



## Оценка влияния альфа-токоферола на течение впервые выявленного саркоидоза легких: сравнительное исследование

А. А. ВИЗЕЛЬ<sup>1</sup>, Д. А. КАЛВЕР<sup>2</sup>, И. Ю. ВИЗЕЛЬ<sup>1,3</sup>, Г. Р. ШАКИРОВА<sup>1,4</sup>, Е. А. БАКУНИНА<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУЗ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань, РФ

<sup>2</sup>Отделение легочной медицины Института дыхания, Отделение воспаления и иммунитета. Исследовательский институт им. Лернера. Клиника Кливленда, Кливленд, Огайо, США

<sup>3</sup>ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

<sup>4</sup>ТАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, РФ

<sup>5</sup>Фонд помощи хосписам «Вера», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** сопоставить результаты наблюдения больных легочным саркоидозом легкого течения, получавших альфа-токоферол и не получавших никакой терапии.

**Материал и методы.** Ретроспективно проанализированы результаты наблюдения 80 больных саркоидозом – две группы по 40 пациентов, отобранных по принципу копия – пара (пол, возраст, исходная лучевая стадия, синдром Лефгрена, длительность наблюдения). Единственным признаком, статистически отличавшим группы, была большая частота жалобы на слабость у получавших витамин Е – 55% против 30% ( $p < 0,05$ ). Срок наблюдения за пациентами обеих групп составлял год или более (контрольная точка). Ведение базы данных и ее обработка проводились в программе SPSS-18 в среде Windows 10. Отчетливое преимущество применения витамина Е выявлено при сравнении данных компьютерной томографии, который улучшал картину в 87,5%, в 2,5% – картина ухудшалась, в группе без лечения – 60 и 12,5% соответственно. OR улучшения данных компьютерной томографии при применении альфа-токоферола в сравнении с группой без лечения составило 4,67 (95%-ный доверительный интервал 1,51-14,46).

**Заключение.** Применение витамина Е при внутригрудном саркоидозе легкого течения дает лучший результат по сравнению с группой без лечения.

**Ключевые слова:** саркоидоз, альфа-токоферол, наблюдение, лечение, сравнение

**Для цитирования:** Визель А. А., Калвер Д. А., Визель И. Ю., Шакирова Г. Р., Бакунина Е. А. Оценка влияния альфа-токоферола на течение впервые выявленного саркоидоза легких: сравнительное исследование // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 33-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-33-40>

## Assessment of the effect of alpha-tocopherol on the course of newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a comparative study

A. A. VIZEL<sup>1</sup>, D. A. CULVER<sup>2</sup>, I. YU. VIZEL<sup>1,3</sup>, G. R. SHAKIROVA<sup>1,4</sup>, E. A. BAKUNINA<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>2</sup>Department of Pulmonary Medicine, Respiratory Institute, Inflammation and Immunity Department, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

<sup>3</sup>Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Republican Clinical Hospital, the Ministry of Health of Tatarstan Republic, Kazan, Russia

<sup>5</sup>The Hospice Charity Fund «Vera», Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to compare the results of follow-up over patients with a mild form of pulmonary sarcoidosis who received alpha-tocopherol and those receiving no treatment.

**Subjects and methods.** The results of follow-up over 80 sarcoidosis patients were retrospectively analyzed – two groups of 40 patients enrolled according to the copy – pair principle (gender, age, initial X-ray stage, Löfgren syndrome, and follow-up duration). The only sign that statistically distinguished the groups was a high frequency of complaints about weakness in those who received vitamin E – 55% versus 30% ( $p < 0.05$ ). The follow-up period for patients in both groups was a year or more (a control point). The database was maintained and processed using SPSS-18, Windows 10. A clear advantage of vitamin E administration was revealed when comparing the data of computed tomography, which resulted in improvement in 87.5%, and the disease progressed in 2.5%, while in the group receiving no treatment – 60 and 12.5%, respectively. The OR of improvement in computed tomography with alpha-tocopherol versus the group receiving no treatment made 4.67 (95% CI, 1.51-14.46).

**Conclusion.** The use of vitamin E in mild forms of thoracic sarcoidosis gives a better result compared to the group receiving no treatment.

**Key words:** sarcoidosis, alpha-tocopherol, follow-up, treatment, comparison

**For citations:** Vizel A.A., Culver D.A., Vizel I.Yu., Shakirova G.R., Bakunina E.A. Assessment of the effect of alpha-tocopherol on the course of newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a comparative study. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 33-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-33-40>

Для корреспонденции:  
Визель Александр Андреевич  
E-mail: lordara@inbox.ru

Correspondence:  
Aleksandr A. Vizel  
Email: lordara@inbox.ru

Эпителиоидно-клеточный гранулематоз неизвестной природы – саркоидоз – остается «инигом XXI в.» в отношении оптимального подхода к лечению. Если в лабораторной, лучевой и инвазивной диагностике за последние два десятилетия произошли существенные сдвиги [6], то в терапии, определяющей прогноз течения саркоидоза, существенного прорыва не отмечено с 1999 г. [7]. Препаратами первого выбора по-прежнему называют системные глюкокортикостероиды, за которыми следуют метотрексат, азатиоприн, лефлуномид, микофенолат, а потом и биологические препараты, которые эффективны при рефракторном саркоидозе, но при лечении болезней системы соединительной ткани сами вызывают саркоидные реакции [8, 11]. В погоне за лечением тяжелого прогрессирующего саркоидоза мало внимания уделяется начальным формам этого заболевания, когда еще только развиваются иммунные реакции, приводящие у части больных к необратимым изменениям. Проведение в России профилактических обследований на туберкулез, включающих флюорографию, позволяет выявлять и больных саркоидозом на доклинической стадии, но когда уже есть изменения в легочной ткани и/или внутригрудных лимфатических узлах. В международной практике и в соглашении 1999 г. [7] предусмотрено наблюдение без лечения ранних и легких стадий саркоидоза. Первая публикация о применении альфа-токоферола ацетат (А-ТА) при саркоидозе была в 1957 г. [9]. В России накоплен

положительный опыт применения А-ТА при всех формах саркоидоза [1, 3, 4].

Цель исследования: сравнение состояния больных саркоидозом легких, получавших А-ТА или наблюдавшихся без лечения, в течение одного года или более.

Материалы и методы

Исследование было открытым наблюдательным ретроспективным сравнительным. Обследовано 80 впервые выявленных больных внутригрудным саркоидозом, у которых диагноз установлен в соответствии с критериями WASOG [7]. Изначально из базы данных больных саркоидозом отобрано 40 пациентов, которые год или более не получали никакого лечения (группа сравнения – ГС), а затем по принципу копия – пара (пол, возраст, исходная лучевая стадия, синдром Лефгрена, длительность наблюдения) подобрано 40 больных, получавших год или более А-ТА (группа А-ТА). А-ТА применялся в дозе 400 мг/сут (по 200 мг утром и вечером). Контрольной точкой в обеих группах считалось обследование через год или более от начальной точки (для группы А-ТА – прием первой дозы А-ТА). Сопоставление пациентов двух групп представлено в табл. 1. Единственным отличительным признаком оказалась большая частота жалоб на слабость и утомляемость в группе А-ТА.

Ведение базы данных и ее обработка проводились в программе SPSS-18 в среде Windows 10. В зави-

Таблица 1. Характеристики пациентов исследуемых групп

Table 1. Characteristics of patients enrolled into the study

Параметры	ГС (n = 40)	Группа А-ТА (n = 40)	p
Длительность наблюдения, годы	2 (1-3)	2 (1-3)	-
Мужчин	12 (30%)	12 (30%)	-
Женщин	28 (70%)	28 (70%)	-
Возраст	37,55 ± 11,10 (Z <sub>к-с</sub> = 0,9; p > 0,1)	38,35 ± 12,21 (Z <sub>к-с</sub> = 0,8; p > 0,1)	> 0,1
Доля больных 50 лет и моложе	82,5%	80,0%	-
Образование среднее высшее	18 (45%) 22 (55%)	19 (47,5%) 21 (52,5%)	> 0,1 > 0,1
Наличие возможных вредных факторов профессии	20 (50%)	20 (50%)	-
Исходные лучевые стадии стадия I стадия II стадия III	25 (62,5%) 14 (35,0%) 1 (2,5%)	25 (62,5%) 14 (35,0%) 1 (2,5%)	- - -
Синдром Лефгрена при выявлении	5 (12,5%)	5 (12,5%)	-
Семейный саркоидоз	1 (2,5%)	1 (2,5%)	-
Выявленные при лучевых исследованиях	27 (67,5%)	25 (65%)	> 0,1
Верификация при биопсии	14 (35%)	21 (52,5%)	χ <sup>2</sup> = 2,49; d.f. = 1; p > 0,1
Сопутствующие заболевания	19 (47,5%)	22 (55%)	> 0,1
Бывшие курильщики Курят более 5 лет	10 (25%) 7 (17,5%)	10 (25%) 4 (10%)	> 0,1
Проба Манту (31 пациент) отрицательная	24 (77,4%)	22 (71%)	> 0,1
Проба с диаскинтестом (12 больных) отрицательная	12 (100%)	12 (100%)	-
Артериальная гипертензия	5 (12,5%)	5 (12,5%)	-

Таблица 1. Окончание  
Table 1. Ending

Параметры	ГС (n = 40)	Группа А-ТА (n = 40)	p
Одышка при физической нагрузке	10 (25%)	13 (32,5%)	> 0,1
Слабость	12 (30%)	22 (55%)	$\chi^2 = 5,11$ ; d.f. = 1; $p < 0,05$
Лихорадка	10 (25%)	12 (30%)	> 0,1
Нашель	14 (35%)	16 (40%)	> 0,2
Боль, дискомфорт в груди	7 (17,5%)	7 (17,5%)	-
Суставной синдром	9 (22,5%)	11 (27,5%)	> 0,1
Спленомегалия	2 (5%)	2 (5%)	-
ИМТ менее 18,5 кг/м <sup>2</sup> ИМТ 18,50-24,99 кг/м <sup>2</sup> ИМТ 25 и выше кг/м <sup>2</sup>	3 (7,5%) 16 (40,0%) 21 (52,5%)	0 (0%) 18 (45%) 22 (55%)	$\chi^2 = 3,14$ ; d.f. = 2; $p > 0,1$
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	26,08 ± 5,82 ( $Z_{к-с} = 0,64$ ; $p > 0,1$ )	25,57 ± 4,75 ( $Z_{к-с} = 0,89$ ; $p > 0,1$ )	> 0,1
ФЖЕЛ 80%д и выше	38 (95%)	39 (97,5%)	> 0,1
ФЖЕЛ% должн.	102,2 ± 13,2 ( $Z_{к-с} = 0,51$ ; $p > 0,1$ )	103,9 ± 14,7 ( $Z_{к-с} = 0,66$ ; $p > 0,1$ )	> 0,1
ФЖЕЛ, л	4,01 ± 1,23 ( $Z_{к-с} = 0,91$ ; $p > 0,1$ )	4,01 ± 1,17 ( $Z_{к-с} = 0,75$ ; $p > 0,1$ )	> 0,1
ОФВ <sub>1</sub> , л	3,22 ± 1,00 ( $Z_{к-с} = 1,06$ ; $p > 0,1$ )	3,32 ± 0,99 ( $Z_{к-с} = 0,62$ ; $p > 0,1$ )	> 0,1
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ%	80,45 ± 9,27 ( $Z_{к-с} = 1,27$ ; $p > 0,05$ )	83,17 ± 5,90 ( $Z_{к-с} = 0,69$ ; $p > 0,1$ )	> 0,1
ПСВ, л/мин	7,76 ± 2,01 ( $Z_{к-с} = 0,81$ ; $p > 0,1$ )	7,80 ± 2,40 ( $Z_{к-с} = 0,73$ ; $p > 0,1$ )	> 0,1
SaO <sub>2</sub> , %	97 (97-98)	97 (94-99)	-
SaO <sub>2</sub> < 95%	0	2 (5%)	-
СОЭ норма СОЭ > 15 мм/ч	27 (67,5%) 13 (32,5%)	23 (57,5%) 17 (42,5%)	$\chi^2 = 0,85$ ; d.f. = 1; $p > 0,1$
СОЭ, мм/ч	15,6 ± 13,4 ( $Z_{к-с} = 1,24$ ; $p > 0,05$ )	16,23 ± 11,80 ( $Z_{к-с} = 0,74$ ; $p > 0,1$ )	> 0,1
Лейкоциты < 3,8 · 10 <sup>9</sup> /л 3,8-9,8 · 10 <sup>9</sup> /л > 9,8 · 10 <sup>9</sup> /л	0 38 (95%) 2 (5%)	4 (10%) 35 (87,5%) 1 (2,5%)	$\chi^2 = 4,46$ ; d.f. = 2; $p > 0,1$
Лимфоциты < 18% 19-37% > 37%	3 (7,9%) 30 (78,9%) 5 (13,2%)	2 (5,0%) 36 (90,0%) 2 (5,0%)	$\chi^2 = 1,98$ ; d.f. = 2; $p > 0,1$
Моноциты < 3% 3-11% > 11%	3 (7,9%) 31 (81,6%) 4 (10,5%)	2 (5,0%) 36 (90,0%) 2 (5,0%)	$\chi^2 = 1,19$ ; d.f. = 2; $p > 0,1$
Индекс Кребса	2,73 ± 1,61 ( $Z_{к-с} = 1,02$ ; $p > 0,1$ )	2,83 ± 1,68 ( $Z_{к-с} = 1,08$ ; $p > 0,1$ )	> 0,1
Тромбоциты < 100 · 10 <sup>9</sup> /л 100-400 · 10 <sup>9</sup> /л > 400 · 10 <sup>9</sup> /л	0 21 (95,5%) 1 (4,5%)	1 (5%) 19 (95%) 0	$\chi^2 = 2,01$ ; d.f. = 2; $p > 0,1$
Гиперкальциемия	4 (16%)	4 (16%)	-
АлАТ > 41 Ед/л	4 (14,3%)	1 (4,2%)	$\chi^2 = 1,52$ ; d.f. = 1; $p > 0,1$
АлАТ, Ед/л	24,5 (20,0-34,5)	21,0 (13,5-30,0)	> 0,1
Систолическое АД 90-139 мм рт. ст. 140 мм рт. ст. и выше	35 (87,5%) 5 (12,5%)	35 (87,5%) 5 (12,5%)	-

симости от задач и параметров выборок применялись параметрические и непараметрические методы обработки. Для оценки нормальности распределения выборок использован критерий Колмогорова – Смирнова ( $Z_{к-с}$ ). При нормальном распределении параметров в выборках рассчитывались средние величины и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), для оценки динамики показателей проводился расчет критерия Стьюдента для попарно связанных вариантов, статистически значимыми принимались значения при  $p < 0,05$ . При отклонении от нормального распределения рассчитывались медиана и межквар-

тильный интервал либо создавались качественные непараметрические переменные и рассчитывались частоты признаков с последующим расчетом критерия  $\chi^2$  для оценки сопряженности, а при оценке влияния витамина Е на динамику показателей определяли отношение шансов (OR) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ).

Результаты исследования

В ГС в конечной точке зафиксировано статистически значимое изменение распределения лучевых

стадий поражения с полной нормализацией данных компьютерной томографии (КТ) в 40% случаев, со снижением доли I и II стадий (табл. 2). Синдром Лефгрена во всех 5 случаях полностью разрешился.

Параметры спирометрии и сатурация значимой динамики не имели (средние значения незначительно улучшились), а среди лабораторных показателей значимо снизился индекс Кребса.

**Таблица 2.** Параметры больных саркоидозом ГС в начальной и контрольной точках исследования ( $n = 40$ )

**Table 2.** Parameters of sarcoidosis patients receiving no treatment in the start and control points ( $n=40$ )

Параметры	Начальная точка	Конечная точка	$p$
Лучевые стадии			
стадия 0	0	16 (40,0%)	$\chi^2 = 25,1$ ; d.f. = 4; $p < 0,001$
стадия I	25 (62,5%)	10 (25,0%)	
стадия II	14 (35,0%)	10 (25,0%)	
стадия III	1 (2,5%)	3 (7,5%)	
стадия IV	0	1 (2,5%)	
Синдром Лефгрена	5 (12,5%)	0	-
Одышка при физической нагрузке	10 (25%)	9 (22,5%)	$> 0,1$
Слабость	12 (30%)	11 (27,5%)	$> 0,1$
Лихорадка	10 (25%)	0	$> 0,1$
Нашель	14 (35%)	7 (17,5%)	$> 0,1$
Боль, дискомфорт в груди	7 (17,5%)	1 (2,5%)	-
Суставной синдром	9 (22,5%)	7 (17,5%)	$> 0,1$
Спленомегалия	2 (5%)	1 (2,5%)	$> 0,1$
ФЖЕЛ 80%д и выше	38 (95%)	39 (97,5%)	$> 0,1$
ФЖЕЛ% должн.	$102,2 \pm 13,2$ ( $Z_{к-с} = 0,51$ ; $p > 0,1$ )	$107,1 \pm 16,1$ ( $Z_{к-с} = 0,70$ ; $p > 0,1$ )	$> 0,1$
ФЖЕЛ, л	$4,01 \pm 1,23$ ( $Z_{к-с} = 0,91$ ; $p > 0,1$ )	$4,02 \pm 1,16$ ( $Z_{к-с} = 0,62$ ; $p > 0,1$ )	$> 0,1$
ОФВ <sub>1</sub> , л	$3,22 \pm 1,00$ ( $Z_{к-с} = 1,06$ ; $p > 0,1$ )	$3,35 \pm 0,95$ ( $Z_{к-с} = 0,57$ ; $p > 0,1$ )	$> 0,1$
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ%	$80,45 \pm 9,27$ ( $Z_{к-с} = 1,27$ ; $p > 0,05$ )	$83,17 \pm 5,90$ ( $Z_{к-с} = 0,69$ ; $p > 0,1$ )	$> 0,1$
ПСВ, л/мин	$7,76 \pm 2,01$ ( $Z_{к-с} = 0,81$ ; $p > 0,1$ )	$7,95 \pm 2,39$ ( $Z_{к-с} = 0,79$ ; $p > 0,1$ )	$> 0,1$
SaO <sub>2</sub> , %	97 (97-98)	97 (94-99)	-
SaO <sub>2</sub> < 95%	0	0	-
СОЭ норма	27 (67,5%)	26 (68,4%)	$\chi^2 = 0,01$ ; d.f. = 1; $p > 0,1$
СОЭ > 15 мм/ч	13 (32,5%)	12 (32,6%)	
СОЭ, мм/ч	$15,55 \pm 13,41$ ( $Z_{к-с} = 1,24$ ; $p > 0,05$ )	$14,37 \pm 12,15$ ( $Z_{к-с} = 1,05$ ; $p > 0,1$ )	$> 0,1$
Лейкоциты			$\chi^2 = 3,54$ ; d.f. = 2; $p > 0,05$
< $3,8 \cdot 10^9/\text{л}$	0	3 (7,7%)	
$3,8-9,8 \cdot 10^9/\text{л}$	38 (95%)	33 (84,6%)	
> $9,8 \cdot 10^9/\text{л}$	2 (5%)	3 (7,7%)	
Лимфоциты			$\chi^2 = 0,48$ ; d.f. = 2; $p > 0,1$
< 18%	3 (7,9%)	3 (8,1%)	
19-37%	30 (78,9%)	27 (73,0%)	
> 37%	5 (13,2%)	7 (18,9%)	
Моноциты			$\chi^2 = 0,92$ ; d.f. = 2; $p > 0,1$
< 3%	3 (7,9%)	2 (5,4%)	
3-11%	31 (81,6%)	33 (89,2%)	
> 11%	4 (10,5%)	2 (5,4%)	
Индекс Кребса	$2,73 \pm 1,61$ ( $Z_{к-с} = 1,02$ ; $p > 0,1$ )	$2,18 \pm 1,10$ ( $Z_{к-с} = 0,96$ ; $p > 0,1$ )	$< 0,05$
Тромбоциты			$\chi^2 = 0,05$ ; d.f. = 1; $p > 0,1$
< $100 \cdot 10^9/\text{л}$	0	0	
$100-400 \cdot 10^9/\text{л}$	21 (95,5%)	19 (95%)	
> $400 \cdot 10^9/\text{л}$	1 (4,5%)	1 (5%)	
Гиперкальциемия	4 (16%)	2 (11,8%)	$> 0,1$
АлАТ > 41 Ед/л	4 (14,3%)	3 (14,3%)	$p > 0,1$
АлАТ, ЕД/л	24,5 (20,0-34,5)	21,0 (16,2-28,5)	$> 0,1$
Систолическое АД			$\chi^2 = 2,05$ ; d.f. = 1; $p > 0,1$
90-139 мм рт. ст.	35 (87,5%)	30 (75,0%)	
140 мм рт. ст. и выше	5 (12,5%)	10 (25,0%)	

В конечной точке у больных, получавших А-ТА, значимо изменилось распределение лучевых стадий со снижением доли I и II стадии и переход в стадию 0 у 52,5% больных. У всех 5 больных с синдромом Лефгрена наступила полная ремиссия син-

дрома (табл. 3). Статистически значимо снизилась частота одышки при физической нагрузке, слабости, лихорадки, кашля, дискомфорта в грудной клетке и суставного синдрома, произошли нормализация СОЭ и снижение индекса Кребса.

Таблица 3. Параметры больных группы А-ТА в начальной и контрольной точках исследования (n = 40)  
Table 3. Parameters of patients from the A-TA group in the start and control points (n=40)

Параметры	Начальная точка	Конечная точка	p
Лучевые стадии стадия 0 стадия I стадия II стадия III стадия IV	0 25 (62,5%) 14 (35,0%) 1 (2,5%) 0	21 (52,5%) 12 (30,0%) 6 (15,0%) 1 (2,5%) 0	$\chi^2 = 28,8$ ; d.f. = 3; $p < 0,001$
Синдром Лефгрена	5 (12,5%)	0	-
Одышка при физической нагрузке	13 (32,5%)	3 (7,5%)	$\chi^2 = 7,81$ ; d.f. = 1; $p < 0,001$
Слабость	22 (55%)	7 (17,5%)	$\chi^2 = 12,17$ ; d.f. = 1; $p < 0,001$
Лихорадка	12 (30%)	1 (2,5%)	$\chi^2 = 11,17$ ; d.f. = 1; $p < 0,001$
Кашель	16 (40%)	6 (15,0%)	$\chi^2 = 6,49$ ; d.f. = 1; $p < 0,001$
Боль, дискомфорт в груди	7 (17,5%)	1 (2,5%)	$\chi^2 = 5,00$ ; d.f. = 1; $p < 0,05$
Суставной синдром	11 (27,5%)	2 (5,0%)	$\chi^2 = 7,44$ ; d.f. = 1; $p < 0,05$
Спленомегалия	2 (5%)	1 (2,5%)	$> 0,1$
ФЖЕЛ 80%д и выше	39 (97,5%)	38 (95,0%)	$\chi^2 = 0,346$ ; d.f. = 1; $p > 0,1$
ФЖЕЛ% должн.	$103,9 \pm 14,7$ ( $Z_{к-с} = 0,66$ ; $p > 0,1$ )	$107,1 \pm 16,1$ ( $Z_{к-с} = 0,70$ ; $p > 0,1$ )	$> 0,1$
ФЖЕЛ, л	$4,01 \pm 1,17$ ( $Z_{к-с} = 0,75$ ; $p > 0,1$ )	$4,01 \pm 1,16$ ( $Z_{к-с} = 0,62$ ; $p > 0,1$ )	$> 0,1$
ОФВ <sub>1</sub> , л	$3,32 \pm 0,99$ ( $Z_{к-с} = 0,62$ ; $p > 0,1$ )	$3,36 \pm 0,95$ ( $Z_{к-с} = 0,57$ ; $p > 0,1$ )	$> 0,1$
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ%	$83,17 \pm 5,90$ ( $Z_{к-с} = 0,69$ ; $p > 0,1$ )	$83,15 \pm 4,99$ ( $Z_{к-с} = 0,75$ ; $p > 0,1$ )	$> 0,1$
ПСВ, л/мин	$7,80 \pm 2,40$ ( $Z_{к-с} = 0,73$ ; $p > 0,1$ )	$7,95 \pm 2,39$ ( $Z_{к-с} = 0,79$ ; $p > 0,1$ )	$> 0,1$
SaO <sub>2</sub> , %	97 (96-97)	97 (97-98)	-
SaO <sub>2</sub> < 95%	2 (5%)	0	-
СОЭ норма СОЭ > 15 мм/ч	23 (57,5%) 17 (42,5%)	33 (84,6%) 6 (15,4%)	$\chi^2 = 7,04$ ; d.f. = 1; $p < 0,001$
СОЭ, мм/ч	$16,23 \pm 11,80$ ( $Z_{к-с} = 0,74$ ; $p > 0,1$ )	$9,69 \pm 6,13$ ( $Z_{к-с} = 0,86$ ; $p > 0,1$ )	$< 0,001$
Лейкоциты < $3,8 \cdot 10^9$ /л $3,8-9,8 \cdot 10^9$ /л > $9,8 \cdot 10^9$ /л	4 (10%) 35 (87,5%) 1 (2,5%)	1 (2,6%) 37 (94,8%) 1 (2,6%)	$\chi^2 = 1,84$ ; d.f. = 2; $p > 0,1$
Лимфоциты < 18% 19-37% > 37%	2 (5,0%) 36 (90,0%) 2 (5,0%)	0 33 (82,5%) 7 (17,5%)	$\chi^2 = 4,91$ ; d.f. = 2; $p > 0,05$
Моноциты < 3% 3-11% > 11%	2 (5,0%) 36 (90,0%) 2 (5,0%)	3 (7,5%) 33 (82,5%) 4 (10,0%)	$\chi^2 = 1,00$ ; d.f. = 2; $p > 0,1$
Индекс Кребса	$2,83 \pm 1,68$ ( $Z_{к-с} = 1,08$ ; $p > 0,1$ )	$2,01 \pm 0,70$ ( $Z_{к-с} = 1,05$ ; $p > 0,1$ )	$< 0,05$
Тромбоциты < $100 \cdot 10^9$ /л $100-400 \cdot 10^9$ /л > $400 \cdot 10^9$ /л	1 (5%) 19 (95%) 0	0 19 (100%) 0	$> 0,1$
Гиперкальциемия	4 (16%)	1 (5,0%)	$\chi^2 = 1,36$ ; d.f. = 1; $p > 0,1$
АлАТ > 41 Ед/л	1 (4,2%)	2 (11,1%)	$p > 0,1$
АлАТ, Ед/л	21,0 (13,5-30,0) $23,6 \pm 10,7$ ( $Z_{к-с} = 0,88$ ; $p > 0,1$ )	21,0 (16,5-33,0) $26,7 \pm 16,8$ ( $Z_{к-с} = 0,97$ ; $p > 0,1$ )	$> 0,1$
Систолическое АД 90-139 мм рт. ст. 140 мм рт. ст. и выше	35 (87,5%) 5 (12,5%)	35 (87,5%) 5 (12,5%)	-

Сопоставление динамики субъективного состояния больных, согласно простой визуальной шкале, выявило слабую тенденцию улучшения в группе А-ТА, но статистически значимого различия не было (табл. 4). Ухудшение состояния отмечено в 7,5% в ГС и в 5% в группе А-ТА.

ОР улучшения самочувствия больных при применении А-ТА в сравнении с отсутствием лечения составило 2,22 при 95%-ном ДИ 0,86-5,74.

Динамика спирометрии (изменения ФЖЕЛ на 100 мл) также не имела значимых различий. В обеих группах преобладало стабильное состояние функции внешнего дыхания, однако снижение ФЖЕЛ на 100 мл и более произошло в 27,5% случаев в ГС и в 20,0% в группе А-ТА (табл. 5). ОР улучшения данных спирометрии было статистически не значимым. ОР того, что ФЖЕЛ не изменится при приеме А-ТА по сравнению с

Таблица 4. Оценка своего состояния по простой визуальной шкале пациентами ГС и группы А-ТА

Table 4. Assessment of the condition by a simple visual scale in the patients from the group receiving no treatment and the A-TA group

Критерии	ГС (n = 40)	Группа А-ТА (n = 40)	p
Полная нормализация	9 (22,5%)	11 (27,5%)	$\chi^2 = 2,79$ ; d.f. = 3; $p > 0,1$
Улучшение	14 (35%)	19 (47,5%)	
Без динамики	14 (35%)	8 (20%)	
Ухудшение	3 (7,5%)	2 (5,0%)	
Улучшение	23 (57,5%)	30 (75%)	$\chi^2 = 2,76$ ; d.f. = 2; $p > 0,1$
Без динамики	14 (35%)	8 (20%)	
Ухудшение	3 (7,5%)	2 (5,0%)	
Улучшение и без динамики	37 (92,5%)	38 (95%)	$\chi^2 = 0,213$ ; d.f. = 1; $p > 0,1$
Ухудшение	3 (7,5%)	2 (5,0%)	

Таблица 5. Оценка динамики спирометрии в группах

Table 5. Assessment of spirometry changes in the groups

Критерии	ГС (n = 40)	Группа А-ТА (n = 40)	p
Полная нормализация	0	0	$\chi^2 = 3,41$ ; d.f. = 2; $p > 0,1$
Улучшение	18 (45%)	13 (32,5%)	
Без динамики	11 (27,5%)	19 (47,5%)	
Ухудшение	11 (27,5%)	8 (20,0%)	
Улучшение	18 (45%)	13 (32,5%)	$\chi^2 = 3,41$ ; d.f. = 2; $p > 0,1$
Без динамики	11 (27,5%)	19 (47,5%)	
Ухудшение	11 (27,5%)	8 (20,0%)	
Улучшение и без динамики	29 (72,5%)	32 (80%)	$\chi^2 = 0,62$ ; d.f. = 1; $p > 0,1$
Ухудшение	11 (27,5%)	8 (20,0%)	

отсутствием лечения, было 2,39, но 95%-ный ДИ составлял 0,95-6,05.

Отчетливое преимущество применения А-ТА выявлено при сравнении данных КТ органов грудной клетки (табл. 6). Улучшение в группе А-ТА было в 87,5%, а в ГК – в 60%, а ухудшение в 2,5 и 12,5% соответственно. ОР улучшения лучевой картины при применении А-ТА в сравнении с пациентами без лечения составило 4,67 (95%-ный ДИ 1,51-14,46).

Заключение

Исследование показало, что получавшие в течение года и более А-ТА пациенты с ранними стади-

ями саркоидоза легких чаще имели благоприятный исход и положительную динамику клинических, лабораторных и лучевых признаков. Исследование подтвердило лишь многолетний отечественный опыт такого подхода [1, 3]. В этом ключе был парадоксален тот факт, что на Европейском респираторном конгрессе в Мадриде в 2019 г. на встрече специалистов, занимающихся саркоидозом, вопрос о применении А-ТА (витамина Е) вызывал удивление. Тем не менее именно зарубежные авторы продолжают публиковать факты, дающие обоснование антиоксидантной терапии саркоидоза. Так, греческие авторы, определявшие общее количество гидропероксидов у больных с гистологи-

Таблица 6. Оценка динамики лучевой картины при КТ в группах

Table 6. Assessment of CT changes in the groups

Критерии	ГС (n = 40)	Группа А-ТФ (n = 40)	p
Полная нормализация	15 (37,5%)	17 (42,5%)	$\chi^2 = 9,06$ ; d.f. = 3; $p < 0,05$
Улучшение	9 (22,5%)	18 (45,0%)	
Без динамики	11 (27,5%)	4 (10%)	
Ухудшение	5 (12,5%)	1 (2,5%)	
Улучшение	24 (60%)	35 (87,5%)	$\chi^2 = 7,98$ ; d.f. = 2; $p = 0,018$
Без динамики	11 (27,5%)	4 (10%)	
Ухудшение	5 (12,5%)	1 (2,5%)	
Улучшение и без динамики	35 (87,5%)	39 (97,5%)	$\chi^2 = 2,883$ ; d.f. = 1; $p = 0,09$
Ухудшение	5 (12,5%)	1 (2,5%)	



чески верифицированным саркоидозом, доказали наличие устойчивой окислительной нагрузки, даже если клинические, функциональные и рентгенологические критерии указывали на стабильность заболевания [9]. У больных с активным саркоидозом установлен повышенный уровень 8-изопростана, показателя окислительного стресса, в выдыхаемом конденсате [12]. Японские исследователи на основании оценки 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина в моче – маркера окислительного повреждения ДНК – показали, что он является мощным предиктором смерти больных кардиосаркоидозом и устойчивости к терапии кортикостероидами [10]. Признаки оксидативного стресса при саркоидозе подтвердила работа голландских ученых, которые оценивали уровень НАДФ-Н в эритроцитах этих больных [13]. Все это свидетельствует о недо-

оценке оксидативного стресса как одной из современных целей лечения саркоидоза. В то же время в отдельных наблюдениях отечественных авторов клиничко-рентгенологическая ремиссия саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов была достигнута в результате монотерапии  $\alpha$ -токоферолом в суточной дозе 300 мг [4]. Индекс Кребса – маркер иммунологической реактивности организма, нормой которого считается  $1,8 \pm 0,46$  [2], был повышен в обеих группах. Высокие значения этого индекса были описаны при параличе Белла –  $4,37 \pm 3,87$ , но в том же исследовании у здоровых он составлял  $1,89 \pm 0,72$  [5]. При наблюдении его снижение составляло 20,1% от исходных, а после применения витамина Е – 28% от исходных. В группе активно леченных пациентов значения индекса Кребса стали ближе к норме.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА

#### REFERENCES

1. Костина З. И., Афанасьев И. В., Григорьева В. И. Саркоидоз легких. – Л.: Медицина, 1975. – 186 с.
2. Разнатовская Е. Н. Интегральные индексы эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – Т. 9, № 2. – С. 119-120.
3. Саркоидоз / Под ред. А. Г. Хоменко, О. Швайгера. – М.: Медицина, 1982. – 296 с.
4. Тюменцева З. Г., Терешина Л. С. Случай успешного лечения саркоидоза внутригрудных лимфоузлов альфа-токоферолом как монотерапии в амбулаторной практике // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2008. – Т. 4, № 36. – С. 84-86.
5. Atan D., İkinçioğulları A., Köseoğlu S. et al. New predictive parameters of Bell's palsy: neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio // Balkan. Med. J. – 2015. – Т. 32, № 2. – С. 167-170.
6. Crouser E. D., Maier L. A., Wilson K. C., Bonham C. A., Morgenthau A. S., Patterson K. C., Abston E., Bernstein R. C., Blankstein R., Chen E. S., Culver D. A., Drake W., Drent M., Gerke A. K., Ghobrial M., Govender P., Hamzeh N., James W. E., Judson M. A., Kellermeyer L., Knight S., Koth L. L., Poletti V., Raman S. V., Tukey M. H., Westney G. E., Baughman R. P. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2020. – № 201(8). – P. e26-e51. doi: 0.1164/rccm.202002-0251ST.
7. Hunninghake G. W., Costabel U., Ando M., Baughman R., Cordier J. F., du Bois R. et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis: American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 1999. – № 16. – P. 149-173.
8. Kim T. K., Kang S. H., Moon H. S., Sung J. K., Jeong H. Y., Eun H. S. Pulmonary sarcoidosis that developed during the treatment of a patient with Crohn disease by using infliximab // Ann. Coloproctol. – 2017. – Vol. 33, № 2. – P. 74-77. doi: 10.3393/ac.2017.33.2.74.
9. Koutsokera A., Papaioannou A. I., Malli F., Kiropoulos T. S., Katsabeki A., Kerenidi T., Gourgoulanis K. I., Daniil Z. D. Systemic oxidative stress in patients with pulmonary sarcoidosis // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 22, № 6. – P. 603-607. Epub 2009 Sep 9.
10. Myoren T., Kobayashi S., Oda S., Nanno T., Ishiguchi H., Murakami W., Okuda S., Okada M., Takemura G., Suga K., Matsuzaki M., Yano M. An oxidative stress biomarker, urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, predicts cardiovascular-related death after steroid therapy for patients with active cardiac sarcoidosis // Int. J. Cardiol. – 2016. – № 212. – P. 206-213. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.003.
1. Kostina Z.I., Afanasiev I.V., Grigorieva V.I. *Sarkoidoz legkikh*. [Pulmonary sarcoidosis]. Leningrad, Meditsina Publ., 1975, 186 p.
2. Raznatovskaya E.N. Integral indices of endogenous intoxication in patients with drug resistant pulmonary tuberculosis. *Aktualni Pitannya Farmatsevtichnoy I Medichnoy Nauki Ta Praktiki*, 2012, vol. 9, no. 2, pp. 119-120.
3. *Sarkaidoz*. [Sarcoidosis]. A.G. Khomenko, O. Shvayger, eds., Moscow, Meditsina Publ., 1982, 296 p.
4. Tyumentseva Z.G., Tereshina L.S. A clinical case of successful treatment of sarcoidosis of the intrathoracic lymph nodes with alpha-tocopherol as monotherapy in out-patient settings. *Zdravookhraneniye Dalnego Vostoka*, 2008, vol. 4, no. 36, pp. 84-86. (In Russ.)
5. Atan D., İkinçioğulları A., Köseoğlu S. et al. New predictive parameters of Bell's palsy: neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio. *Balkan. Med. J.*, 2015, vol. 32, no. 2, pp. 167-170.
6. Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K.C., Bonham C.A., Morgenthau A.S., Patterson K.C., Abston E., Bernstein R.C., Blankstein R., Chen E.S., Culver D.A., Drake W., Drent M., Gerke A.K., Ghobrial M., Govender P., Hamzeh N., James W.E., Judson M.A., Kellermeyer L., Knight S., Koth L.L., Poletti V., Raman S.V., Tukey M.H., Westney G.E., Baughman R.P. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, no. 201 (8), pp. e26-e51. doi: 0.1164/rccm.202002-0251ST.
7. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M., Baughman R., Cordier J.F., du Bois R. et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis: American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 1999, no. 16, pp. 149-173.
8. Kim T.K., Kang S.H., Moon H.S., Sung J.K., Jeong H.Y., Eun H.S. Pulmonary sarcoidosis that developed during the treatment of a patient with Crohn disease by using infliximab. *Ann. Coloproctol.*, 2017, vol. 33, no. 2, pp. 74-77. doi: 10.3393/ac.2017.33.2.74.
9. Koutsokera A., Papaioannou A.I., Malli F., Kiropoulos T.S., Katsabeki A., Kerenidi T., Gourgoulanis K.I., Daniil Z.D. Systemic oxidative stress in patients with pulmonary sarcoidosis. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2009, vol. 22, no. 6, pp. 603-607. Epub 2009 Sep 9.
10. Myoren T., Kobayashi S., Oda S., Nanno T., Ishiguchi H., Murakami W., Okuda S., Okada M., Takemura G., Suga K., Matsuzaki M., Yano M. An oxidative stress biomarker, urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, predicts cardiovascular-related death after steroid therapy for patients with active cardiac sarcoidosis. *Int. J. Cardiol.*, 2016, no. 212, pp. 206-213. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.003.

11. Pande A., Culver D. A. Knowing when to use steroids, immunosuppressants or biologics for the treatment of sarcoidosis // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2020. – Vol. 14, № 3. – P. 285-298. doi: 10.1080/17476348.2020.1707672.
12. Psathakis K., Papatheodorou G., Plataki M., Panagou P., Loukides S., Siafakas N. M., Bouros D. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in the expired breath condensate of patients with pulmonary sarcoidosis // *Chest.* – 2004. – Vol. 125, № 3. – P. 1005-1011.
13. Rothkrantz-Kos S., Drent M., Vuil H., De Boer M., Bast A., Wouters E. F., Roos D., van Diejen-Visser M. P. Decreased redox state in red blood cells from patients with sarcoidosis // *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2002. – Vol. 19, № 2. – P. 114-120.
11. Pande A., Culver D.A. Knowing when to use steroids, immunosuppressants or biologics for the treatment of sarcoidosis. *Expert. Rev. Respir. Med.*, 2020, vol. 14, no. 3, pp. 285-298. doi: 10.1080/17476348.2020.1707672.
12. Psathakis K., Papatheodorou G., Plataki M., Panagou P., Loukides S., Siafakas N.M., Bouros D. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in the expired breath condensate of patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest*, 2004, vol. 125, no. 3, pp. 1005-1011.
13. Rothkrantz-Kos S., Drent M., Vuil H., De Boer M., Bast A., Wouters E.F., Roos D., van Diejen-Visser M.P. Decreased redox state in red blood cells from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2002, vol. 19, no. 2, pp. 114-120.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУЗ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

**Визель Александр Андреевич**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.  
E-mail: lordara@inbox.ru

**Визель Ирина Юрьевна**  
доктор медицинских наук,  
доцент кафедры фтизиопульмонологии.  
E-mail: tatpulmo@mail.ru

**Шакирова Гульназ Ринатовна**  
кандидат медицинских наук,  
ассистент кафедры фтизиопульмонологии.  
E-mail: adeleashakirova02@mail.ru

**Даниэль А. Калвер**  
директор программ по интерстициальным заболеваниям  
и саркоидозу клиники Кливленда. Отделение легочной  
медицины Института дыхания, Отделение воспаления и  
иммунитета. Исследовательский институт им. Лернера.  
Президент WASOG. Кливленд, Огайо, США. Cleveland  
Clinic Main Campus. Mail Code A90 9500 Euclid Avenue  
Cleveland, OH 44195.  
E-mail: CULVERD@ccf.org

**Бакунина Елизавета Александровна**  
Фонд помощи хосписам «Вера»,  
врач.  
121099, Москва, 2-й Николощеповский пер., д. 4.  
E-mail: elizaveta.bakunina@gmail.com

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kazan State Medical University,  
49, Butlerova St.,  
Kazan, 420012.

**Aleksandr A. Vizel**  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Phthisiopulmonology Department.  
Email: lordara@inbox.ru

**Irina Yu. Vizel**  
Doctor of Medical Sciences,  
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department.  
Email: tatpulmo@mail.ru

**Gulnaz R. Shakirova**  
Candidate of Medical Sciences,  
Assistant of Phthisiopulmonology Department.  
Email: adeleashakirova02@mail.ru

**Daniel A. Culver**  
Director of interstitial Diseases and Sarcoidosis Program  
of Cleveland Clinic. Department of Pulmonary Medicine,  
Respiratory Institute,  
Inflammation and Immunity Department, Lerner Research  
Institute. WASOG President. Cleveland, Ohio, USA.  
Cleveland Clinic Main Campus.  
Mail Code A90 9500 Euclid Avenue Cleveland, OH 44195.  
Email: CULVERD@ccf.org

**Elizaveta A. Bakunina**  
The Hospice Charity Fund «Vera»,  
Physician,  
4, 2nd Nikolschepovskiy Lane, Moscow, 121099.  
Email: elizaveta.bakunina@gmail.com

Поступила 27.03.2020

Submitted as of 27.03.2020