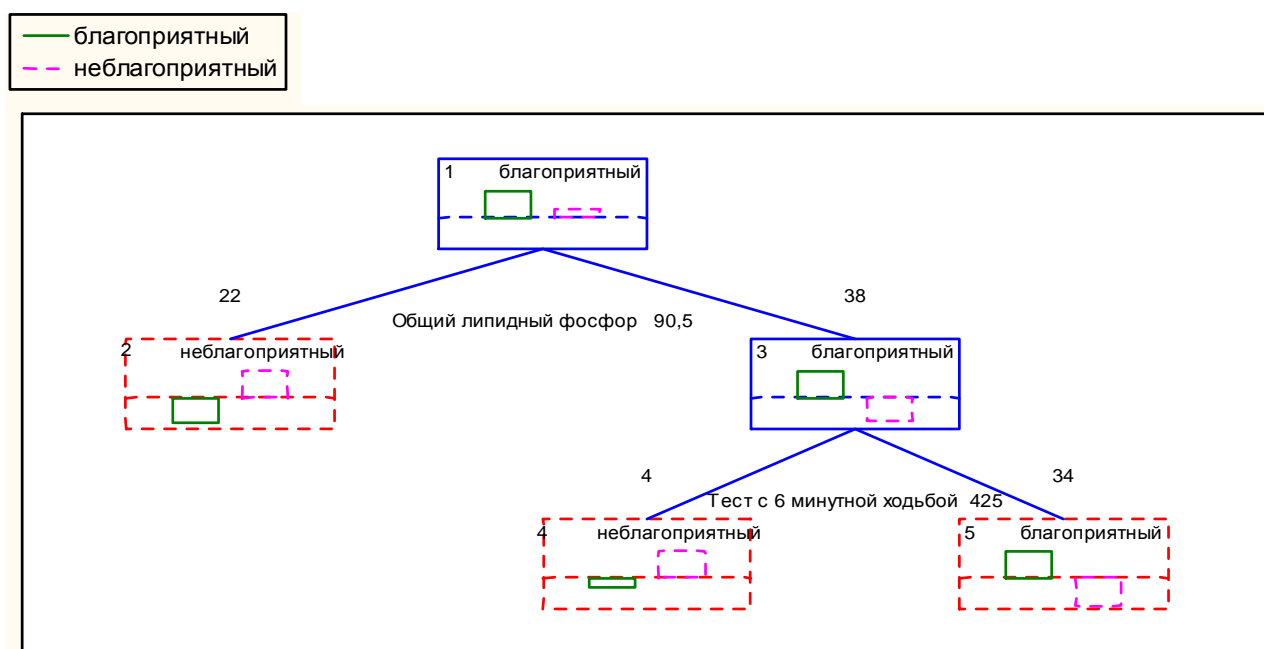
Нарушения биохимических параметров у большинства пациентов отсутствовали, однако у 17% пациентов наблюдалась кальциемия. У пациентов с саркоидозом в среднем отмечалось снижение уровней  $СД^{4+}$  и  $СД^{8+}$ , значение соотношения  $СД^{4+}/СД^{8+}$  соответствовало нормальному значению. Не было выявлено признаков истинного иммунодефицита по Т-клеточному типу и корреляции между характером клинического течения саркоидоза и наличием антител к хламидийному антигену.

### **Обоснование новых методов и алгоритма диагностики саркоидоза**

Ошибки в диагностике саркоидоза имели место у 147 пациентов (36,75% случаев). 26,25% пациентов прошли как минимум 1 курс лечения по поводу других заболеваний. Для разработки новых методов диагностики саркоидоза проведено изучение фосфолипидного состава сурфактанта. Анализ БАЛЖ показал, что при саркоидозе отмечаются как количественные, так и качественные изменения состава сурфактанта: снижение содержания фосфолипидов (на 25,5 мкМ Р/л по сравнению с контролем;  $p < 0,001$ ) и нарушение соотношения фосфолипидных фракций. Высокая корреляция ( $r = 0,98$ ;  $p < 0,001$ ) между содержанием фосфатидилхолина и ОЛФ позволила использовать последний для суждения о количестве фосфолипидов в целом. Содержание ОЛФ в ИМ при саркоидозе было снижено по сравнению с контролем более чем в 2 раза ( $p < 0,05$ ) и коррелировало с его уровнем в БАЛЖ ( $r = +0,72$ ). Показано, что низкий уровень ОЛФ в БАЛЖ ( $< 30$  мкМ Р/л) является критерием неблагоприятного течения саркоидоза (специфичность 90,91%).

С целью разработки неинвазивного метода прогнозирования течения заболевания 60 пациентов с саркоидозом наблюдались в течение  $4,8 \pm 0,7$  лет. Учитывались случаи реактивации, динамика клинико-функциональных и рентгенологических данных, применение сГК, трудоспособность. На основе балльной оценки критериев были сформированы 2 группы: с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза. Анализировались следующие параметры: уровень ОЛФ в ИМ, значение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), длина дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (6 МТ), наличие респираторных симптомов. Наиболее значимыми оказались уровень ОЛФ и длина дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой ( $p < 0,05$ ). У пациентов с благоприятным течением уровень ОЛФ в ИМ был более чем в 2 раза выше ( $124,3 \pm 24,4$  и  $68,6 \pm 12,9$  мкмоль Р/л,  $p < 0,05$ ). Показано, что содержание ОЛФ в ИМ  $< 90,5$  мкмоль Р/л является прогностически неблагоприятным критерием (патент Республики Беларусь № 9444). Если уровень ОЛФ превышает это значение, то следует дополнительно провести 6 МТ: если пройденная пациентом дистанция  $> 425$  м, то прогноз саркоидоза благоприятный, а если  $< 425$  м, то неблагоприятный. Эффективность метода прогнозирования была проверена в экзаменационной группе из 12 пациентов. Эффективность прогноза соответствовала методу анализа БАЛЖ –

диагностическая чувствительность, специфичность и предсказательная ценность «–» теста составили 80,00%, 85,71% и 83,33% соответственно (рисунок 2).



**Рисунок 2. – «Дерево классификации» определения течения саркоидоза**

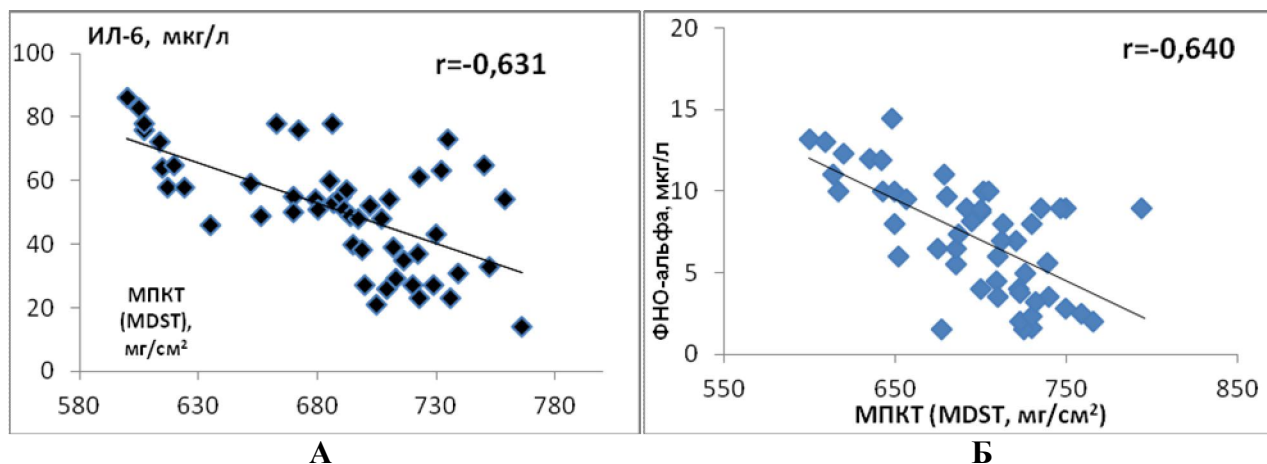
Для разработки биомаркера активности саркоидоза анализировались уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, БАЛЖ и ИМ. Уровень ФНО- $\alpha$  в БАЛЖ и ИМ в 7 раз превышал контрольные показатели ( $r=0,81$ ;  $p<0,01$ ), коррелировал с концентрацией ИЛ-6 ( $r=+0,86$ ;  $p<0,02$ ) и не зависел от стадии саркоидоза. Самые высокие значения наблюдались при синдроме Лефгрена, ярком примере острого начала заболевания.

Для проверки гипотезы, что содержание ФНО- $\alpha$  в ИМ может служить маркером активности саркоидоза, проведен кластерный анализ (метод k-средних). Были отобраны параметры, потенциально способные характеризовать активность саркоидоза: уровни ФНО- $\alpha$  в ИМ, СРБ, наличие неспецифических и респираторных симптомов, лимфопения. Максимально значимым оказался уровень ФНО- $\alpha$ , что позволило разработать новый подход к диагностике активности саркоидоза, основанный на определении пограничного значения ФНО- $\alpha$  в ИМ. Эффективность данного критерия (ФНО- $\alpha$  в ИМ  $>70,0$  нг/мл) проверена в экзаменационной группе из 20 пациентов с исходно неясной активностью саркоидоза, что показало его высокую диагностическую чувствительность (88,24%) и специфичность (100%) в качестве суррогатного неинвазивного биомаркера активности заболевания (патент № 18904).

### **Изменение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при саркоидозе органов дыхания**

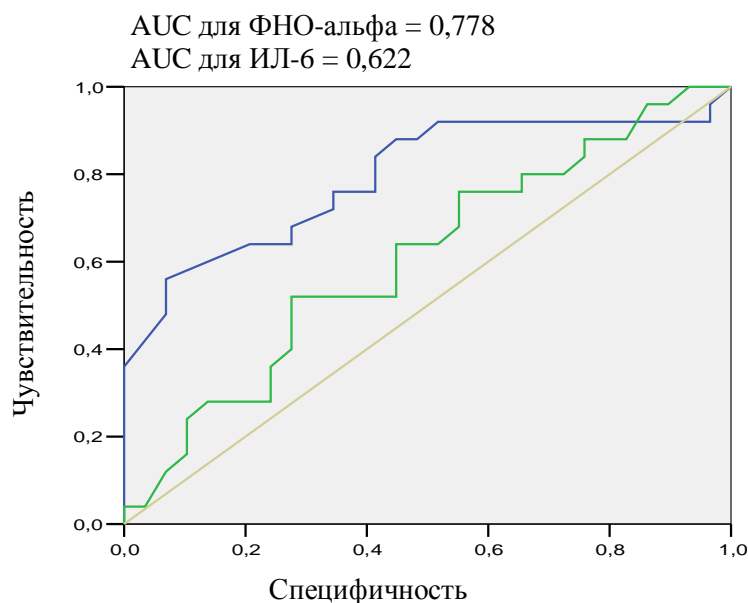
У пациентов с саркоидозом выявлен дефицит костной массы губчатого (на 13,65%) и компактного вещества (на 17,07%) костей предплечья по

сравнению с контрольной группой,  $p < 0,05$ . Значимых различий между пациентами разного пола и с разными формами заболевания не было. Степень снижения МПКТ ассоциировалась с уменьшением ЖЕЛ ( $r = 0,750$ ). С целью определения порогового значения ЖЕЛ, при котором МПКТ резко снижается, использовали ROC-анализ (площадь под кривой – 0,837, что соответствует очень хорошему качеству классификатора). Пороговое значение ЖЕЛ (69,5%) получено при чувствительности 93%, специфичности 84% (рисунок 3).



**Рисунок 3. – Корреляционные связи между уровнями ИЛ-6 и ФНО-альфа (БАЛЖ) и МПКТ (BMD-MDST, мг/см<sup>2</sup>) при саркоидозе**

Так как снижение МПКТ было выявлено и в отсутствии нарушений ФВД, сделано предположение, что на уровень МПКТ оказывают влияние и другие факторы. Обнаружены отрицательные корреляционные связи между показателями МПКТ и уровнями ИЛ-6 ( $r = -0,631$ ) и ФНО- $\alpha$  в БАЛЖ ( $r = -0,640$ ) (рисунок 4).



**Рисунок 4. – ROC-кривая зависимости между уровнями ФНО-альфа, ИЛ-6 (БАЛЖ) и МПКТ (BMD-MDST, мг/см<sup>2</sup>) при саркоидозе**

## Разработка диагностического алгоритма при саркоидозе

Предложен новый алгоритм диагностики саркоидоза, внедрение которого в клиническую практику способствовало улучшению диагностики саркоидоза органов дыхания, в том числе в сочетании с внелегочными проявлениями (с 7,21% в 1996–1999 гг. до 23,85% в 2011–2015 гг.;  $\chi^2=18,286$ ;  $p=0,000$ ), и повышению частоты морфологической верификации диагноза с 47,8% в 2005–2010 гг. до 89,2% в 2011–2015 гг. ( $\chi^2=40,897$ ;  $p=0,000$ ) (рисунок 5).

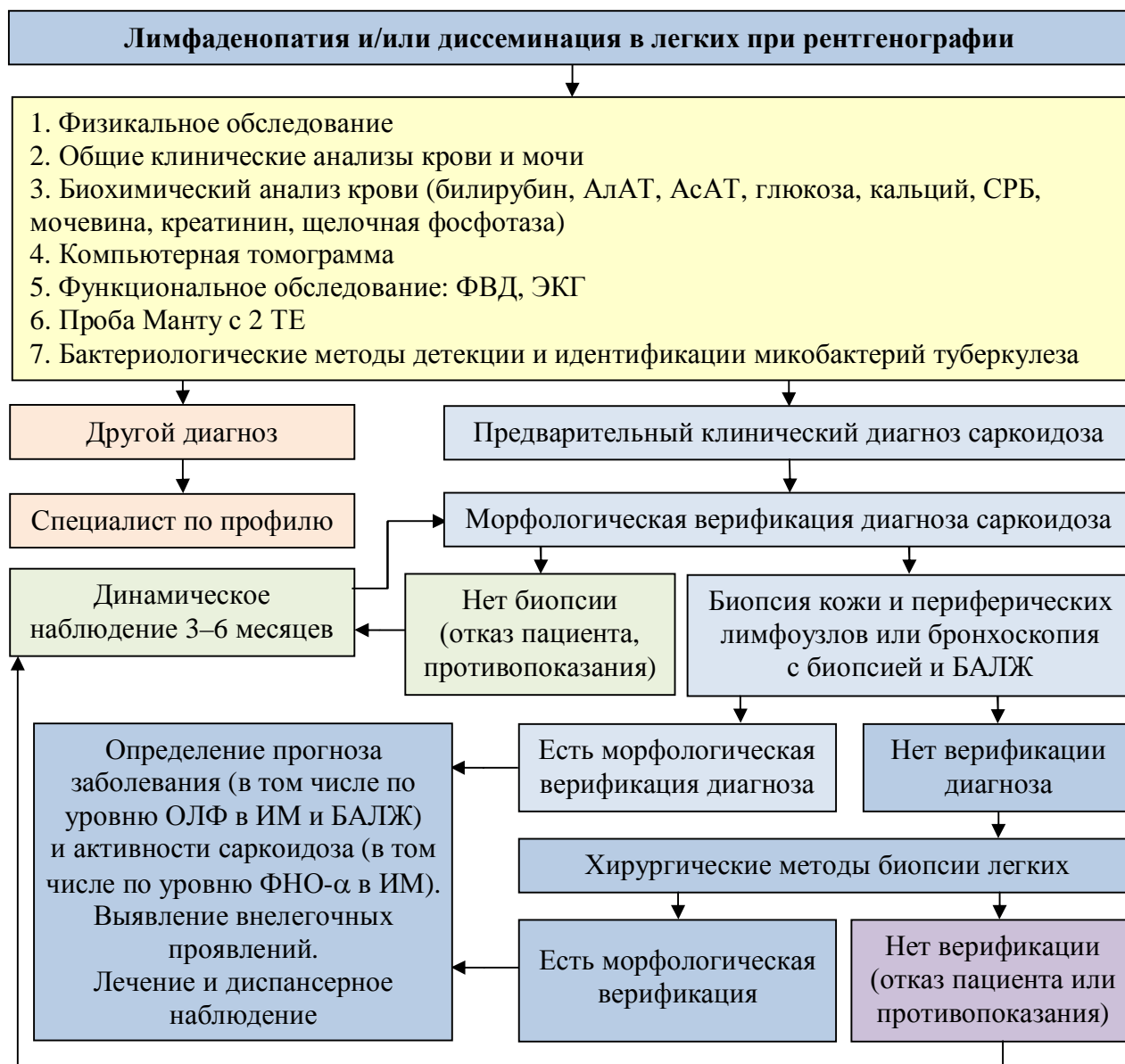
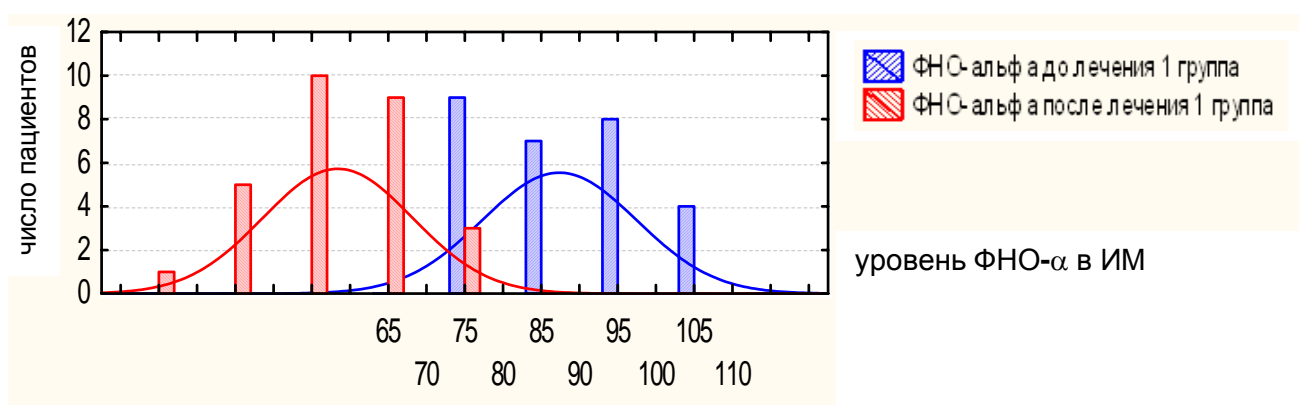


Рисунок 5. – Алгоритм диагностики саркоидоза

## Анти ФНО-α терапия пентоксифиллином

Проанализирована динамика уровня ФНО-α в ИМ у 50 пациентов с различной степенью активности саркоидоза (28 пациентов с уровнем ФНО-α в ИМ >70 нг/мл и 22 – с уровнем ФНО-α в ИМ <70 нг/мл) после лечения пентоксифиллином перорально в дозе 800 мг в сутки в течение 3 месяцев.

Выявлено, что достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение содержания ФНО- $\alpha$  наблюдалось у тех пациентов, у которых до лечения уровень ФНО- $\alpha$  в ИМ был высоким ( $>70$  нг/мл), что указывало на активную фазу саркоидоза. При исходно низком уровне ФНО- $\alpha$  в ходе терапии существенных изменений не было. Таким образом, показана необходимость оценки активности процесса до начала лечения и высокая информативность биомаркера активности – ФНО- $\alpha$  в ИМ  $>70$  нг/мл для назначения пентоксифиллина при саркоидозе ( $\chi^2=15,322$ ;  $p=0,000$ ). Снижение уровня ФНО- $\alpha$  в ИМ сопровождалось улучшением рентгенологической картины в легких ( $\chi^2=20,502$ ;  $p=0,000$ ) (рисунок 6).



**Рисунок 6. – Динамика уровня ФНО- $\alpha$  на фоне приема пентоксифиллина у пациентов в активной фазе саркоидоза**

Сравнение эффективности различных методов лечения у 133 пациентов показало, что монотерапия пентоксифиллином ассоциирована с более частым уменьшением изменений в легких при рентгенологическом исследовании, чем при использовании антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола (ОШ – 16,10; 95% ДИ 3,89–66,56;  $p=0,000$ ). Сочетание пентоксифиллина с сГК при лечении тяжелых форм саркоидоза на 27% чаще нормализует рентгенологическую картину, чем монотерапия сГК (ОШ – 5,27;  $p=0,019$ ) и способствует улучшению ФВД (ОШ – 3,84;  $p=0,029$ ). Частота побочных эффектов при сочетании пентоксифиллина с сГК статистически значимо не отличалась от группы сравнения, принимавшей только сГК (ОР=1,15 $\pm$ 0,37;  $p=0,912$ ). Таким образом, терапия пентоксифиллином саркоидоза в активной фазе характеризуется высокой эффективностью как в виде монотерапии, так и в сочетании с сГК.

#### **Эффективность сочетанного применения амброксола и ММТ**

В предварительных исследованиях установлено, что прием амброксола в дозе 90–180 мг/сутки перорально приводит к повышению в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) содержания ОЛФ в БАЛЖ у пациентов с саркоидозом. Для усиления эффекта амброксол был дополнен ММТ, обладающей бронхолитическим и иммуномодулирующим действием. Применение этой методики (патент

Республики Беларусь № 8557) у пациентов с разной степенью тяжести заболевания (в том числе принимающих сГК) способствовало уменьшению респираторных симптомов ( $p=0,045$  и  $p=0,007$ ), росту показателей бронхиальной проходимости ( $p=0,039$  и  $p=0,016$ ), а также нормализации иммунного статуса ( $CD^{4+}/CD^{8+}$ ;  $p<0,001$  и фосфолипидного состава БАЛЖ;  $p<0,001$ ). Побочных эффектов зарегистрировано не было. Методика особенно показана пациентам с наличием бронхообструктивного синдрома, иммунологическими нарушениями и дисбалансом системы перекисного окисления липидов.

### **Эффективность двуцветной магнитолазеротерапии (МЛТ)**

Разработана методика МЛТ при саркоидозе (патенты Республики Беларусь № 14231 и № 14232), суть которой сводится к воздействию на ткани излучения с разной длиной волны в сочетании с магнитным полем. Излучение красной области спектра проникает в поверхностные ткани и способствует восстановлению структуры клеток. Инфракрасное излучение проникает более глубоко и способствует восстановлению функции тканей. Использование коллимированного не расходящегося лазерного излучения позволяет добиться максимально возможной глубины проникновения. Таким образом, воздействие осуществляется поэтапно на каждый слой тканей. Дополнительным достоинством методики является простота выполнения, так как воздействие осуществляется на рефлексогенные зоны, а не на точки акупунктуры, что не требует навыков специалиста по рефлексотерапии.

В группе пациентов, получавших МЛТ, чаще и быстрее исчезали неспецифические симптомы заболевания ( $\chi^2=4,848$ ;  $p=0,027$ ). Суставной синдром купировался на 7,3 суток раньше, чем в группе сравнения,  $p<0,05$ ; общая слабость – на 7,9 суток,  $p<0,05$ . Применение МЛТ вызывало более высокий прирост  $ОФВ_1$  ( $16,3\pm 1,1$  по сравнению с  $6,5\pm 0,7$ ;  $p<0,05$ ),  $МОС_{25}$  ( $14,9\pm 1,1$  по сравнению с  $6,1\pm 0,8$ ;  $p<0,05$ ),  $МОС_{50}$  ( $13,7\pm 0,9$  по сравнению с  $5,3\pm 0,6$ ;  $p<0,05$ ). МЛТ способствовала нормализации процессов ПОЛ: достоверно повышался уровень токоферола (с  $2,19\pm 0,1$  до  $3,84\pm 0,2$  мкмоль/л;  $p<0,05$ ) и снижалось содержание шиффовых оснований (с  $5,12\pm 0,2$  до  $3,2\pm 0,3$  отн. ед./мл,  $p<0,05$ ). Побочных эффектов или нежелательных явлений при использовании МЛТ не отмечалось. Таким образом, разработанные физиотерапевтические методики благодаря их эффективности, безопасности и доступности следует использовать в комплексе клинико-реабилитационных мероприятий у пациентов с саркоидозом на различных этапах оказания медицинской помощи.

### **Разработка тактики лечения саркоидоза органов дыхания**

Разработана модифицированная схема терапевтической тактики при саркоидозе, основанная на выраженности клинико-функциональных

нарушений, а не на характере рентгенологических изменений, и предлагающая существенное ограничение роли сГК в лечении саркоидоза. В основе данной стратегии лежит использование в качестве стартовой терапии саркоидоза с признаками активности ингибитора ФНО- $\alpha$  пентоксифиллина вместо сГК (за исключением случаев с тяжелыми респираторными симптомами и нарушением ФВД). Назначение сГК рекомендуется только при прогрессирующем течении саркоидоза на фоне используемого лечения в течение 6–9 месяцев. Пациенты с бессимптомным саркоидозом без лабораторных признаков активности в лечении не нуждаются. Использование данного алгоритма в течение последних 15 лет способствовало повышению эффективности лечения, снижению числа тяжелых побочных эффектов, связанных с приемом сГК, и реактиваций саркоидоза (рисунок 7).

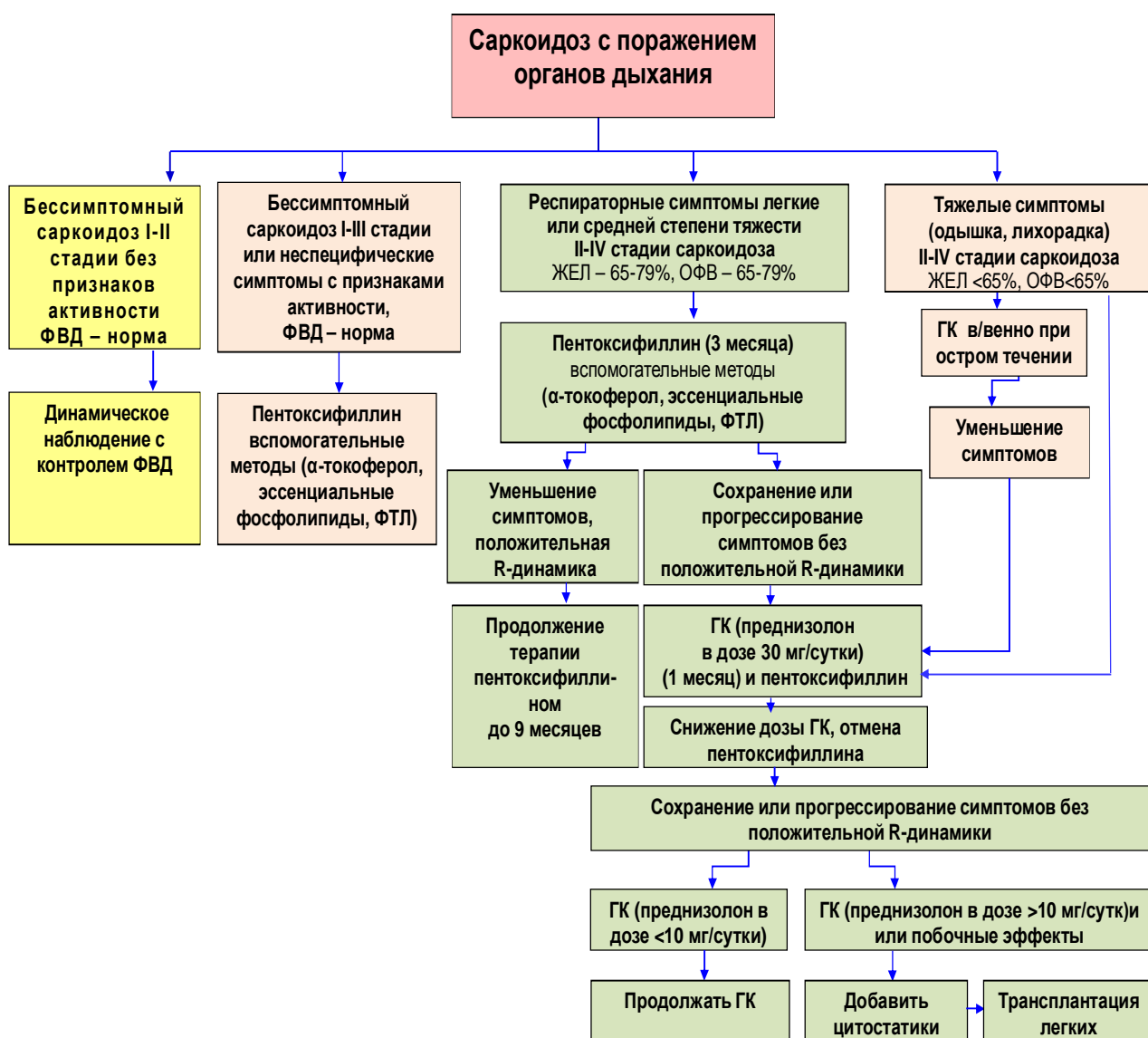


Рисунок 7. – Схема терапевтической тактики при саркоидозе органов дыхания

## **Медицинская реабилитация пациентов с саркоидозом органов дыхания и оценка ее эффективности**

Программа медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания и алгоритм ее проведения были разработаны на основе системного подхода к проблеме реабилитации хронических заболеваний (В.Б. Смычок, 2005; И.С. Абельская, 2011). Реализация программы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания осуществлялась по этапам: экспертно-реабилитационная диагностика с определением перечня обязательных и дополнительных методов обследования, непосредственно медицинская реабилитация и оценка ее эффективности.

I ступень – определение функционального класса (ФК; 0–4);

II ступень – выявление реабилитационного потенциала (РП) пациента;

III ступень – анализ качества жизни (КЖ) пациента с последующим определением, по какому из критериев отмечается максимальное снижение показателей (физический, психологический, критерий независимости или социальных взаимоотношений);

IV ступень – разработка индивидуальных программ медицинской реабилитации;

V ступень – реализация программ медицинской реабилитации на различных этапах;

VI ступень – оценка эффективности медицинской реабилитации в соответствии с разработанными критериями.

Для оценки степени нарушения функции использовалась методика функциональных классов (Л.А. Горбач, 1999). ФК I был установлен 61 пациенту (52,6%). 41 пациенту (35,3%) определен ФК II, 14 (12,1%) – ФК III, пациентов, соответствующих критериям ФК IV, не было.

Реабилитационный потенциал (РП) пациента определялся по методике И.М. Хмары, 2006. Проведен анализ 11 различных параметров: возраст; ИМТ; стадия саркоидоза; наличие синдрома Лефгрена; внелегочных проявлений; клинических симптомов саркоидоза органов дыхания; сопутствующих заболеваний; нарушений ФВД; величина пробы Штанге; величина дистанции в пробе с 6-минутной ходьбой; показатель качества жизни (КЖ). Большинство пациентов (84 – 72,4±4,2%) имели высокий РП (средняя сумма баллов составила 2,5±0,5; 95% ДИ 1,3–6,3 (95% ДИ 5,0–6,9)).

КЖ пациентов с саркоидозом было снижено за счет практически всех составляющих жизнедеятельности, причем наиболее значимо в эмоциональной сфере. Совокупный показатель КЖ был достоверно ниже, чем у группы здоровых лиц (61,3±2,9 и 82,2±4,7%;  $p < 0,01$ ). КЖ ассоциировалось с выраженностью одышки, сочетающейся с нарушениями ФВД ( $r = -0,69$ ). Но даже при высоком уровне КЖ по физической шкале пациенты часто



отмечали негативные переживания, нарушение концентрации внимания, снижение работоспособности и повседневной активности. При сравнительном анализе оказалось, что при туберкулезе легких с лекарственной чувствительностью возбудителя все показатели КЖ были достоверно ниже, чем при саркоидозе, а по шкале эмоций – значимо выше ( $67,2 \pm 6,3\%$  и  $52,7 \pm 4,9\%$ ,  $p < 0,01$ ), что подтверждает необходимость проведения психологической реабилитации.

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

Оценка эффективности реабилитации осуществлялась на основании динамики функциональных тестов и ограничений жизнедеятельности. Показано, что использование программы реабилитации позволяет достичь более высокого уровня эффективности. Проведение реабилитации привело к более быстрому исчезновению неспецифических признаков заболевания на 5,7 суток ( $p < 0,05$ ), повышению на 20,2% ( $p < 0,05$ ) толерантности к физической нагрузке в 6 МТ, способствовало расширению адаптационных возможностей и улучшению общего физического состояния пациентов, например, повышение устойчивости к кислородной недостаточности на 31,0% в пробе Штанге. После реабилитации зафиксировано достоверное повышение  $ОФВ_1$  на 29,2% и  $МОС_{50}$  – на 23,7% (рисунок 8).

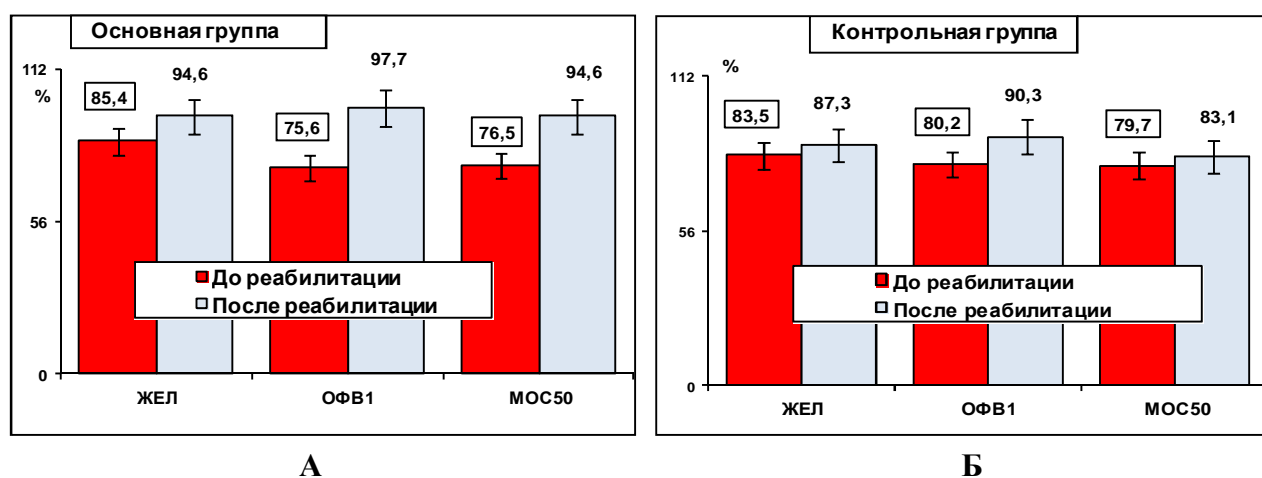


Рисунок 8. – Динамика показателей ФВД у пациентов с саркоидозом

В группе пациентов, проходивших медицинскую реабилитацию, в отличие от группы сравнения в два раза реже наблюдались обострения заболевания ( $\chi^2=4,121$ ;  $p=0,042$ ). Дыхательная недостаточность (ДН) до курса реабилитации в основной группе наблюдалась у 36,8% пациентов (46,4% – ДН II, а 53,6% – ДН I). После курса реабилитации общая частота ДН в основной группе снизилась в 2 раза и составила 18,4% ( $\chi^2=5,560$ ;  $p=0,018$ ), а частота ДН II снизилась на 69,0% до уровня 5,3% ( $\chi^2=4,239$ ;  $p=0,040$ ). В контрольной группе достоверных различий не было.

Комплексная медицинская реабилитация улучшала и КЖ. Совокупный показатель увеличился на 29,2% и составил  $79,2\pm 4,6$ , а по шкале эмоций достиг нормального уровня  $80,6\pm 7,3$  ( $p<0,01$ ). В группе сравнения изменения не были статистически достоверными.

В результате реализации программы медицинской реабилитации улучшение наблюдалось, преимущественно, в пределах одного ФК (хотя в отдельных случаях удавалось достичь изменений на 1 ФК и более). Анализ динамики ограничений жизнедеятельности показал, что в основной группе достоверно увеличился удельный вес пациентов с ФК I (с 52,6% до 78,9%) на фоне одновременного снижения удельного веса пациентов с ФК II (с 34,2 до 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. 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. Заболеваемость саркоидозом органов дыхания в Республике Беларусь характеризуется неуклонным ростом на 5,6% в год (прирост заболеваемости с 1977 по 2012 гг. – 515%). По прогнозу заболеваемость саркоидозом составит в 2019 году  $10,2\pm 0,34$  на 100 000 населения. Максимальная заболеваемость отмечается в г. Минске (в 2010–2012 гг. в среднем на 76,3% выше общереспубликанского показателя) и Минской области (на 50,0%). Заболеваемость городского населения в 1,5–3,3 раза выше, чем сельского. Анализ различий структуры заболеваемости показал, что лица мужского пола болеют саркоидозом в более раннем возрасте. Динамика структуры заболеваемости заключается в увеличении доли городского населения с  $64,8\pm 2,1\%$  до  $72,1\pm 4,3\%$ ; пациентов женского пола с  $53,4\pm 2,4\%$  до  $61,2\pm 4,9\%$ ;

среднего возраста пациентов с  $27,3\pm 3,2$  до  $34,2\pm 4,7$  лет, что особенно характерно для женщин (максимум заболеваемости в 35–44 года). Уровень первичной инвалидности вследствие саркоидоза составляет  $2,53-0,35\%$  от общего числа впервые выявленных пациентов. Самой частой причиной инвалидности при саркоидозе является прогрессирующая дыхательная недостаточность (92–94% случаев), определяющая высокую тяжесть инвалидности (в 54,7% случаев первоначально – II или I группа). Среди впервые признанных инвалидами пациентов 66,9% составляют лица в возрасте 30–54 года: у мужчин максимальный уровень выхода на инвалидность наблюдается в 35–39 лет, а у женщин – в периоды 35–39 и 50–54 года. Внедрение современных лечебно-реабилитационных мероприятий привело к снижению показателя первичной инвалидности на 2,4% в год, общего уровня инвалидности на 10,9% в год и повышению среднего возраста инвалидов вследствие саркоидоза с  $40,1\pm 2,1$  до  $45,4\pm 2,5$  лет;  $p < 0,05$  [9, 10, 11, 13, 44, 47, 48, 50, 75, 76, 78, 85, 91, 98, 112, 113, 116, 139].

2. В настоящее время в белорусской популяции саркоидоз органов дыхания в 80,2% случаев характеризуется мало- и бессимптомным течением. По сравнению с периодом 1996–2004 гг. доля пациентов с бессимптомным течением заболевания уменьшилась на 9,4% ( $\chi^2=4,210$ ;  $p=0,040$ ). По мере увеличения стадии саркоидоза от I к IV уменьшается число неспецифических симптомов, но повышается частота респираторных симптомов (одышка – в 21,6 раза;  $\chi^2=86,025$ ;  $p=0,000$ ) на фоне роста функциональных нарушений рестриктивного характера (снижение ЖЕЛ на 36,8%;  $p < 0,01$ ). Использование компьютерной томографии позволило в 23,0% случаев визуализировать диссеминацию в легких, находящуюся за пределами диагностических возможностей рентгенографии ( $\chi^2=9,165$ ;  $p=0,002$ ), что изменило структуру рентгенологических стадий: в 1996–2004 гг. наиболее часто встречалась I стадия (44,26%), а в 2005–2015 гг. преобладающей стала II стадия (76%) саркоидоза. Проведенный анализ показал, что саркоидоз не сопровождается признаками истинного иммунодефицита по Т-клеточному типу. У пациентов с саркоидозом в 2 раза чаще, чем при туберкулезе легких обнаруживались антитела к хламидийному антигену, но корреляции между характером течения саркоидоза и наличием антител не было выявлено [1, 12, 22, 27, 32, 34, 53, 54, 72, 98, 124, 130].

3. Выявлено, что реактивации саркоидоза наблюдались в  $37,3\pm 4,5\%$  случаев, причем на частоту обострений влияло распространение процесса на паренхиму легких ( $\chi^2=6,471$ ;  $p=0,011$ ) и использование в лечении системных глюкокортикоидов ( $\chi^2=5,514$ ;  $p=0,019$ ), а малосимптомное течение может рассматриваться как достоверный суррогатный предиктор рецидивирования ( $\chi^2=36,369$ ;  $p=0,000$ ; OR –  $14,3647\pm 1,005$ ). 92% реактиваций саркоидоза

наблюдается в течение первых 5 лет после диагностики с максимумом в конце 1-го – начале 2-го года (58% случаев). Число реактиваций саркоидоза за последние 10 лет в Республике Беларусь снизилось на 52,9% ( $\chi^2=27,785$ ;  $p=0,000$ ) преимущественно за счет обострений ( $\chi^2=18,581$ ;  $p=0,000$ ), что подтверждает эффективность внедрения предложенных лечебно-реабилитационных мероприятий [15, 27, 30, 32, 62, 63].

4. В Республике Беларусь внелегочные проявления саркоидоза диагностируются в 15,7% случаев, среди которых преобладают (84%) поражения кожи и периферических лимфатических узлов, в то время как поражение саркоидозом нервной системы, сердца, почек, мышц, костей выявляется чрезвычайно редко. Включение в протокол обследований ультразвукового исследования органов брюшной полости и щитовидной железы, оценки уровня кальция в крови, рентгенографии кистей и консультаций врачей-специалистов позволило повысить частоту диагностики внелегочных проявлений саркоидоза в 1,5 раза, то есть до 27,9% случаев. Внелегочный саркоидоз характеризуется склонностью к рецидивам ( $\chi^2=17,389$ ;  $p=0,000$ ), более частому прогрессирующему течению ( $\chi^2=6,946$ ;  $p=0,008$ ), редкому развитию синдрома Лефгрена ( $\chi^2=6,703$ ;  $p=0,010$ ). У пациентов с морфологически подтвержденным саркоидозом наличие нарушений проводимости ( $p=0,005$ ) и желудочковой экстрасистолии ( $p=0,014$ ) (при исключении других кардиологических заболеваний) указывает на высокую вероятность поражения сердца и может использоваться в качестве диагностического критерия скрининга саркоидоза сердца. Методика скрининга поражения сердца при саркоидозе с использованием простых и доступных методов (ЭКГ и Эхо-КГ) позволяет существенно ограничить круг пациентов, которым необходимо назначение сложных и дорогостоящих диагностических методик [22, 34, 37, 61, 65, 67, 68, 69].

5. Показано, что в условиях высокой инфицированности населения Республики Беларусь микобактериями туберкулеза отрицательный результат пробы Манту имеет высокую диагностическую чувствительность (ДЧ) – 96,43% и предсказательную ценность (ПЦ) отрицательного теста (90,00%) для диагностики саркоидоза; не зависит от формы заболевания и проведения ревакцинации вакциной БЦЖ. Диаскинтест не обладает значимостью при диагностике саркоидоза, но важен для дифференциальной диагностики с туберкулезом. Установлено, что уровень ОЛФ в БАЛЖ и ИМ снижен ( $44,9\pm 4,1$  мкмР/л и  $104,3\pm 14,9$  мкмольР/л,  $p<0,05$ ), особенно при наличии функциональных нарушений ( $p<0,05$ ) и не зависит от формы процесса. Низкий уровень ОЛФ в ИМ ( $<90,5$  мкмоль Р/л) в сочетании с длиной дистанции в 6-минутном тесте с ходьбой  $<425$  м является новым неинвазивным способом прогнозирования неблагоприятного течения саркоидоза (ДЧ, ДС и ПЦ

в пределах от 85,71% до 80,00%), не уступая прогностическому критерию определения ОЛФ в БАЛЖ. Содержание ФНО- $\alpha$  в БАЛЖ и ИМ коррелирует между собой ( $r=0,81$ ;  $p<0,01$ ), не зависит от формы и распространенности саркоидоза, а определяется активностью гранулематозного процесса. Уровень ФНО- $\alpha$  в индуцированной мокроте выше 70,0 нг/мл (ДЧ – 88,24%; ДС – 100,00%; ПЦ положительного и отрицательного теста – 100,00% и 60,00% соответственно), не зависит от стадии и распространенности саркоидоза и является новым неинвазивным суррогатным биомаркером активности саркоидоза [3, 5, 6, 18, 20, 26, 31, 38, 41, 59, 64, 66–69, 74, 79–84, 87–90, 94–96, 99, 100, 102, 104–108, 119, 120, 132, 134, 138, 140, 141, 143, 146, 149, 151].

6. Показано, что у пациентов с саркоидозом, не принимавших системные глюкокортикоиды, наблюдается дефицит костной массы (13,65–17,07%,  $p<0,05$ ). Степень снижения плотности костной ткани не зависит от пола пациента и повышается пропорционально снижению ЖЕЛ ( $r=0,75$ ) и росту уровней ФНО- $\alpha$  ( $r= -0,640$ ) и ИЛ-6 ( $r= -0,631$ ) в БАЛЖ. Выявлены новые ранние факторы риска остеопороза у пациентов с саркоидозом – уровень ФНО- $\alpha$  в БАЛЖ  $\geq 2,4$  мкг/л, ИЛ-6  $\geq 30,0$  мкг/л, уровень ЖЕЛ  $\leq 70\%$ , при наличии которых вне зависимости от полового признака целесообразно проводить мониторинг минеральной плотности костной ткани. Применение системных глюкокортикоидов при саркоидозе потенцирует негативное влияние самого заболевания на уровень минерализации костей: МПКТ губчатого вещества костей у лечившихся ими в 1,4 раза ниже, чем у пациентов, лечившихся другими методами [12, 19, 33, 46, 77, 101, 103, 126, 128, 129, 137].

7. Разработан алгоритм диагностики саркоидоза с включением в программу обследования новых критериев прогнозирования (уровень ОЛФ в ИМ  $< 90,5$  мкмоль Р/л) в сочетании с длиной дистанции в 6-минутном тесте с ходьбой  $< 425$  м) и активности заболевания (уровень ФНО- $\alpha$  в ИМ  $> 70$  нг/мл), а также изменения объема и последовательности диагностических процедур. Внедрение алгоритма в клиническую практику способствовало улучшению диагностики заболевания, в том числе в сочетании с внелегочными проявлениями, в 3,3 раза ( $\chi^2=18,286$ ;  $p=0,000$ ) и морфологической верификации саркоидоза в 1,9 раза ( $\chi^2=40,897$ ;  $p=0,000$ ) за период с 2005 по 2015 гг. [20, 26, 29, 37, 59, 149].

8. Биомаркер активности гранулематозного процесса при саркоидозе (уровень ФНО- $\alpha$  в ИМ  $> 70$  нг/мл) является объективным критерием назначения ингибиторов ФНО- $\alpha$  ( $\chi^2=15,322$ ;  $p=0,000$ ). Использование пентоксифиллина оптимизирует лечение пациентов с саркоидозом различной степени тяжести: его эффективность на 56,2% выше, чем у антиоксидантов ( $p=0,000$ ), а сочетание пентоксифиллина с системными глюкокортикоидами при лечении тяжелых форм саркоидоза на 27% эффективнее, чем монотерапия сГК ( $p=0,019$ ) на фоне

отсутствия статистически значимого увеличения частоты побочных эффектов ( $\chi^2=0,012$ ;  $p=0,912$ ). Новая терапевтическая тактика объективизирует показания к назначению лекарственных средств, позволяет повысить эффективность лечения и снизить число рецидивов за счет использования при легких формах саркоидоза пентоксифиллина вместо глюкокортикоидов ( $\chi^2= 27,785$ ;  $p=0,000$ ) [7, 14, 17, 24, 28, 31, 35, 38, 49, 55, 60, 71, 73, 74, 118, 125, 127, 131, 133, 150].

9. Разработана методика сочетанного использования амброксола в дозе 90–180 мг/сутки перорально и миллиметроволновой терапии, которая усиливает терапевтическое действие каждого из компонентов за счет эффекта синергизма и превышает эффективность их отдельного использования. Применение методики способствовало уменьшению респираторных симптомов у пациентов с различной степенью тяжести заболевания ( $p=0,045$  и  $p=0,007$ ), приросту показателей бронхиальной проходимости ( $p=0,039$  и  $p=0,016$ ), а также нормализации показателей перекисного окисления липидов, иммунного статуса и фосфолипидного состава БАЛЖ ( $p<0,001$ ). Методика показана пациентам с наличием бронхообструктивного синдрома, снижением уровня фосфолипидов, с иммунологическими нарушениями и дисбалансом системы перекисного окисления липидов. Разработана методика двуцветной магнитолазеротерапии, заключающаяся в воздействии на рефлексогенные зоны грудной клетки коллимированного лазерного излучения разной длины волны и постоянного магнитного поля. Применение методики способствует повышению эффективности медикаментозной терапии: более быстрому купированию неспецифических симптомов по сравнению с группой контроля (продолжительность суставного синдрома – в среднем на 7,3 суток,  $p<0,05$ ; общая слабость – на 9,9 суток,  $p<0,05$ ), более высокому приросту ОФВ<sub>1</sub> ( $16,3\pm 1,1$  по сравнению с  $6,5\pm 0,7\%$ ,  $p<0,05$ ), МОС<sub>25</sub> ( $14,9\pm 1,1$  по сравнению с  $6,1\pm 0,8\%$ ,  $p<0,05$ ), МОС<sub>50</sub> ( $13,7\pm 0,9$  по сравнению с  $5,3\pm 0,6\%$ ,  $p<0,05$ ); нормализации процессов перекисного окисления липидов (повышение уровня токоферола на 30%, ретинола – на 44%, снижение содержания шиффовых оснований на 36%,  $p<0,05$ ) [1, 2, 4, 16, 21, 39, 40, 42, 51, 52, 86, 92, 93, 97, 109, 114, 115, 122, 123, 136, 142, 144, 145, 148].

10. Впервые разработаны методологические подходы к проведению медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом на разных этапах оказания медицинской помощи: составлены типовые программы реабилитации, определены методы экспертно-реабилитационной диагностики, мероприятия медицинской реабилитации и последовательность отдельных этапов реабилитационного процесса с оценкой эффективности в соответствии с разработанными критериями. Качество жизни пациентов с саркоидозом снижено в различных аспектах жизнедеятельности ( $p<0,01$  по сравнению с контрольной группой) и ассоциировано с клинико-функциональными

параметрами. Наиболее сильное снижение качества жизни наблюдалось по шкале эмоций ( $52,7 \pm 4,9\%$ ;  $p < 0,01$ ), что доказывает необходимость психологической реабилитации. Разработан комплекс критериев оценки реабилитационного потенциала, необходимый для составления оптимальной индивидуальной программы реабилитации пациентов с саркоидозом. Показано, что использование разработанной программы позволяет реализовать эффективный процесс медицинской реабилитации: отмечается достоверный прирост показателей ФВД (ОФВ<sub>1</sub> – на 29,2%, МОС<sub>50</sub> – на 23,7%;  $p < 0,05$ ), повышается толерантность к физической нагрузке (на 20,2% по тесту с 6-минутной ходьбой,  $p < 0,05$ ), устойчивость к кислородной недостаточности (на 31,0% по пробе Штанге,  $p < 0,05$ ), улучшается общее физическое состояние и работоспособность (на 14,7–27,4% в различных пробах), снижаются суммарная частота дыхательной недостаточности (на 50,0%;  $\chi^2 = 5,560$ ;  $p = 0,018$ ), дыхательной недостаточности II степени (на 69,0%;  $\chi^2 = 4,239$ ;  $p = 0,040$ ), степень ограничения жизнедеятельности (у 26,3% пациентов), частота реактиваций (в 2,04 раза;  $\chi^2 = 4,121$ ;  $p = 0,042$ ), а также повышается качество жизни пациентов (на 29,2%;  $p < 0,05$ ). Общий коэффициент эффективности медицинской реабилитации составил 0,78 [8, 23, 25, 36, 43, 45, 50, 57, 58, 70, 110, 111, 117, 121].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Для диагностики саркоидоза целесообразно выполнять внутрикожную туберкулиновую пробу Манту (отрицательный результат теста при саркоидозе – 77% случаев, а у взрослых здоровых лиц – 10% случаев), а при необходимости дифференциальной диагностики с туберкулезом – дополнительно диаскинтест [64, 66].

2. В начале 2-го года после установления диагноза саркоидоза, когда отмечается максимальное число реактиваций, необходимо проводить полное повторное клинико-функциональное и рентгенологическое обследование пациентов [30].

3. Диагностику саркоидоза рекомендуется проводить пошагово согласно разработанному алгоритму, который предполагает морфологическую верификацию диагноза с оценкой активности заболевания, определение прогноза и выявление внелегочных локализаций саркоидоза [20, 26, 29, 37, 59].

4. Уровень ОЛФ сурфактанта в ИМ целесообразно использовать в качестве лабораторного критерия прогноза 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 г., рег. № 107-1104 [129].

5. Содержание цитокина ФНО- $\alpha$  в ИМ следует рассматривать в качестве нового критерия активности саркоидоза органов дыхания в соответствии с инструкцией по применению «Метод определения активности саркоидоза», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 11.07.2014 г., рег. № 058-0614 [26, 31, 38, 129].

6. При бессимптомном или легком течении саркоидоза с отсутствием нарушений ФВД и внелегочных проявлений кортикостероиды в качестве стартовой терапии не показаны. Целесообразно использовать пентоксифиллин в соответствии с инструкцией по применению «Оптимизация лечения больных саркоидозом с использованием кортикостероидов», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 22.02.2006 г., рег. № 88-0905. В качестве критерия назначения препаратов с анти ФНО- $\alpha$  эффектами рекомендуется уровень ФНО- $\alpha$  в ИМ выше 70,0 нг/мл [35, 130].

7. Для повышения эффективности медикаментозной терапии саркоидоза 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]).

8. 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 г., рег. № 164-1203 [127]. В комплекс реабилитационных мероприятий, особенно при выраженных неспецифических симптомах заболевания, целесообразно включение магнитолазеротерапии в соответствии с разработанными оригинальными методиками [125, 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. 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.

25. 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.

26. 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.

27. Состояние больных саркоидозом исходно и 10 лет спустя при различной тактике их ведения (мультицентровый анализ) / И. Ю. Визель, Е. И. Шмелев, О. П. Баранова, П. Н. Барламов, Г. Л. Бородина, О. А. Денисова, В. Л. Добин, А. М. Кулбаисов, В. И. Купаев, М. В. Листопадова, Н. В. Овсянников, Д. Н. Оськин, Д. В. Петров, К. И. Соловьев, Л. В. Шульженко, А. А. Визель // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 29–33.

28. Бородина, Г. Л. Антицитокиновая терапия пентоксифиллином в виде монотерапии и в сочетании с глюкокортикостероидами при саркоидозе органов дыхания / Г. Л. Бородина // Туберкулез и болезни легких. – 2013 – № 8. – С. 15–20.

29. Бородина, Г. Л. Алгоритм диагностики саркоидоза органов дыхания / Г. Л. Бородина // Медицинская панорама. – 2013. – № 2. – С. 89–92.

30. Гуревич, Г. Л. Организация диспансерного наблюдения пациентов с саркоидозом органов дыхания в организациях первичной медико-социальной помощи / Г. Л. Гуревич, Г. Л. Бородина, А. П. Астровко // ARS Medica. – 2013. – № 3. – С. 138–144.

31. Бородина, Г. Л. Метод определения активности саркоидоза и его роль как критерия назначения антицитокиновой терапии / Г. Л. Бородина, А. Д. Таганович, И. Л. Котович // Медицинская панорама. – 2014. – № 9. – С. 47–50.

32. Мультицентровой ретроспективный анализ состояния больных саркоидозом с 10-летним интервалом наблюдения / И. Ю. Визель, Е. И. Шмелев, О. П. Баранова, П. Н. Барламов, Г. Л. Бородина, О. А. Денисова, В. Л. Добин, А. М. Кулбаисов, В. И. Купаев, М. В. Листопадова, Н. В. Овсянников, Д. Н. Оськин, Д. В. Петров, К. И. Соловьев, Л. В. Шульженко, А. А. Визель // Клиническая медицина. – 2014. – № 6. – С. 28–34.

33. Бородина, Г. Л. Анализ минеральной плотности костной ткани при саркоидозе органов дыхания во взаимосвязи с лабораторными и функциональными показателями / Г. Л. Бородина // Медицинская панорама. – 2015. – № 9. – С. 10–14.

34. Бородина, Г. Л. Клинические особенности саркоидоза органов дыхания и экстраторакального саркоидоза в Республике Беларусь / Г. Л. Бородина // Медицинская панорама. – 2015. – № 9. – С. 39–44.

35. Бородина, Г. Л. Терапевтическая тактика при саркоидозе органов дыхания / Г. Л. Бородина // Рецепт. – 2015. – № 1 (99). – С. 78–86.

36. Бородина, Г. Л. Алгоритм медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания / Г. Л. Бородина // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2017. – № 1. – С. 42–50.

37. Бородина, Г. Л. Внелегочные поражения как проявление системного саркоидоза / Г. Л. Бородина // Медицинские новости. – 2017. – № 5. – С. 93–97.

38. Неинвазивный биомаркер активности саркоидоза и обоснование терапии пентоксифиллином / Г. Л. Бородина, А. Д. Таганович, И. Л. Котович, Г. Л. Гуревич // Рецепт. – 2017. – № 2. – С. 172–180.

#### **Публикации в сборниках научных трудов и материалах конференций, других журналах**

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

40. 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. юбил. науч.-практ. конф., Минск, 16–17 окт. 2003 / редкол.: В. В. Борщевский [и др.]. – Минск, 2003. – С. 214–216.

41. 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.

42. 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.

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

44. 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, юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию Гродн. облтубдиспансера, Гродно, 11–12 нояб. 2004 г. – Гродно, 2004. – С. 46–50.

45. 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.

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

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

48. 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.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике диссеминации легочного саркоидоза / М. Ю. Березин, Г. С. Авдеев, Г. Л. Бородина,

А. В. Харитонов, Т. А. Грамузова // Украинский пульмонологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 75–76.

54. Формы диссеминации легочного саркоидоза при рентгеновской компьютерной томографии / Г. Л. Гуревич, Г. С. Авдеев, М. Ю. Березин, Г. Л. Бородина, А. В. Харитонов // 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.

55. 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.

56. 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.

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

58. Бородина, Г. Л. Определение реабилитационного потенциала пациентов с саркоидозом органов дыхания / Г. Л. Бородина // Современные проблемы туберкулеза : материалы науч.-практ. конф. «Пути реализации Стратегии СТОП-ТБ в Беларуси» и Пленума РОО «Белорусское респираторное общество», Минск, 3–4 нояб. 2011. – Минск, 2011. – С. 270–274.

59. Способ дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза легких на основе исследования уровня фосфолипидов сурфактанта в индуцированной мокроте / Г. Л. Бородина, Г. Л. Гуревич, М. И. Дюсьмикеева, И. Л. Котович, А. Д. Таганович // Туберкулез современного периода : материалы междунар. науч.-практ. конф. «Современные медицинские технологии в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении пациентов с туберкулезом», Минск, 7–8 июня 2012 г. – Минск, 2012. – С. 328–330.

60. Бородина, Г. Л. Терапевтический алгоритм при болезнях органов дыхания / Г. Л. Бородина, Г. Л. Гуревич // Материалы междунар. науч.-практ. конф. «Внедрение новых подходов в борьбе с М/ШЛУ ТБ в Беларуси». – Минск, 2014. – С. 170–174.

61. Сравнительная характеристика особенностей клинического течения внелегочных форм саркоидоза в Республике Беларусь / В. А. Ситник, Н. С. Дрозд, Г. Л. Бородина, Д. М. Журкин, О. В. Михайлова // ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Гродно, 2015. – С. 219–223.

62. Равилова Д. М. Влияние системных глюкокортикоидов на частоту реактиваций у больных с саркоидозом органов дыхания / Д. М. Равилова, Е. А. Ковалевич, Г. Л. Бородина // ВИЧ-ассоциированный туберкулез : эпидемиологические, клинические и социальные аспекты : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Гродно, 2015. – С. 225–228.

63. Бородина, Г. Л. Анализ отдаленных последствий лечения саркоидоза / Г. Л. Бородина // Актуальные вопросы профилактики, здоровья и болезней в современных условиях : сб. науч. тр. 32-й науч.-метод. конф. преподавателей медико-профилактического факультета БГМУ. – Минск, 2016. – С. 3–8.

64. Бородина, Г. Л. Эффективность кожной пробы Манту и диаскинтеста для диагностики туберкулеза и саркоидоза / Г. Л. Бородина // Фтизиопульмонология : материалы междунар. конф. по интегрированному контролю туберкулеза, Алматы, 26–27 сент. 2016. – № 2. – С. 71–72.

65. Особенности диагностики и клинического течения саркоидоза внелегочной локализации / В. А. Ситник, Н. С. Дрозд, В. И. Коломиец, Г. Л. Бородина // Материалы X юбил. междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых-медиков, 26–27 февраля 2016 г. – Курск : ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, 2016. – Т. II. – С. 282–287.

66. Проба Манту как критерий диагностики саркоидоза / Г. Л. Бородина, Ж. И. Кривошеева, Т. С. Бондаренко, П. Н. Секацкий // Санитарно-эпидемиологическая служба Республики Беларусь : история, актуальные проблемы на современном этапе и перспективы развития : сб. науч. тр. междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и окружающая среда», посвящ. 90-летию санитарно-эпидемиологической службы Республики Беларусь, Минск, 28 окт. 2016 г. : в 2 т. / Беларус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2016. – Т. 2. – С. 246–249.

67. Разработка критериев для скрининга кардиосаркоидоза / Г. Л. Бородина, В. П. Сытый, Ю. С. Козлова, И. С. Колола // Материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием «МЛУ-туберкулез : новые научные

достижения и их практическое применение», Минск, 17–18 ноября 2016. – С. 213–218.

68. Саркоидоз сердца : проблемы и возможности диагностики / Г. Л. Бородина, В. П. Сытый, Ю. С. Козлова, И. С. Колола // I Междунар. конгресс кардиологов и терапевтов : сб. науч. тр., Минск, 12–13 мая 2016 г. – Минск : Капитал Принт, 2016. – С. 69–71.

69. Сытый, В. П. Поражение сердца при саркоидозе / В. П. Сытый, Г. Л. Бородина // Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 6. – С. 934.

70. Эффективность реабилитации больных саркоидозом различной локализации / Г. Л. Бородина, В. А. Ситник, В. М. Коломиец, А. Ю. Черников // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали XXXIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, Харків, 08 квітня 2016. – Харків : НФаУ, 2016. – С. 261–269.

#### Тезисы докладов

71. 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.

72. Zubovich, G. L. (Borodina) Immunological characteristics of peripheral blood and BAL fluid in patients with different stages of sarcoidosis / G. L. Zubovich (Borodina), 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.

73. 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.

74. 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.

75. 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 ; ed.: M. Decramer [et al.]. – Madrid, 1999. – Vol. 12, suppl. 27. – P. 343. – № 2308.



76. Бородина, Г. Л. Анализ заболеваемости саркоидозом в Беларуси / Г. Л. Бородина, А. В. Богомазова // Рецепт. – 2000. – № 2 (11). – С. 127.

77. 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.

78. Бородина, Г. Л. Динамика эпидемиологической ситуации по саркоидозу органов дыхания за период 1997–2000 гг. / 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.

79. 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.

80. 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.

81. 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.

82. 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.

83. 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; ed.: M. Decramer [et al.]. – Berlin, 2001. – Vol. 18, suppl. 33. – S. 68. – P. 530.

84. 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.

85. 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.

86. 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.

87. 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 : тез докл. IV Респ. науч.-практ. конф., Минск, 28 нояб. 2002 г. / редкол.: И. М. Лаптева [и др.]. – Минск, 2002. – С. 47–49.

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

89. 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.

90. 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.

91. Baradzina, H. Epidemiological situation dynamics of pulmonary sarcoidosis in Belarus / H. Baradzina, A. Bogomazova // Europ. Respiratory J. : abstracts of the 12<sup>th</sup> 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.

92. 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.

93. 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.

94. Prognostic value of the TNF- $\alpha$  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.

95. Role of endopulmonary cytogram in pulmonary tuberculosis and sarcoidosis / H. Baradzina, M. Dusmikeeva, 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.

96. Tahanovich, A. D. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) phospholipids (PL) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 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.

97. 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.

98. 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. : Бином, 2003. – С. 340.

99. 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 пульмонологов ; редкол.: А. Г. Чучалин [и др.]. – СПб, 2003. – С. 256.

100. 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.

101. 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.

102. 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.

103. 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.

104. 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.

105. Katovich, I. 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.

106. 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.

107. 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.

108. TNF- $\alpha$  release supression 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.

109. 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.

110. 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.

111. 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.

112. 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.

113. Baradzina, H. The structure and dynamics of disablement on sarcoidosis in Belarus / H. Baradzina // *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.

114. 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.

115. 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.

116. 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.

117. 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.

118. 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.

119. 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.

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

121. 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.

122. 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.

123. 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.

124. 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.

125. 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.

126. 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 15<sup>th</sup> 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.

127. 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.

128. 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.

129. Baradzina, H. Influence of proinflammatory cytokines on osteopenia development in sarcoidosis / H. 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.*

130. 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.*

131. 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.*

132. Baradzina, H. Induced sputum TNF- $\alpha$  level in pulmonary sarcoidosis / H. 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.*

133. Baradzina, H. Pentoxifylline and reduced doses of steroids combination in pulmonary sarcoidosis / H. 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.*

134. Baradzina, H. Induced sputum TNF- $\alpha$  level in sarcoidosis / H. 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.*

135. Baradzina, H. Efficiency of Pentoxifylline different doses in sarcoidosis treatment / H. Baradzina, 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.

136. 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.*

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

138. The evaluation of oxygen-activating function of mononuclear phagocytes in sarcoidosis treatment / N. Tahanovich, A. Taganovich, I. Kotovich, H. 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.*

139. 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.*

140. 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.*

141. Baradzina, H. 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**

142. 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.*

143. 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.

144. 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.

145. 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.

146. Способ определения фаз активности саркоидоза органов дыхания у пациента : патент 18904 Респ. Беларусь, МПК А 61В 10/00 G 01N33/48 (2006.01) / Г. Л. Бородина, И. Л. Котович, А. Д. Таганович ; опубл. : 28.02.2015 // Афіцыйны бюл. / Нац. Центр інтэлектуал. уласнасці. – 2015.

### **Инструкции по применению**

147. 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.

148. 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.

149. 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.

150. 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.

151. Метод определения активности саркоидоза : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.07.2014 г., рег. № 058-0614) / УО БГМУ, ГУ РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии ; авт.-сост. Г. Л. Бородина, Г. Л. Гуревич. – Минск, 2014. – 4 с.

## РЭЗІЮМЭ

**Барадзіна Галіна Львоўна**

### **Саркаідоз органаў дыхання: распаўсюджанасць, дыягностыка, лячэнне і рэабілітацыя**

**Ключавыя словы:** саркаідоз органаў дыхання, захворванне, інваліднасць, алгарытм дыягностыкі, лячэнне, медыцынская рэабілітацыя, эфектыўнасць.

**Мэта працы:** распрацаваць комплексную праграму дыягнастычных, тэрапеўтычных і рэабілітацыйных мерапрыемстваў для паляпшэння вынікаў лячэння і павышэння якасці жыцця пацыентаў з саркаідозам органаў дыхання.

**Метады даследавання:** выкарыстаны клінічныя, эпідэміялагічныя, лабараторныя, статыстычныя метады даследавання.

**Вынікі даследавання і іх навізна.** Устаноўлены няўхільны рост захворвання на саркаідоз, які дасягнуў узроўню 8,0 на 100 000 насельніцтва. Дынаміка гендэрна-ўзроставых 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 агульнага ліпіднага фосфара сурфактанта і фактару некрозу пухліны- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) у індцыраванай макроце, дазваляюць прагназаваць клінічнае цяжэнне, характарызаваць ступень актыўнасці саркаідозу. На аснове даследаванняў распрацаваны алгарытм дыягностыкі і мадыфіцыравана схема лячэння. Зніжэнне ўзроўню мінеральнай шчыльнасці костнай тканкі не залежыць ад гендэрных характарыстык і карэлюе з паказчыкамі функцыі знешняга дыхання (ФЗД) і ўзроўнем ФНП- $\alpha$  і інтэрлейкіна-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 эфектыўнасці рэабілітацыі і паляпшэнню якасці жыцця.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя вынікі рэкамендуецца выкарыстоўваць ва ўсіх установах аховы здароўя, якія аказваюць медыцынскую дапамогу пацыентам тэрапеўтычнага і пульманалагічнага профілю, а таксама ў навучальным працэсе ў медыцынскіх вышэйшых навучальных установах і ўстановах паслядыпломнай адукацыі.

**Галіна прымянення:** тэрапія, пульманалогія і рэабіліталогія.

**РЕЗЮМЕ****Бородина Галина Львовна****Саркоидоз органов дыхания: распространенность, диагностика, лечение и реабилитация**

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

**Цель работы:** разработать комплексную программу диагностических, терапевтических и реабилитационных мероприятий для улучшения результатов лечения и повышения качества жизни пациентов с СОД.

**Методы исследования:** использованы клинические, эпидемиологические, лабораторные, статистические методы исследования.

**Результаты исследования и их новизна.** Установлен неуклонный рост заболеваемости саркоидозом, который достиг 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 общего липидного фосфора сурфактанта и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в индуцированной мокроте, позволяют прогнозировать клиническое течение, характеризовать степень активности саркоидоза. На основе исследований разработан алгоритм диагностики и модифицирована схема терапии. Снижение уровня минеральной плотности костной ткани не зависит от гендерных характеристик и коррелирует с показателями функции внешнего дыхания (ФВД) и уровнем ФНО- $\alpha$  и интерлейкина-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 эффективности реабилитации и улучшению качества жизни.

**Рекомендации по использованию:** полученные результаты рекомендуется использовать во всех учреждениях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам терапевтического и пульмонологического профиля, а также в учебном процессе медицинских вузов и учреждений последиplomного образования.

**Область применения:** терапия, пульмонология и реабилитология.

## SUMMARY

**Halina Lvovna Baradzina**

### **Pulmonary sarcoidosis: prevalence, diagnosis, treatment and rehabilitation**

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

**Aim of research:** to develop a comprehensive program of diagnostic, therapeutic and rehabilitation measures to improve the results of patients with pulmonary sarcoidosis treatment and their quality of life.

**Methods of research:** clinical, epidemiological, laboratory, statistic.

**Results of research and their novelty.** We established the steady increase in the incidence rate of pulmonary sarcoidosis, which reached 8.0 per 100,000 populations. 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 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in induced sputum allow predicting of clinical course and characterizing the degree of pulmonary sarcoidosis activity. A diagnostic and treatment algorithms have been collaborated on the base of investigations. Reduced bone mineral density is independent of gender characteristics and correlates with impaired respiratory function and the level of cytokines TNF- $\alpha$  and interleukin-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.

**Recommendations for usage:** the obtained results are recommended to be used in all city and regional hospitals, providing therapeutic and pulmonological care, as well as medical education process and post-graduate education facilities.

**Area of application:** therapy, pulmonology and rehabilitation.

Подписано в печать 29.10.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 3,02. Уч.-изд. л. 3,26. Тираж 60 экз. Заказ 803.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.