

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИВАНОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РУБЦОВА Ольга Алексеевна

ОСОБЕННОСТИ КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА
И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ
У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

14.01.22 – Ревматология, медицинские науки

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Мясоедова Светлана Евгеньевна

Иваново – 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ		5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.		14
1.1. Значение исследования композиционного состава тела у пациенток с ревматоидным артритом.		14
1.2. Саркопения у пациентов с ревматоидным артритом.		16
1.3. Ревматоидная кахексия.		20
1.4. Распространенность ревматоидного артрита, особенности остеопороза и риск падений у больных.		21
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.		38
2.1. Клиническая характеристика наблюдаемых больных.		38
2.2. Дизайн исследования.		41
2.3. Методы исследования.		42
2.3.1. Клинические методы исследования.		42
2.3.2. Определение вероятности остеопоротических переломов.		45
2.3.3. Лабораторные методы исследования.		45
2.3.4. Инструментальные методы исследования.		46
2.3.5. Специальные методы исследования.		47
Определение повышенного риска падений.		47
Алгоритм выявления саркопении.		48
2.2.6. Методы оценки качества жизни.		50
2.2.7. Статистические методы.		51
Глава 3. КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ		52
3.1. Композиционный состав тела и жировая масса у пациенток с ревматоидным артритом и у женщин без ревматоидного артрита.		52

3.2.	Композиционный состав тела и мышечная (тощая) масса у больных ревматоидным артритом и у женщин без ревматоидного артрита.	55
3.3.	Ревматоидная кахексия.	56
3.4.	Изменения минеральной плотности костной ткани у пациенток с ревматоидным артритом, факторы риска развития остеопороза, переломов и падений.	57
3.5.	Фенотипы композиционного состава тела у женщин с ревматоидным артритом.	65
Глава 4.	ДИАГНОСТИКА И ПРЕДИКТОРЫ САРКОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.	70
4.1.	Диагностика саркопении у больных ревматоидным артритом.	70
4.2.	Характеристика пациенток с ревматоидным артритом и саркопенией.	72
4.3.	Предикторы саркопении у пациенток с ревматоидным артритом.	74
Глава 5.	ФАКТОРЫ РИСКА ПАДЕНИЙ У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА.	75
5.1.	Факторы риска падений у пациенток с ревматоидным артритом.	75
5.2.	Особенности факторов риска падений в зависимости от возраста больных ревматоидным артритом.	77
Глава 6.	ДИНАМИКА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ И КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА У ПАЦИЕНТОК С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ АНТИОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ЧЕРЕЗ ОДИН И ТРИ ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ.	79

6.1. Динамика минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела у пациенток с ревматоидным артритом через один год наблюдения. . .	79
6.2. Динамика минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела у пациенток с ревматоидным артритом на фоне терапии с включением антиостеопоротических препаратов через три года наблюдения.	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	87
ВЫВОДЫ.	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	100

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [22]. Для больных РА характерны костно-мышечные потери, обусловленные повышенной концентрацией медиаторов воспаления, пониженной физической активностью, иммобилизацией, вызванной болью и разрушением суставов, а также сопутствующими гормональными и метаболическими нарушениями. В результате происходит снижение мышечной, костной массы и увеличение объема жировой ткани. По данным литературы, частота ожирения при РА составляет от 4,4 [151] до 39,8% [235], в среднем – 23,8% [79]. Содержание жировой массы у пациентов с РА ниже, чем у лиц без РА [90]. Ожирение при РА сочетается с другими изменениями композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани (МПКТ). С возрастом и на фоне хронических воспалительных заболеваний наблюдается изменение композиционного состава тела с развитием определенных фенотипов: от остео-, саркопении и/или ожирения к остеопеническому ожирению, остеопенической саркопении и остеосаркопеническому ожирению [148]. Остеосаркопеническое ожирение является наиболее тяжелым состоянием, обусловленным возрастом или наличием заболеваний, ухудшающих состояние костной, мышечной или жировой ткани, и наиболее неблагоприятное в плане развития функциональных нарушений, коморбидности и риска летального исхода. Термин «саркопеническое ожирение» сходно с понятием «ревматоидная кахексия» (РК). РК – состояние, связанное с тяжелой потерей веса, жировой и мышечной массы, повышенным катаболизмом белков вследствие влияния основного заболевания [206]. РК и саркопении – перекрестные синдромы, в основе которых лежит снижение мышечной массы. Саркопении – прогрессирующее и генерализованное нарушение скелетной мускулатуры, которое ассоциируется с

повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, инвалидность и летальный исход [236]. По данным зарубежных авторов, частота саркопении у больных РА колеблется в широких пределах (от 13 до 43,3%) и зависит от возраста, пола пациентов, тяжести основного заболевания и наличия у них сопутствующей патологии [214, 235, 263]. Европейской рабочей группой по изучению саркопении у лиц пожилого возраста предложен алгоритм выявления этой патологии, включающий определение мышечной силы, мышечной массы и мышечной функции.

Снижение мышечной массы тесно связано с уменьшением МПКТ [175] и развитием остеопороза (ОП). ОП – заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности костной ткани и повышение риска переломов, которые резко ухудшают качество жизни пациентов и увеличивают летальность. Развитию ОП при РА способствуют хроническое воспаление, снижение физической активности больных и применение в лечении глюкокортикостероидов (ГК). Эти факторы наслаиваются на гормональные нарушения в периоде постменопаузы у женщин и ускоряют развитие постменопаузального ОП. РА является самостоятельным фактором риска (ФР) развития ОП и переломов, частота которых при данном заболевании в 1,5–2 раза выше, чем в популяции [9, 41].

Степень разработанности темы

В литературе по РА вопрос о фенотипах композиционного состава тела мало изучен. Имеются единичные работы, посвященные саркопеническому ожирению [91]. Появляются публикации, посвященные проблеме РК, однако консенсус по данному вопросу не достигнут, что приводит к разобщенности сведений по этой патологии: широкий разброс частоты РК (от 1 до 53,9%), отсутствие единых диагностических подходов. В большинстве исследований РК в качестве диагностических критериев фигурирует снижение индекса нежировой массы в сочетании с увеличением индекса жировой массы (ИЖМ) [217]. Российские исследования по этому вопросу отсутствуют.

В доступной отечественной литературе не найдены работы, посвященные проблеме саркопении при РА. Требуют дальнейшего изучения предикторы саркопении при РА, не апробированы методы немедикаментозной коррекции мышечных нарушений.

Исследователями установлены ФР развития ОП и переломов при РА. Однако мало изучены особенности ФР в зависимости от возраста. Практически отсутствуют работы по выяснению взаимосвязей между композиционным составом тела и МПКТ у пациентов с РА. Важную роль в возникновении переломов играют падения, которые рассматриваются в качестве независимого предиктора переломов [33]. В современной литературе мало изучены особенности ФР падений у пациентов РА, их зависимость от композиционного состава тела и возможности коррекции.

Цель научного исследования – установить у женщин, больных ревматоидным артритом, особенности композиционного состава тела, сопоставить их с изменениями минеральной плотности костной ткани и оценить влияние на риск переломов и падений.

Задачи научного исследования

1. Выявить изменения композиционного состава пациенток с ревматоидным артритом по сравнению с контрольной группой женщин, не страдающих ревматоидным артритом, установить связь данных изменений с возрастом больных, стадией и параметрами основного заболевания.
2. Определить частоту ревматоидной кахексии и ее особенности в исследуемой группе.
3. Установить характер изменений минеральной плотности костной ткани, определить наличие риска переломов и падений у женщин с ревматоидным

артритом и выявить взаимосвязи этих показателей с параметрами композиционного состава тела.

4. Установить частоту и предикторы саркопении у женщин с ревматоидным артритом и определить фенотипы композиционного состава тела.
5. Оценить эффективность комплексного подхода ревматолога в ведении пациенток с ревматоидным артритом, имеющих факторы риска развития остеопороза, переломов и падений.

Научная новизна исследования

Установлены особенности композиционного состава тела у пациенток с ревматоидным артритом, отличающие их от женщин без РА.

Доказано разнонаправленное влияние ожирения I–II степени у пациенток с ревматоидным артритом, которое, с одной стороны, ассоциируется с повышением минеральной плотности костной ткани и тощей (мышечной массы), снижением количества и риска переломов, с другой – увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Установлено влияние на содержание тощей (мышечной) массы у женщин параметров ревматоидного артрита (рентгенологическая стадия, число эрозий по Шарпу, прием кортикостероидов более трех месяцев) наряду с конституционными показателями (объем талии, бедер), скоростью клубочковой фильтрации, минеральной плотности костной ткани.

Определены частота, предикторы и характерные признаки ревматоидной кахексии у пациенток с ревматоидным артритом.

У женщин с ревматоидным артритом доказана сопряженность низкой мышечной массы, соответствующей критериям саркопении с остеопорозом/osteопенией.

Впервые определена структура фенотипов композиционного состава тела у пациенток с ревматоидным артритом.

Установлена частота и предикторы саркопении при ревматоидном артрите.

Доказана сопряженность повышенного риска падений с наличием ревматоидной кахексии и снижением минеральной плотности костной ткани.

Теоретическая и практическая значимость

Выявлены особенности композиционного состава тела у больных ревматоидным артритом, которые необходимо учитывать при контроле лечения и оценке эффективности реабилитационных мероприятий.

Показана необходимость определения композиционного состава тела с оценкой его фенотипов у пациенток с ревматоидным артритом и снижением минеральной плотности костной ткани в связи с высоким риском развития саркопении и ревматоидной кахексии.

Дополнен алгоритм диагностики достоверной саркопении: определение индекса тощей массы по данным денситометрии целесообразно проводить у пациенток с вероятной саркопенией при наличии предикторов (масса тела менее 70 кг и прием глюкокортикоидов более трех месяцев).

Показана необходимость выделения женщин с ревматоидным артритом, имеющих низкую минеральную плотность костной ткани и ревматоидную кахексию, в группу более высокого риска падений для более тщательной диагностики и тактики реабилитационных мероприятий.

Показана целесообразность включения в тактику ведения пациенток с ревматоидным артритом у ревматолога лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на коррекцию минеральной плотности костной ткани, снижение риска переломов и падений с учетом особенностей композиционного состава тела, его фенотипов, наличия саркопении и ревматоидной кахексии.

Методология и методы исследования

При написании работы проводилось определение композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани методом рентгеновской денситометрии, выполнялась диагностика саркопении по критериям Европейской рабочей группы по саркопении у лиц пожилого возраста [236], РК [217,258]. Это позволило выявить фенотипы композиционного состава тела, определить частоту и выделить предикторы развития саркопении и РК, установить сопряженность этих состояний с остеопорозом, связи с риском падений и предпринять меры по коррекции этих состояний.

Положения, выносимые на защиту

1. Для пациенток с ревматоидным артритом в отличие от женщин без ревматоидного артрита характерны: более низкий индекс массы тела за счет большей распространенности лиц с нормальным весом при отсутствии различий в частоте избыточной массы или ожирения 1–2 степени; относительно высокая частота метаболически нездорового фенотипа ожирения; снижение индекса жировой массы во всех отделах тела и тощей массы преимущественно в области верхних конечностей и туловища.
2. Ожирение I–II степени имеет протективное значение в отношении остеопороза, переломов и саркопении, но увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.
3. Ревматоидная кахексия встречается у пациенток с ревматоидным артритом в 6,06% случаев, независимо связана с индексом массы тела менее 25 кг/м² и характерна для женщин старше 60 лет с ранней менопаузой, снижением минеральной плотности костной ткани, длительным течением ревматоидного артрита с умеренной активностью.
4. Снижение минеральной плотности костной ткани сопряжено с уменьшением мышечной массы и большей частотой саркопении.

5. В структуре фенотипов композиционного состава тела у женщин с ревматоидным артритом преобладает остеопеническое ожирение и сочетанные формы саркопении (osteопеническая саркопения, саркопеническое ожирение, остеосаркопеническое ожирение), реже встречаются ожирение, остеопения/остеопороз и саркопения как изолированные состояния.
6. Вероятная саркопения встречается у 90,9% женщин с ревматоидным артритом, достоверная – у 22,2% и тяжелая – у 5,1%. Снижение индекса тощей массы до критериев саркопении наблюдается в два раза чаще, чем в группе сравнения. Предикторами достоверной саркопении являются вес менее 70 кг и прием глюкокортикоидов более трех месяцев.
7. 64% пациенток с ревматоидным артритом имеют повышенный риск падений и множественные факторы риска падений. Наличие ревматоидной кахексии и снижение минеральной плотности костной ткани увеличивает риск падений.
8. Лечебно-реабилитационные мероприятия у женщин, больных ревматоидным артритом, включающие контроль активности, назначение антиостеопоротической терапии в комплексе с лечебной физкультурой и физиотерапией, повышают функциональные способности пациенток, стабилизируют минеральную плотность костной ткани, мышечную массу и эффективны в условиях систематического наблюдения у ревматолога.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и костно-мышечным заболеваниям (Флоренция, 2017), VII Съезде ревматологов России (Москва, 2017), конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2016, 2018, 2019), 4-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской реабилитации» (санаторий

«Решма», 2016), VI съезде ревматологов России (Москва, 2013), V Российском конгрессе по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (Москва, 2013), Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы оказания помощи больным с повреждениями и заболеваниями суставов» (Иваново, 2018), II межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской реабилитации больных» (Иваново, 2014), научно-практических конференциях молодых ученых с международным участием ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, проводимых в рамках «Недели науки» (Иваново, 2011, 2013). Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России (Иваново, 2014, 2015), Межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» ФГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России (Иваново, 2016).

Внедрение результатов в практику

Результаты, полученные в ходе исследования, внедрены в практику работы городского ревматологического центра ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Иваново и в процесс преподавания ревматологии по теме «Ревматоидный артрит» для врачей-терапевтов и ревматологов на циклах повышения квалификации, а также ординаторов, обучающихся по специальностям «Терапия» и «Ревматология», на кафедре терапии и эндокринологии института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 19 печатных работ, в том числе 5 – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, четырех собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 2 рисунками. Список литературы включает 267 источников, в том числе 53 отечественных и 214 иностранных.

Личное участие автора

Автором проанализирована литература, посвященная исследуемому заболеванию. Определены совместно с научным руководителем цели и задачи исследования, выбраны способы для их достижения. Автором самостоятельно обследованы 112 пациенток, обратившихся в городской ревматологический центр г. Иваново, 48 – в динамике через один год и 99 – через три года. Больные наблюдались каждые три месяца с назначением и коррекцией противовоспалительной терапии и реабилитационных мероприятий. Заполнена электронная база данных. Автором проведена статическая обработка полученных данных при помощи программ Statistica 6.0 и SPSS. Произведен анализ полученных результатов, которые опубликованы и сопоставлены с результатами других научных исследований. Сделаны выводы и даны практические рекомендации, которые могут быть внедрены в медицинскую практику.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Значение исследования композиционного состава тела у пациенток с ревматоидным артритом

Изучение состава тела человека приобретает все большее значение в практической медицине и спорте, в частности используется в диетологии при лечении ожирения, в реаниматологии и интенсивной терапии – для мониторинга и планирования инфузионной терапии, в терапевтической практике – для подбора лекарственных препаратов и оценки риска развития метаболического синдрома, в кардиологии и хирургии – для определения степени гидратации. Большое значение имеет изучение состава тела для профилактики, диагностики и оценки эффективности лечения ОП.

Ревматоидный артрит – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [23]. Хронический воспалительный процесс способствует снижению костной, мышечной массы и повышению жировой [63, 90, 116, 240, 257, 267].

Композиционный состав тела при РА является одним из факторов, которые потенциально могут быть изменены [156]. Это способствует снижению инвалидизации и улучшению качества жизни пациентов. По данным исследователей из Нового Орлеана, повышение инвалидизации пациентов связано с увеличением у них жировой и снижением мышечной массы (в основном массы рук и ног). Авторы признают, что на функциональную способность больных с РА оказывают влияние пол, выраженность болевого синдрома, количество припухших и болезненных суставов, наличие их деформации и деструкции, депрессивные расстройства. Особенно выделяют такой фактор, как количество жировой и мышечной массы. Предлагается несколько теорий того, почему увеличение жировой массы, особенно в руках и ногах, должно снижать функциональную способность. По

одной из них, увеличение жировой массы может ограничивать объем движений в суставах рук и ног, в соответствии с другой – жировая масса может биохимически мешать мышечной функции. Но наиболее вероятно, что жир, проникая в мышцы при РА, снижает качество мышечной массы. В ряде других исследований также было доказано, что ухудшение функциональных возможностей тесно связано с увеличением жировой массы [54, 144]. Следовательно, мероприятия по улучшению физической активности должны быть направлены на сокращение жировой и увеличение мышечной массы [65, 242].

Существует и противоположное мнение. Так, в работе А. С. Elkan et al. (2011) физическая активность не связывается с композиционным составом тела, однако приводятся корреляции с дислипидемией, резистентностью к инсулину и потреблением насыщенных жирных кислот [178].

Все больше авторов утверждают, что повышение жировой массы (ожирение) способствует развитию РА [78]. В частности, у пациентов, страдающих ожирением выше показатели активности РА, они реже, чем лица с нормальным весом, достигают ремиссии [267], такие как уровень С-реактивного белка (СРБ) и (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [251], большее число болезненных суставов (при оценке 28 суставов), выше показатели боли, ниже функциональная активность [149]. Жировая ткань является активным органом, играющим роль не только в обмене веществ, но и в иммунных и воспалительных процессах, высвобождая несколько провоспалительных медиаторов. Также доказано, что при уменьшении экспрессии интерлейкина-6 снижается содержание жировой массы [76].

Частота ожирения при РА, по данным литературы, колеблется в широких пределах. Ожирение по индексу массы тела (ИМТ) было выявлено у 20%, по ОТ – у 32%, и результатам остеоденситометрии – у 44% женщин с РА и у 41, 36 и 80% мужчин с РА соответственно [238]. По другим данным, в 4,4% [151], 18,2% [128], 21,4–23,8% [79], 31,7% [266], 39,8% случаев [235].

I. L. Engvall et al. (2011) отмечают, что пациенты с РА, получавшие низкие дозы преднизолона, имели значительно более высокое содержание жировой массы, чем лица, не принимавшие ГК [258]. Также подчеркивает, что этот эффект

зависел от активности воспалительного процесса [134]. При этом не было найдено никакой связи между лечением ГК и содержанием мышечной или костной массы. Таким образом, влияние преднизолона на состав тела и кости может отличаться при РА [258]. Кумулятивная доза преднизолона, высокая активность РА, выявленная по уровню СРБ, серопозитивность, установленная по ревматоидному фактору (РФ), способствуют накоплению висцеральной и подкожной жировой массы [59].

Известны работы, в которых доказано, что содержание жировой массы у пациентов с РА ниже, чем у лиц без РА [90]. Также существует мнение, что жировая ткань препятствует разрушению кости при РА [256].

1.2. Саркопения у пациентов с ревматоидным артритом

В основе РА лежит хроническое воспаление, связанное с повышением уровня медиаторов воспаления, низкой физической активностью, иммобилизацией, а также сопутствующими гормональными и метаболическими нарушениями. Это приводит к внесуставным осложнениям и потере мышечной массы [167]. Одним из таких заболеваний является саркопения. Саркопения – патологическое состояние, которое проявляется постоянно прогрессирующей потерей мышечной массы, мышечной силы с последующим снижением физической активности и качества жизни человека (EWGSOP, 2009). Часто снижение мышечной массы сопровождается увеличением жировой. Это может влиять на возникновение и течение сопутствующей патологии, способствуя ее прогрессированию и ухудшая общее состояние пациента [2].

По данным современной литературы, частота саркопении у больных РА варьирует в широких пределах – 13–43,3%. У мужчин уменьшение мышечной массы выражено сильнее, чем у женщин, что связано с более значительным снижением уровня гормона роста и тестостерона.

Саркопения наиболее часто связана с повышением возраста пациентов (первичная), также она зависит от питания, физической активности, приема лекарственных препаратов и сопутствующих заболеваний (вторичная) [45, 246].

Патогенез саркопии до конца не ясен, поэтому идет активное его изучение. Считается, что на мышечную массу оказывают влияние гены, питание, физическая нагрузка, наличие воспаления и эндокринные факторы (витамин D, гормон роста и андрогены).

Мышечная ткань вырабатывает биологически активные вещества, гормоны и ряд анти- и провоспалительных цитокинов [120]. Одним из цитокинов является миостатин, роль которого широко изучается и освещена в современной литературе. Предполагается, что миостатин способен ингибировать рост мышц [191].

Для определения наличия снижения мышечной массы R. Baumgartner (1998) предложил использовать ИТМ, при расчете которого учитывается суммарная тощая масса верхних и нижних конечностей (кг)/рост (m^2).

На Европейском консенсусе по саркопии 2010 г. принято решение, что при определении саркопии нужно учитывать наличие снижения мышечной массы, мышечной силы и функциональную активность пациентов. В результате выделяют следующие стадии саркопии:

- первая (прекахексия) – снижение мышечной массы;
- вторая – снижение мышечной массы и мышечной силы или функциональных возможностей;
- третья (тяжелая форма) – снижение всех трех параметров.

С учетом этих трех параметров в 2018 г. Европейский консенсус разработал алгоритм выявления саркопии и определения ее степени тяжести.

С помощью денситометрии можно измерять массу костной, мышечной и жировой ткани и на основании полученных показателей выделять фенотипы саркопии: саркопическое ожирение, остеопеническая саркопения, остеосаркопическое ожирение. Самым тяжелым является остеосаркопическое ожире-

ние. Наличие данных фенотипов усугубляет течение основного заболевания и приводит к неблагоприятным исходам.

Современная медицинская литература постоянно пополняется публикациями, посвященными ФР развития саркопении при РА.

Так, одним из ФР формирования саркопении у пациентов с РА является возраст. A. Ngeuleu et al. (2017) при обследовании 123 пациентов выявили связь наличия саркопении с возрастом пациентов (41–50 лет) [233].

Вторым значимым фактором является пол больных. Мужчины страдают саркопенией чаще, чем женщины [105], из-за нарушения выработки тестостерона. По результатам ряда рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в ходе шестимесячной заместительной терапии тестостероном у пожилых мужчин отмечено увеличение общей массы тела, массы тела (туловища), а также силы рук и ног.

В большинстве исследований доказана связь низкой физической активности и наличия саркопении [97, 168]. При этом физическая активность может выступать защитным фактором у больных саркопенией [86, 90, 94].

На формирование саркопении оказывает влияние питание с преобладанием белковой пищи [106, 230]. По скорости абсорбции белки могут быть классифицированы на «быстрые» или «медленные» в зависимости от структуры и свойств матрицы. Известно, что «быстрые» пищеварительные белки стимулируют синтез мышечных белков и способствуют улучшению мышечной функции [87]. S. Marcora et al. (2005) обследовали 40 пациентов с РА, которые в течение 12 недель получали смесь белков гидрокси- β -метилбутирата, глутамина и аргинина, что способствовало увеличению мышечной массы (~0,4 кг), а также повышению физической активности и мышечной силы [179].

Отмечена взаимосвязь активности РА и саркопении. Так, ряд исследователей указывают на повышение уровня СРБ у пациентов с саркопенией [157, 230]. Однако в литературе имеются разногласия по поводу зависимости наличия саркопении от активности РА по индексу DAS28. К примеру, H. H. Dao et al. (2011)

подтверждают наличие этой взаимосвязи [102], другие авторы ее опровергают [235, 230].

Низкая МПКТ тесно связана с развитием саркопении у больных РА [175]. Кроме того, в некоторых исследованиях было показано, что мышечная сила и функция коррелируют с МПКТ и риском переломов. Мышцы выделяют миостатин. Он участвует в образовании остеокластов и разрушении кости при РА. Ингибирование передачи сигналов миостатина способствует увеличению костной и мышечной массы [163], поэтому если у пациента отмечено снижение МПКТ, его нужно проверить на наличие саркопении.

В работе A. Ngeuleu et al. (2017) у большинства пациентов с саркопенией выявлен нормальный индекс массы тела (ИМТ). При множественном регрессионном анализе установлена положительная связь саркопении с нормальным ИМТ [235]. По данным S. C. Doğan, S. Hizmetli, E. Nayta (2015), саркопения чаще встречалась у больных РА с нормальным или повышенным ИМТ, соответствующим ожирению [230]. G. Biolo, T. Cederholm, M. Muscaritoli (2014) считают, что саркопения не зависит от ИМТ. У некоторых пациентов с саркопенией воспаление вызывает анорексию и потерю жира. В других случаях, несмотря на активизацию системного воспаления, у больных сохраняется аппетит, что приводит к саркопении при нормальном или повышенном ИМТ [75].

По данным A. Ngeuleu et al. (2017), саркопения связана с эрозией костей и окружностью талии [233].

Одним из методов профилактики развития саркопении и ее лечения является снижение активности РА [167]. Доказано, что применение базисной противовоспалительной терапии и биологических препаратов способствует снижению риска формирования саркопении [55, 167]. A. Tournadre (2019) в своей работе утверждает, что использование в терапии больных РА биологических препаратов, в частности тоцилизумаба, способствует блокированию интерлейкина-6, это снижает риск развития саркопении при РА [91].

Доказано, что физические упражнения применимы для профилактики и лечения саркопении [96, 257]. Нужно уделять особое внимание аэробным упражнениям и упражнениям с нагрузкой [167].

Также необходимо уделять особое внимание питанию пациентов. Им рекомендуется повышенное потребление белковой пищи – до 25–30 г за один прием [35] или 1,0–1,2 г/кг/сут. Прием витамина D в дозе 800 МЕ/сут под наблюдением врача и при контроле уровня в крови благоприятно влияет на костно-мышечную массу и улучшает физическую функцию [250].

Таким образом, саркопения встречается у больных РА чаще, чем в популяции, что необходимо учитывать при работе с ними, своевременно направлять их на обследование, проводить профилактику, держать под контролем активность РА. Следует также разъяснять пациентам необходимость ежедневного выполнения физических упражнений и контроля потребляемой пищи.

1.3. Ревматоидная кахексия

РА приводит к развитию еще одного состояния – ревматоидной кахексии (РК). Это состояние, связанное с тяжелой потерей веса, жировой и мышечной массы, повышенным катаболизмом белков вследствие влияния основного заболевания [206]. Имеется ряд публикаций, посвященных РК. Однако консенсуса по этому заболеванию не найдено, что приводит к разобщенности данных: широкий разброс частоты РК (от 1–53,9%), отсутствие диагностических критериев. В большинстве исследований использованы только показатели состава тела. Так, I. L. Engvall et al. (2011) в качестве критерия диагностики РК предложен индекс свободной от жира массы ниже 10-го и ИЖМ выше 25-го перцентиля [258], A. C. Elkan et al. (2009) – индекс свободной от жира массы ниже 25-го и ИЖМ – выше 50-го перцентиля [217].

В медицинском сообществе ведутся дискуссии касательно метода выявления РК: остеоденситометрия, биоимпедансный анализ, антропометрические измерения.

Таким образом, очевидна необходимость стандартизации термина РК, изучения распространенности заболевания, уточнения диагностических критериев.

1.4. Распространенность ревматоидного артрита, особенности остеопороза и риск падений у больных

ОП – заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности костной ткани и повышением риска переломов вследствие уменьшения минеральной массы и плотности кости, изменения качества кости из-за нарушений микроархитектоники, минерализации и скорости ремоделирования костной ткани, накопления микроповреждений [6, 9, 117, 172]. РА занимает первое место среди ревматологических заболеваний, которые увеличивают риск развития ОП и малотравматических переломов [9,143,189].

Распространенность остеопороза при ревматоидном артрите

Частота ОП у лиц с РА с возрастом возрастает, у женщин диагностируется чаще, чем у мужчин [133].

В зарубежных исследованиях у пациентов с РА ОП выявлялся в 1,5–2 раза чаще, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием [62, 155, 158, 200]. J. H. Lee et al. (2016) при обследовании 1322 женщин с РА у 46,8% диагностировали ОП, у 44,0% – остеопению и у 9,1% не имелось отклонений от нормы [250]. По данным другой группы авторов, ОП у пациентов с РА в поясничном отделе позвоночника встречалась в 17,9% случаев [121]. По результатам третьих, ОП у лиц моложе 50 лет встречался в 21,1% случаев, а после 50 лет – в 63,2% [83].

В работах российских ученых подтверждено двух-трехкратное увеличение частоты ОП у больных РА во всех возрастных группах [47]. Однако имеются исследования, в которых распространенность ОП у пациентов с РА в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра составила 10–77% и зависела от длительности, стадии и течения основного заболевания, а также возраста больных [7, 17,

38, 239]. В одной из работ был проведен анализ протоколов остеоденситометрии у лиц с РА в возрасте 20–94 лет: 29% был поставлен диагноз ОП, 15% из них составили лица моложе 50 лет. Чаще всего снижение костной массы отмечено в области предплечья (в 34% случаев), а в позвоночнике и шейке бедра – в 16,0% [9]. Другие ученые установили, что ОП у пациентов РА чаще встречается в зоне Варда – в 36,5% случаев, поражение поясничного отдела позвоночника – в 23,0%, шейка бедра – в 18,2% [3].

Факторы риска развития остеопороза при ревматоидном артрите

Несмотря на то что в современной литературе уделяется большое внимание изучению ФР развития ОП при РА, вклад каждого не определен. ФР ОП условно разделены на две большие группы: связанные с РА и не зависящие от него [34, 183]. К ФР, связанным с РА, относятся хроническое воспаление, снижение функциональной активности больных [158, 193]; активность и длительность РА; серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ); деструкция суставов, прием ГК. ФР развития ОП, не зависящие от РА, включают: возраст старше 65 лет, женский пол, белая (европеоидная) раса, предшествующие переломы при небольшой травме, склонность к падениям, семейный анамнез остеопороза, системный прием ГК более трех месяцев, низкая физическая активность, длительная иммобилизация, гипогонадизм у мужчин и женщин, курение, недостаточное потребление кальция, дефицит витамина D, злоупотребление алкоголем, ИМТ менее 20 кг/м² и/или вес менее 57 кг, снижение клиренса креатинина и/или клубочковой фильтрации, низкая минеральная плотность кости [1]. Если у пациента выявлено несколько факторов, то риск развития ОП у него возрастает [47].

Развитие ОП и деструкция суставов при хроническом воспалительном процессе имеет единые патогенетические механизмы, в основе их лежит цитокинзависимая активация остеокластогенеза, которая повышает разрушение костной ткани [43, 50, 74, 85, 103, 158, 181, 182, 183, 193, 212, 262]. Однако А. Kleyer (2014) в своей работе ставит вопрос: что же первично – воспалительный процесс

или остеопороз? И утверждает, что потеря костной массы начинается задолго до начала воспаления, уже во время аутоиммунной фазы заболевания [166].

Связь потери костной ткани с эрозивным процессом при РА была доказана в ряде работ [136, 159, 227]. Так, в исследовании BeSt при обследовании 342 больных РА подтверждена взаимосвязь между увеличением количества эрозий (по методу Шарпа) и снижением МПКТ [93]. Но у пациентов с ранней стадией РА была показана негативная связь суммарного счета эрозий по Шарпу с риском развития ОП [61, 255]. Это может быть связано с небольшой длительностью РА у пациентов, включенных в исследование.

РА приводит к снижению функциональной активности, качества жизни и способствует инвалидизации пациентов, а ОП усугубляет эти последствия и увеличивает риск развития переломов. Функциональную недостаточность (ФН), которую оценивали с помощью по опросника HAQ, некоторые авторы рассматривают в качестве основного прогностического параметра развития ОП и остеопении у больных РА [121, 123, 188, 198]. В частности, J. C. Thornton et al. (2011) указывают, что после корректировки по возрасту и полу данные опросника HAQ обратно коррелируют с МПКТ в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра [81]. Но в литературе можно найти и совершенно противоположные данные. Так, ряд авторов не обнаружили связи между HAQ и снижением МПКТ в позвоночнике и шейке бедра [64, 189, 241, 255].

J. L. Pathak et al. (2015) в своем исследовании доказывают, что физическая нагрузка замедляет развитие ОП у пациентов с РА. Авторы считают, что цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, и ФНО- α , присутствуют в синовиальной жидкости и сыворотке крови больных РА. Эти компоненты оказывают влияние на связь между остеокластами и остеоцитами, но они не единственные факторы, от которых зависит костеобразование. В повседневной деятельности кости подвергаются различным механическим нагрузкам, которые воздействуют на моделирование костной ткани и архитектуры кости. Остеоциты играют жизненно важную роль в адаптации кости к механическим нагрузкам, так как они переводят механические раздражители в биологические реакции. Остеоциты, чувствуя механические раз-

дражители, производят сигнальные молекулы, которые являются регуляторами формирования остеобластов. При отсутствии механической нагрузки остециты выпускают сигналы, способствующие резорбции кости. Таким образом, физическая активность может иметь большой терапевтический потенциал в профилактике ОП при РА и других воспалительных заболеваниях [184].

В ряде работ были получены корреляции между МПКТ в позвоночнике, шейке бедра и длительностью РА [8, 84, 99, 196, 209, 254, 263]. При этом продолжительность РА является неоднозначным ФР развития ОП. Возможно, это связано тем, что при увеличении длительности РА возрастает средний возраст пациентов, срок приема базисной терапии и ГК, усугубляется функциональный статус больных, что способствует формированию ОП [41]. При этом существуют работы, в которых связь между длительностью РА и снижением МПКТ не обнаружена.

В литературе имеются данные о том, что выявление у пациентов РФ коррелирует с уменьшением МПКТ позвоночника и проксимального отдела бедренной кости [104, 174, 189, 202, 255]. М. С. van der Goes et al. (2013) в своей работе доказывают связь серопозитивного РА и снижения МПКТ в поясничном отделе позвоночника, в шейке бедра такого эффекта не наблюдалось [61]. Однако некоторые авторы не находят связи РФ и низкой МПКТ [122, 188]. Скорее всего, это обусловлено разными подходами к лечению РА и разной длительностью заболевания. Преобладающая часть исследований, в которых не найдено взаимосвязи между показателями минерального обмена и РФ, включала больных с ранним РА.

Существует неоднозначное мнение о взаимосвязи активности РА, выявляемой с помощью индекса DAS28, и развитием ОП [51, 263]. В частности, группа авторов во главе с С. Вок (2011) в своей работе доказала, что на минеральную плотность в поясничном отделе позвоночника оказывает непосредственное влияние активность РА, оцениваемая по DAS28 [90]. Схожие данные получил и van der M. C. Goes (2013), обследовав 236 пациентов с ранним РА [61]. Однако есть авторы, которые не находят связи между индексом DAS28 и развитием вторичного ОП [41, 189, 255].

Метотрексат (МТ) – один из наиболее часто используемых для лечения РА препаратов. Несмотря на широкое применение, данное лекарственное средство имеет ряд побочных эффектов, от которых не предохраняет даже снижение дозы до минимально эффективной [243]. В литературе можно встретить мнение о негативном влиянии МТ на МПКТ. Он ингибирует пролиферацию и метаболическую активность остеобластов при РА [100, 147]. В то же время ряд ученых доказывают, что активная противовоспалительная терапия снижает скорость потери костной массы у пациентов с РА [135, 182, 186, 187, 194].

В лечении РА ГК используются уже более 65 лет. В настоящее время существуют доказательства их эффекта, модифицирующего болезнь, особенно при раннем РА [72]. Среди исследователей не существует единого мнения касательно влияния ГК на развитие ОП при РА [49, 127, 131, 138, 139, 155, 180, 185, 193, 199]. По результатам М. С. van der Goes et al. (2013), использование преднизолона в дозе, не превышающей 10 мг, в сочетании с бифосфонатами у больных с ранним РА не приводит к снижению МПКТ, а способствует ее росту. В основном рост МПКТ наблюдается в течение первого года лечения, на втором году прирост костной массы уменьшается [61]. О положительном влиянии преднизолона в своей работе говорит и W. F. Lems (2013). При использовании ГК в лечении пациентов с ранним РА негативное влияние системного воспаления на кости снижается, в результате чего потеря костной массы в позвоночнике и шейке бедра предотвращается [169]. J. W. Jacobs et al. (2015) при наблюдении за пациентами с ранним РА в течение двух лет пришли к выводу, что при использовании преднизолона в дозе 10 мг в сутки увеличивается болезнь модифицирующий эффект противовоспалительных препаратов. А при адекватном использовании кальция, витамина D и бисфосфонатов, в соответствии с национальными или международными руководствами, стероидный ОП проявляется редко [161].

Существует еще одно мнение, что ГК могут оказывать негативное влияние на МПКТ но оно зависит от продолжительности терапии и суточной дозы [245]. Принимая ГК в низких дозах, можно не только избежать снижения минеральной массы, но и добиться антиостеопоротического влияния благодаря снижению ак-

тивности РА, болевого синдрома (улучшение функциональной активности), прогрессированию рентгеновской стадии (эрозивный процесс). Существует совершенно противоположное мнение: «безопасной» дозы ГК нет. Даже минимальные дозы способствуют увеличению риска переломов, поскольку ГК усиливают резорбцию костной ткани и подавляют костеобразования [41, 201].

Таким образом, до сих пор не выявлены ФР, которые оказывают основное влияние на развитие ОП у больных РА.

Возраст – самый важный ФР формирования ОП, не связанный с РА. Риск развития ОП и малотравматичных переломов возрастает после 65 лет. У женщин на снижение МПКТ особое влияние оказывает менопауза, с ее наступлением костная масса уменьшается на 1–1,5% в год. Значение возраста как ФР развития ОП у пациентов с РА подтверждено в большом количестве исследований [61, 121, 174, 200, 201, 221, 228]. Но существуют работы, в которых данная взаимосвязь не установлена [82].

Женщины страдают ОП чаще мужчин [121, 200, 201, 213, 221, 228]. В единичных работах опровергается влияние пола на изменение МПКТ [58, 82, 107].

Снижение уровня эстрогенов у женщин приводит к менопаузе. Менопауза – еще один ФР развития ОП [174]. Дефицит эстрогенов снижает чувствительность костей к витамину D и повышает их восприимчивость к паратгормону (повышение резорбции кости). В большинстве исследований подтверждается влияние менопаузы на развитие ОП [57, 107, 200, 205].

Однако С. Popescu et al. (2014) указывают, что основными ФР формирования ОП у женщин являются длительность и активность РА, чем объясняется более высокий риск переломов у менструирующих пациенток по сравнению с женщинами в постменопаузальном периоде [267].

При этом на развитие ОП при РА не оказывал влияние возраст наступления менопаузы. Однако хирургическая менопауза в анамнезе способствует формированию ОП в шейке бедра, но обуславливает его формирование в поясничном отделе позвоночника [189].

Еще одним ФР развития ОП при РА является низкий ИМТ [121, 189, 200, 221, 228]. Механизм влияния этого явления до конца не известен. По мнению одних авторов, жировая ткань содержит стероидные гормоны и способна самостоятельно синтезировать эстрогены, что уменьшает выработку факторов роста и провоспалительных цитокинов. Другие утверждают, что избыточная масса тела оказывает механическую нагрузку на кость, способствуя остеобластогенезу. Также жировая масса увеличивает выработку лептина, который в свою очередь блокирует остеокластогенез и усиливает остеобластогенез.

По данным М. Mobini et al. (2012), женщины, имеющие ИМТ ниже 25 кг/м², в 4 раза чаще страдали ОП по сравнению с пациентками имеющими избыточную массу тела [189].

G. Naugeberg et al. (2002) с помощью статистического метода множественной регрессии установили, что ИМТ не оказывает влияния на снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра [82]. Те же результаты были получены и М. Younes et al. (2014) [107].

Курение способствует развитию и прогрессированию многих заболеваний, одним из которых является ОП при РА. На данный момент не выяснены механизмы влияния курения на содержание МПКТ. Существует несколько мнений о том, каким образом никотин влияет на состояние костей: 1) непосредственное прямое токсическое воздействие на деятельность остеобластов/остеокластов; 2) опосредованно через гормональную систему регулирования коры надпочечников; 3) сочетание этих двух факторов. Также известно, что табачный дым способствует уменьшению всасывания кальция и витамина D в кишечнике. Курение может обуславливать начало или усугублять прогрессирование РА, что также оказывает влияние на развитие ОП [95]. О негативном влиянии курения говорят и еще ряд авторов [160, 164]. Однако М. Younes et al. (2014) не получили достоверных данных касательно влияния курения на МПКТ [107].

На формирование ОП оказывает влияние наследственная предрасположенность. Семейный анамнез, осложненный переломами шейки бедра, является

сильным ФР для низкой МПКТ и возникновения остеопоротических переломов [183, 210].

Зачастую первым проявлением ОП является перелом. При наличии в анамнезе переломов, полученных при минимальной травме, увеличивается риск последующих переломов [9, 244].

Дефицит витамина D часто встречается при ОП у пациентов с РА [66, 71, 263, 264, 265]. Однако можно встретить работы, в которых не найдено влияния низкого потребления кальция и витамина D на МПКТ [64].

Факторы риска возникновения переломов у больных ревматоидным артритом

ОП – «немая» болезнь, которая чаще всего протекает бессимптомно. Первым признаком заболевания является перелом. Малотравматичные переломы – это переломы, полученные при падении с высоты собственного роста и ниже, а также выявленные на рентгенограмме компрессионные переломы позвонков. Они стали очень важной проблемой во многих странах мира, поскольку снижают двигательную активность, качество жизни пациентов, повышают инвалидизацию и преждевременную смерть [9].

Самыми тяжелыми являются переломы бедра и проксимального его отдела, в течение первого года смертность вследствие таких переломов достигает 35%. У больных РА переломы шейки бедра возникают в 1,5–2 раза чаще, чем в популяции [30].

Переломы тел позвонков у пациентов с РА, которые у них встречаются в два раза чаще, чем у лиц без РА, также протекают бессимптомно и выявляются при проведении рентгенографии, магнитно-резонансной или компьютерной томографии. У 15% женщин в постменопаузальном периоде, страдающих РА, возникают малотравматичные проломы. У 43% пациенток, заболевших РА в пожилом возрасте, отмечены остеопоротические переломы [9].

На сегодняшний день многие авторы в своих работах пытаются выделить ФР возникновения переломов у больных РА.

Наиболее часто встречающимся ФР развития остеопоротических переломов при РА является прием ГК [46, 119, 130, 131, 170, 205, 218, 222].

Наличие в анамнезе предшествующих малотравматичных переломов также имеет большое значение [152, 170, 205, 218, 220, 222]. Наличие у пациента любого перелома увеличивает риск последующего в 2,2 раза. Необходимо также учитывать количество и локализацию переломов: перелом тел позвонков увеличивает риск последующих переломов в 4 раза. Переломы предплечья часто предшествуют переломам позвонков и шейки бедра. Переломы шейки бедра способствуют возникновению переломов данной локализации [6].

Также немаловажным фактором развития переломов у пациентов с РА является возраст [121, 130, 131, 152, 218, 219, 222, 225]. После 65 лет постепенно уменьшается МПКТ и увеличивается риск развития ОП и переломов. Безусловно, низкие показатели МПКТ являются ФР переломов, как и наличие ОП, так как нарушается плотность кости, ее архитектоника и минерализация. Негативная роль снижения МПКТ в развитии переломов неоднократно подтверждена российскими и зарубежными исследованиями [46, 119, 121, 130, 131, 205, 219].

Нередко в литературе упоминается женский пол как ФР возникновения переломов у больных РА [130, 131, 222]. Женщины теряют костную ткань быстрее и больше, чем мужчины, что связано со снижением гормонального фона и большей продолжительностью жизни. Также у женщины кости имеют меньшие размеры и массу. У женщин наиболее распространены переломы шейки бедра и дистального отдела предплечья, что связано с геометрией данных участков (у женщин шейка бедра длиннее).

Еще одним немаловажным фактором, приводящим к возникновению переломов костей, является ИМТ [46, 121, 170]. При увеличении массы тела увеличивается и масса костной ткани, что снижает риск остеопоротических переломов. Жировая ткань также обуславливает трансформацию надпочечниковых андрогенов в эстрогены, которые способствуют укреплению костей.

Наличие менопаузы играет не последнюю роль в развитии ОП и переломов у пациенток с РА [46, 205]. Женщины в периоде менопаузы значительно быстрее теряют массу костной ткани в сравнении с женщинами с сохраненной менструальной функцией.

По данным российских и зарубежных авторов, нельзя исключать влияние на остеопоротические переломы самого РА. Длительное течение РА не только приводит к локальному и генерализованному снижению плотности кости, но и увеличивает риск переломов [254]. Также переломы костей связаны со снижением функциональной активности больных РА, которая оценивалась с помощью опросника HAQ [158, 261]. J. C. Filho et al. (2014) в своей работе доказывают, что наличие РФ в сыворотке крови повышает риск развития переломов [202]. В некоторых исследованиях показано, что при увеличении функциональной недостаточности возрастает риск переломов у пациентов с РА [205]. Некоторые авторы считают активность при РА одним из значимых ФР переломов, при этом активность может оцениваться по индексу DAS28 [119, 202, 222] и по увеличению уровня СРБ [158, 218].

Риск развития остеопоротических переломов у пациента увеличивается с возрастанием количества факторов, его обуславливающих [204].

По данным российских авторов, основными ФР переломов при РА являются снижение МПКТ и ИМТ, увеличение риска падений. У пациентов с РА риск переломов выше, чем у лиц без РА. Риск падений увеличивается при снижении физической активности больного, немощности, нарушениях зрения, сна, наличии вестибулярных и неврологических расстройств, уменьшении концентрации фолатов в плазме крови (менее 2,9 нМ) [7, 9].

По данным ретроспективных исследований, у больных РА частота падений составила 10–43%, по результатам проспективных – от 35 до 50%. Повторные падения возникали в 2,2–16,4% случаев [45].

При увеличении возраста пациентов растет и частота падений [154, 259]. В возрасте 65 лет риск падений возрастает в 1,9 раза у мужчин и 1,62 раза – у женщин, а в возрасте 75 лет и старше – в 3,95 и 3,54 раза соответственно [45,

153]. Однако не все авторы находят взаимосвязь между возрастом и частотой падений [129, 252].

К. Yamagiwa et al. (2011) отмечают, что частота падений у женщин в 1,35 раз выше, чем у мужчин [153]. Но большая часть исследователей не связывает риск падений с полом пациентов [252].

К. Yamagiwa et al. (2011) установили зависимость длительности РА и частоты падений: наличие в анамнезе одного и более падений отмечено у пациентов с большим продолжительным течением заболевания [153]. Существует и противоположная точка зрения: РА не оказывает влияния на риск падений [252]. Еще одна группа авторов независимыми ФР падений у пациентов с РА считают длительность и тяжесть заболевания [54, 215, 254].

Ряд ученых в своих работах выделяют в качестве ФР падений у больных с РА количество припухших и болезненных суставов нижних конечностей [125, 223, 252].

В своей работе Т. Furuya et al. (2009) [67] доказывают, что увеличение острофазовых показателей (СОЭ) указывает на повышенный риск падений. По данным других исследователей, ни СОЭ, ни уровень СРБ не свидетельствуют о наличии повышенного риска падений у пациентов с РА [126, 150]. Не найдена связь частоты падений с уровнем РФ [66] и продолжительностью утренней скованности [45, 162].

На частоту падений может оказывать влияние активность РА, определяемая по индексу DAS28 [223]. В других работах взаимосвязи между DAS28 и риском падений не получено [67, 150].

Риск падений возрастает в 4,8 раза с увеличением интенсивности болевого синдрома [124], хотя последний способен оказывать влияние на частоту падений, но не является их предиктором [129, 223].

Неоднозначное мнение о влиянии на риск падений функциональной активности пациентов, оцениваемой с помощью опросника HAQ: одни исследователи получили в своих работах положительную корреляцию [253], другие ее не обнаружили [45].

Ряд авторов установили, что избыточный вес, прием ГК в низкой дозировке (5 мг и менее) способствуют повышенному риску падений и переломов [129, 218, 259]. В другом исследовании ассоциации с избыточной массой не выявлено [150].

У пациентов с РА можно часто имеется сопутствующая патология. Способна ли она оказывать влияние на риск падений? И на этот вопрос единого мнения не существует. М. Jamison, G.B. Neuberger, P.A. Miller (2003) [162] доказывают, что наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания увеличивает риск падений в 2,2 раза. Но не все исследователи согласны с этим утверждением [150, 223].

Не установлена также связь между риском падений и применением вспомогательных средств при ходьбе [150].

Повышает риск падений прием некоторых лекарственных препаратов. Так, при назначении кортикостероидов риск падений увеличивается в 1,5 раза, психотропных препаратов – в 2 раза и более [223]. М. Hayashibara et al. (2010) [150] в своей работе указывают, что прием антигипертензивных препаратов повышает риск падений в 9 раз. Однако С. Armstrong et al. (2005) приводят противоположные данные [192].

Недостаток витамина D в крови приводит к увеличению риска падений [190, 260], а его прием в виде фармакологических добавок способствует снижению риска [113].

Особенности остеопороза при ревматоидном артрите

На рентгенограммах первым признаком РА является периартикулярный остеопороз [173, 195]. ОП формируется задолго до образования деструкции суставов. Периартикулярный ОП можно выявить уже через два месяца от начала заболевания. Генерализованный ОП развивается на поздних стадиях РА. Причиной его возникновения является хронический воспалительный процесс и снижение функциональной активности больного. В последние годы генерализованный ОП

при РА считается критерием тяжести системного воспаления, которое лежит в основе заболевания [8, 20, 21, 80].

На ранних стадиях развития РА основную роль в потере костной массы играют РФ и антитела, распознающие цитруллинированные белки, которые рассматриваются как мощные индукторы остеокластов и триггеры потери костной массы [59, 60, 237].

Для лечения РА в 30–35% случаев используются ГК, поэтому пациентам с ГК-индуцированным ОП следует уделять особое внимание. Если у больного с РА в анамнезе отмечены остеопоротические переломы, а в качестве базисных противовоспалительных препаратов назначены ГК, то у таких больных должен быть заподозрен ОП, даже если показатели остеоденситометрии нормальные или соответствуют остеопении. Но не существует единого мнения, при каких значениях МПКТ необходимо начинать лечебные мероприятия у больных с глюкокортикоидным ОП. Учитывая данные Российской ассоциации по остеопорозу, для начала антиостеопоротической терапии Т-критерий должен быть не ниже $-1,5\text{ SD}$, соответствующие нормативы действуют и Великобритании, тогда как в США рекомендуется использовать значение -1 SD [9]. Кроме денситометрии у пациентов, принимающих ГК, используется калькулятор FRAX, который поможет в оценке вероятности переломов и принятии решения относительно назначения антиостеопоротической терапии. Наиболее частыми локализациями переломов у пациентов, принимающих ГК, являются тела позвонков, проксимальный отдел бедра и ребра [4].

Особенности изменения минеральной плотности костной ткани у больных ревматоидным артритом

Измерение МПКТ у пациентов с РА широко используется в клинической практике для диагностики ОП, мониторинга лечения, прогноза и риска переломов. По мере увеличения длительности РА, не зависимо от возраста пациентов, идет снижение МПКТ во всех отделах скелета. [8]. Аналогичные данные о влия-

нии продолжительности РА на снижение МПКТ были получены еще рядом авторов [40, 64, 104]. У пациентов с ранним РА уже через год МПКТ в шейке бедра снижается на 1,4% у мужчин и на 1,5% – у женщин, несмотря на проводимую базисную противовоспалительную терапию заболевания [8, 142].

У женщин с РА генерализованное снижение МПКТ чаще выявляется в костях предплечья и проксимальном отделе бедра, реже – в позвоночнике. Генерализованный ОП чаще встречается у женщин в постменопаузальном периоде. Эти изменения тесно коррелируют с активностью, длительностью и функциональным классом РА [3].

C. Popescu et al. (2015) утверждают, что ИМТ, определяющий ожирение, защищает от снижения МПКТ при производстве адипоцитов эстрогена. Пациенты с ИМТ более 30 кг/м^2 имеют более высокую костную массу всего тела и нижних конечностей, чем у лиц с ИМТ менее 30 кг/м^2 [207].

Wang Y. et al. (2015) показали весьма существенную корреляцию между МПКТ руки и длительностью и активностью заболевания у пациенток с РА [213]. Обратная связь МПКТ и активности РА доказана в многочисленных работах зарубежных авторов [68, 92, 165, 202]. Однако ряд ученых утверждает, что изменения МПКТ при раннем РА не всегда коррелируют с активностью [115] и длительностью заболевания [8].

Особенности лечения остеопороза при ревматоидном артрите

Из немедикаментозных методов больным рекомендуется поддерживать здоровый образ жизни, который включает в себя:

1. Физическую активность:

а) упражнения с передвижением (ходьба, оздоровительный бег, аэробика, гимнастика);

б) силовые нагрузки (поднятие тяжестей, велосипедный спорт, занятия в тренажерном зале, плавание);

в) тренировка равновесия (упражнения с вибрацией тела, выполняемые на виброплатформах, танцы).

Все физические упражнения должны разрабатываться индивидуально, с учетом диагноза, возраста, сопутствующей патологии, состояния пациента.

2. Сбалансированную диету с достаточным потреблением кальция.

3. Отказ от курения и употребления алкоголя [108].

Внимание пожилых людей должно быть обращено на мероприятия, способствующие уменьшению частоты падений:

1. Использование трости и рамы при ходьбе, приспособлений на обувь, уменьшающих скольжение, в случаях очень высокого риска – ношение протекторов бедра.

2. Коррекция зрения.

3. Нормализация сна.

4. По возможности отказ от приема препаратов, вызывающих головокружение или нарушение баланса тела; выявление и лечение неврологических, костно-мышечных заболеваний, болезней, сопровождающихся нарушением чувствительности.

5. Оценка и рациональные изменения бытовых условий [6, 248].

В качестве медикаментозной терапии используются бисфосфонаты, кальцитонин, препараты кальция и витамина D, фториды.

Основой в лечении ОП у больных РА должны стать препараты кальция (минимальная суточная доза – 1500 мг) и витамина D (суточная доза – 800–1000 МЕ) [4, 26, 33, 97, 145, 211]. Многими исследователями установлено, что больные РА потребляют кальция на 29% меньше, чем здоровые люди [27]. Монотерапия только препаратами кальция не приводит к приросту МПКТ, а наоборот, снижает ее. Кроме того такое лечение в большинстве исследований выступает в качестве контроля и не оказывает положительного влияния на костную массу [9]. Прием витамина D необходим как для профилактики, так и для лечения ОП, а также способствует облегчению боли у пациентов с РА [264].

В качестве препаратов первой линии в лечении ОП, в том числе ГК-индуцированного, при РА применяются бифосфонаты [158], которые способны подавлять патологическую резорбцию кости и стимулировать образование костной ткани. К азотсодержащим бифосфонатам относятся: алендронат, ризедронат, ибандронат [44], золендроновая кислота [18, 19, 114]. Эффективность препаратов этой группы была доказана в большом количестве исследований. Бифосфонаты способствуют укреплению МПКТ в позвоночнике и шейке бедра, снижают риск развития периферических переломов и переломов позвоночника. Эффект от терапии оцениваем с помощью остеоденситометрии через год [11].

Известны случаи, когда при лечении бифосфонатами ОП у пациентов с РА не удается добиться желаемого эффекта. Wen L. et al. (2016) в своей работе попытались выяснить причину низкой эффективности антиостеопоротической терапии. Было проведено ретроспективное исследование 103 больных с РА и ОП. Эффекта от лечения бифосфонатами не удалось получить у 66 пациентов. В результате исследования выявлено, что неудача в лечении связана с несоблюдением рекомендаций по приему препаратов, приемом ГК в дозе более 7,5 мг в сутки, длительной иммобилизацией (более трех месяцев), активностью РА, определяемой по индексу DAS28 [226]. J. S. Richards et al. (2012) указывают, что несоблюдение рекомендаций по приему бифосфонатов обусловлено и длительностью РА, и продолжительностью терапии (более 32 месяцев) [56].

По данным Немецкого общества по остопорозу, женщины в постменопаузе, принимающие ГК менее 7,5 мг в сутки в течение трех и более месяцев и имеющие Т-критерий ниже -2,0 по данным остеоденситометрии, должны получать лечение бифосфонатами в сочетании с препаратами кальция и витамина D [207].

Кальцитонин лосося применяется как для профилактики, так и для лечения ОП, в том числе ГК-индуцированного. Кальцитонин снижает уровень кальция и фосфора в крови, этому способствует угнетение активности остеокластов, в результате чего происходит замедление костной резорбции. У пациентов, получающих ГК, не доказана эффективность применения кальцитонина лосося в ка-

честве монотерапии, но он рекомендован для уменьшения болевого синдрома, связанного с компрессионным переломом позвоночника [9].

В профилактике ОП у больных важны ранняя диагностика и лечение РА базисными противовоспалительными препаратами, расширение двигательной активности (занятия лечебной физкультурой, направленной на укрепление мышц, улучшение равновесия и координации [74]), полная отмена ГК или снижение приема до минимально эффективных доз. Также необходимы адекватное поступление кальция и витамина D с пищей, а при их дефиците назначение добавок, содержащих кальций и витамин D; отказ от курения и употребления алкоголя.

РА оказывает разнонаправленное влияние на композиционный состав тела: снижение мышечной и минеральной массы, увеличение жировой. При сочетании этих изменений возникают фенотипы композиционного состава тела: остео- и саркопения, ожирение, остеопеническое и остеосаркопеническое ожирение, остеопеническая саркопения. В литературе вопрос о фенотипах композиционного состава тела при РА мало изучен. Имеются лишь единичные работы, посвященные саркопеническому ожирению [91]. В современных научных источниках разобщены данные, касающиеся РК: широкая вариативность частоты РК (от 1 до 53,9%), отсутствие единых диагностических критериев. Все больше исследователей уделяют внимание проблеме саркопении, однако требуют дальнейшего изучения ее предикторы при РА, не апробированы методы немедикаментозной коррекции мышечных нарушений. В литературе широко изучен ОП при РА, но мало исследованы его особенности в зависимости от возраста. Практически отсутствуют работы по выяснению взаимосвязей между композиционным составом тела и МПКТ у пациентов с РА. Важную роль в возникновении переломов играют падения, которые рассматриваются в качестве независимого предиктора переломов. В современной литературе недостаточно изучены ФР падений у пациентов РА, их зависимость от композиционного состава тела и возможности коррекции.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика наблюдаемых больных

За период с 2012 по 2014 гг. обследовано 112 женщин с РА старше 18 лет (основная группа), наблюдающихся на городском ревматологическом приеме или проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Иваново и в клинике ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Мнздрава России.

Средний возраст пациенток основной группы составил $58,8 \pm 8,83$ года (40–74 года). Преобладали женщины в возрасте от 50 до 70 лет (69,6%).

Группу контроля составили 86 женщин (средний возраст – $57 \pm 5,35$ года (46–67 лет) без признаков РА и других серьезных соматических заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с пациентками основной группы.

Длительность заболевания составила от 1,5 месяцев до 45 лет (средняя продолжительность – $8,25 \pm 9,01$ года). У 21% больных длительность РА не превышала 12 месяцев (в среднем – $7,92 \pm 2,34$ месяца), что согласно современной классификации расценивается как ранний РА [22, 101].

Клиническая характеристика пациентов с РА представлена в таблице 1.

У больных преобладал серопозитивный РА (75,5%). У всех пациенток был выявлен полиартрит. Чаще встречался РА I и II степени активности. Внесуставные (системные) проявления в виде ревматоидных узелков определены у 6 женщин (5,4%). У преобладающего числа пациенток выявлен эрозивный РА (94,6%), неэрозивный РА наблюдался у 6 женщин (5,4%) в ранней стадии РА. Доминировала II рентгенологическая стадия (67%) по классификации Штейнброкера.

У 40 пациенток (35,7%) были сохранены способность к самообслуживанию, занятиям непрофессиональной и профессиональной деятельностью (I функциональный класс (ФК)), 61 больная (54,5%) имела ограничения в занятиях профессиональной деятельностью, но сохранила способность к самообслужи-

ванию и занятию непрофессиональной деятельностью (II ФК), 11 (9,8%) – сохранили возможность к самообслуживанию, но были ограничены в занятиях непрофессиональной и профессиональной деятельностью (III ФК), пациенток с ограничениями в самообслуживании (IV ФК) не было.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом

Характеристика		Абс. (n = 112)	%
Серопозитивный РА		79	70,5
Системные проявления		6	5,4
Степень активности РА по индексу DAS 28	низкая ($\leq 3,2$)	44	39,3
	средняя ($>3,2$ и $\leq 5,1$)	54	48,2
	высокая ($>5,1$)	14	12,5
Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру)	I	6	5,4
	II	75	67
	III	14	12,5
	IV	17	15,1
ФК	I	40	35,7
	II	61	54,5
	III	11	9,8
	IV	0	0

Все пациентки получали базисную противовоспалительную терапию, 97 (86,6%) принимали метотрексат в средней дозе $12,45 \pm 3,19$ мг в неделю (7,5–20), длительность приема составила $5,14 \pm 4,55$ года (0,5–204 месяца). Гидроксихлорохина сульфат принимали 10 женщин (8,9%) в дозе 200 мг продолжительностью $1,48 \pm 1,36$ года (0,5–48 месяцев), сульфасалазин в дозе 2 г – 4 пациентки (3,6%) в течение $3,63 \pm 2,68$ года (0,5–156 месяцев). Циклофосфан в течение двух лет получала одна пациентка (0,9%) в дозе 400 мг в неделю.

ГК более трех месяцев принимали 33 женщины (29%), из них постоянно – 2 (1,7%) по 5 мг в сутки. Внутрисуставные инъекции с введением ГК (дипроспан, кинолок) ранее выполнялись 26 пациенткам (23,2%).

Селективные (мелоксикам, нимесулид) или неселективные (аэртал) нестероидные противовоспалительные средства принимали 82 пациентки (73,2%): 20 (17,9%) – постоянно, 62 (55,4%) – по требованию. Не нуждались в нестероидных противовоспалительных препаратах 30 больных (26,8%). Также использовалась местная терапия с применением нестероидных противовоспалительных средств в виде мазей и гелей, аппликаций с димексидом. 79 женщины во время стационарного лечения в ОБУЗ ГКБ № 4 г. Иваново или в клинике ИвГМА занимались лечебной физкультурой под контролем врача и продолжали выполнение комплекса упражнений в домашних условиях. Остальные занимались лечебной физкультурой для больных РА дома по 30 минут в день. Кроме этого, 34 пациентки проходили физиолечение: УВЧ, магнитотерапия на область пораженных суставов.

Из сопутствующей патологии у обследованных наиболее часто встречались заболевания желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит – у 56 пациенток (50%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – у 10 (8,9%), язвенная болезнь желудка – у 6 (5,4%), эрозивный гастрит – у 2 (1,7%), панкреатит – у 1 (0,9%), сочетание язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки – у 1 (0,9%). Среди заболеваний бронхолегочной системы наибольшую распространенность имели хроническая обструктивная болезнь легких – у 2 больных (1,7%), бронхиальная астма – у 1 (0,9%). Среди сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе острый коронарный синдром имели 3 пациентки (2,7%), острый инфаркт миокарда – 1 (0,9%). 69 больных (61,6%) страдали гипертонической болезнью: артериальная гипертензия 1-й степени имела у 21 пациентки (18,8%), 2-й степени – у 36 (32,1%), 3-й степени – у 12 (10,7%). Гипотензивные препараты получали 34 женщины (30,4%), из них 10 (8,9%) в сочетании с тиазидными диуретиками. Среди заболеваний щитовидной железы у 9 больных (8%) встречался эутиреоидный узловой зоб, лечение по этому поводу (L-тироксин в течение двух месяцев в дозе 75 мг в сутки) получала только одна пациентка (0,9%).

В постменопаузе находились 100 женщин (89,3%), у 12 (10,7%) менструальный цикл был сохранен. Ранняя менопауза (до 45 лет) выявлена у 17 обследованных (15,2%).

2.2. Дизайн исследования

Исследование являлось когортным открытым нерандомизированным проспективным длительностью три года и выполнено в рамках многоцентровой программы ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение». Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России протокол № 1 от 16.01.2013.

Критерии включения в исследование: пациентки с РА в возрасте 18 лет и старше (основная группа), наблюдавшиеся в городском ревматологическом центре и находившиеся на лечении в терапевтическом отделении ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Иваново (главный врач – А. В. Кукушкин).

Контрольную группу составили 86 женщин без РА и тяжелой соматической патологии, обратившихся на профилактический прием.

Критерии исключения из исследования: наличие тяжелой ишемической болезни сердца (III–IV ФК), хронической сердечной недостаточности (III–IV ФК), хронической почечной недостаточности, декомпенсированного сахарного диабета, тиреотоксикоза и гипотиреоза, онкологических заболеваний, других заболеваний (эндокринной системы, болезней органов пищеварения, хронической обструктивной болезни легких, заболеваний крови, болезней почек, генетических нарушений, связанных с приемом психотропных препаратов, гепарина), которые могут быть причиной развития вторичного остеопороза, острых инфекционных и обострения хронических инфекционных заболеваний.

Основным условием включения пациентов в исследование считалось их личное согласие.

Обследованные посещали ревматолога каждые три-шесть месяцев. При каждом визите проводилась профилактика ФР переломов и падений, коррекция базисной противовоспалительной и антиостеопоротической терапии.

На первом этапе, при обращении на прием к ревматологу или при госпитализации в терапевтическое отделение, пациенту выполнено: сбор анамнеза, выявление сопутствующей патологии, ФР ОП, переломов и падений, клинический осмотр с оценкой гемодинамических показателей, лабораторные и инструментальные исследования. Были заполнены опросники, назначена медикаментозная терапия. Остеоденситометрия с определением МПКТ в области позвоночника и бедра, а также исследование композиционного состава тела проведена 106 из 112 пациенток.

На втором этапе (через один год) обследованы 90 больных: из них 48 – с проведением остеоденситометрии, включая исследование композиционного состава тела и 42 – без таковой (не выполнена по финансовым причинам), 22 женщины не пришли на повторный прием по причинам немедицинского характера.

На третьем этапе (через три года) исследование проведено 99 пациенткам, в том числе остеоденситометрия с оценкой композиционного состава тела выполнена 13 больным.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Клинические методы

Клиническое обследование пациента включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр. Проводилась оценка следующих показателей:

1. Для определения интенсивности болевого синдрома применялась Визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ), которая представлена в виде линейки длиной 100 мм с двумя отметками: «0» и «100». Отметка «0» соответствует полному отсутствию боли, а отметка «100» – максимальной выраженности боли, ко-

торый пациент может себе представить. Пациентке предлагалось отметить на линейке точку, которая соответствовала уровню его болевых ощущений, затем с помощью линейки измерялось расстояние до отметки. Таким образом, получали цифровое значение интенсивности боли.

2. Для оценки активности РА использовался индекс DAS28, который включает в себя:

а) ЧБС – число болезненных суставов из 28 возможных (2 плечевых, 2 локтевых, 2 лучезапястных, 10 пястнофаланговых, 10 проксимальных межфаланговых, 2 коленных);

б) ЧПС – число припухших суставов из 28 возможных;

в) СОЭ;

г) общее состояние здоровья пациента, которое оценивается больным с помощью ВАШ (в мм).

Индекс DAS28 высчитывается по формуле:

$$\text{DAS28} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70\ln\text{СОЭ} + 0,014\text{ОСЗП}.$$

Низкая активность регистрировалась при DAS28 3,2 и менее. Диапазон DAS28 более 3,2 и 5,1 менее соответствовал средней активности. Высокой активности соответствовали значения DAS28 более 5,1 [22, 28].

3. ФК оценивался исходя из следующих критериев:

I – сохранена способность к самообслуживанию, непрофессиональной и профессиональной деятельности;

II – сохранена способность к самообслуживанию, профессиональная деятельность; ограничена непрофессиональная деятельность;

III – сохранена способность к самообслуживанию, ограничены возможности непрофессиональной и профессиональной деятельности;

IV — ограничены способности к самообслуживанию, непрофессиональной и профессиональной деятельности.

4. Расчет ИМТ проводился по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}.$$

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) разработана следующая интерпретация показателей ИМТ:

16 кг/м² и менее – выраженный дефицит массы тела,

16–18,5 кг/м² – недостаточная (дефицит) масса тела,

18,5–24,99 кг/м² – норма,

25–30 – избыточная масса тела,

30–35 – ожирение I степени,

35–40 – ожирение II степени,

более 40 – ожирение III степени.

5. Объем талии (ОТ), в соответствии с протоколом ВОЗ, – середина отрезка от нижнего края нижнего ребра и вершины гребня подвздошной кости. Нормой считались следующие параметры: у женщины – 80 см и менее, у мужчин – 94 см и менее. ОТ у женщин более или равно 88 см, у мужчин более или равно 102 см указывала на наличие абдоминального ожирения.

6. Объем бедер (ОБ) – окружность самой широкой части ягодиц. Соотношение ОТ/ОБ менее 0,8 указывает на гиноидный тип распределения жировой ткани, 0,8–0,9 – на промежуточный, более 0,9 – на абдоминальный.

Выявление ФР развития ОП и переломов, а также падений выполнялись согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу [14]. Во время сбора жалоб определены ведущие ФР: возраст старше 65 лет, женский пол, белая (европеоидная) раса, предшествующие переломы при небольшой травме, склонность к падениям, наследственность (семейный анамнез по ОП), системный прием ГК более трех месяцев, низкая физическая активность, длительная иммобилизация, гипогонадизм у мужчин и женщин, курение, недостаточное потребление кальция, дефицит витамина D, злоупотребление алкоголем, ИМТ ниже 20 кг/м² и/или вес менее 57 кг, снижение клиренса креатинина и/или клубочковой фильтрации, низкая МПКТ. Также определялось наличие ФР падений: немощность, низкая физическая активность, нарушение зрения, снижение клиренса креатинина, нарушения сна, прием препаратов, вызывающих головокружение или нарушение баланса тела [6].

2.3.2. Определение вероятности остеопоротических переломов

Всем пациентам проводился подсчет FRAX – метод прогнозирования вероятности остеопоротических переломов на основе оценки клинических ФР с учетом и без учета МПКТ в области шейки бедра по данным денситометрии. С помощью FRAX определяли абсолютный риск переломов у женщин от 40 до 90 лет по российской модели. В результате подсчета были получены два показателя: первый соответствует десятилетнему абсолютному риску основных остеопоротических переломов: проксимального отдела бедра, позвоночника, плеча и предплечья; второй – десятилетнему абсолютному риску переломов проксимального отдела бедра [14].

Далее строился график, на основании которого определялась тактика ведения пациента. Если точка пересечения этих двух показателей попала в красную зону графика, то у пациента имеется высокий риск переломов, а следовательно, ему необходимо назначить остеопоротическое лечение, если в зеленую – лечение больному пока не требуется, но нужна профилактика ОП препаратами кальция и витамина D, при этом оценка риска переломов назначалась через 5 лет.

2.3.3. Лабораторные методы исследования

Лабораторное обследование проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по ревматологии [22]: общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, глюкозы, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта – Гаулта. Иммунологический анализ крови включал в себя определение уровня СРБ, РФ.

Лабораторные исследования крови и мочи проводились на базе клинической и биохимической лаборатории МБУЗ ГКБ № 4 г. Иваново и биохимической лаборатории клиники ИвГМА.

2.3.4. Инструментальные методы исследования

Всем пациентам выполнялась электрокардиография в 12 стандартных отведениях на аппарате «Электрокардиограф 3-х канальный» («Schiller»).

Рентгенологическое исследование кистей рук и стоп проводилось однократно в рентгенологическом отделении ОБУЗ ГКБ № 4 г. Иваново. Рентгенологическая стадия РА определялась по классификации Штейнброекера.

Оценка МПКТ в области поясничного отдела позвоночника, шейке бедра и бедренной кости осуществлялась с помощью рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии на аппарате «Lunar Prodigy» («General Electric»). Для этого использовались показатели:

1. Костный минеральный компонент (bone mineral content, ВМС) показывает количество минерализованной ткани (г) при сканировании костей, обычно определяется по длине сканирующего пути (г/см).

2. МПКТ (bone mineral density, ВМД) показывает количество минерализованной костной ткани на сканируемой площади (г/м²). У большинства женщин (в пери- и постменопаузе) был использован Т-критерий: норма – от 2,5 до -0,9; остеопения – от -1,0 до -2,4; ОП – менее или равно -2,5.

С помощью рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии определяли композиционный состав тела, включающий общее количество жировой и тощей (мышечной) массы, их процентное соотношение в организме и в различных частях тела (верхние и нижние конечности, тело).

ИТМ высчитывался по формуле:

$$\text{ИТМ} = \frac{\text{суммарная тощая масса верхних и нижних конечностей}}{\text{масса тела (кг)}/\text{рост (м}^2\text{)}} [70].$$

ИТМ менее 6 кг/м² указывал на наличие саркопении [118].

Для выявления РК определяли нежировую массу = костная масса + тощая (мышечная) масса; индекс нежировой массы = нежировая масса/рост². Кахексию выявляли при снижении индекса нежировой массы ниже 10% и ИЖМ – выше 25% [258] и при снижении ниже 25% и ИЖМ – выше 50% [217]. ИЖМ определяли по формуле: общая жировая масса (кг) / рост (м²).

При содержании жировой массы 32% или более от общей массы у пациентки с РА диагностировали ожирение.

На основании данных, полученных при денситометрии и исследовании композиционного состава тела, выделили фенотипы саркопении (табл. 2) [148].

Таблица 2 – Диагностические критерии остеосаркопенического ожирения

Показатель	Т-критерий шейки бедра, поясничного отдела позвоночника, бедра $\leq -1,0$	ИТМ $< 6 \text{ кг/м}^2$	Содержание жировой массы $\geq 32\%$ от общей массы
Остеопения/остеопороз	Да	Нет	Нет
Саркопения	Нет	Да	Нет
Ожирение	Нет	Нет	Да
Остеопеническая саркопения	Да	Да	Нет
Остеопеническое ожирение	Да	Нет	Да
Саркопеническое ожирение	Нет	Да	Да
Остеосаркопеническое ожирение	Да	Да	Да

2.3.5. Специальные методы исследования

Определение повышенного риска падений

Для определения повышенного риска падений использовали ряд тестов, рекомендованных Российской ассоциацией по остеопорозу [14]:

1. Тест «Вставание со стула»: пациент, сложив руки на груди, пять раз встаёт и садится на стул высотой не более 46 см. Риск падений считали повышенным, если тест выполнялся 10 секунд и более или если пациент не был способен его выполнить.

2. Тест «Встань и иди»: пациент садился на стул (высотой не более 46 см). Измерялось время, за которое испытуемый без посторонней помощи поднимался со стула, проходил три метра, возвращался обратно и садился на стул. Риск падений считали повышенным при выполнении теста в течение 10 секунд и более или при неспособности пациента его выполнить.

3. Стояние на одной ноге с открытыми глазами: пациент, стоя с открытыми глазами на одной ноге, должен сохранить устойчивость в течение 10 секунд. Риск падений считался повышенным при любом перемещении или потере равновесия. Допустимо сделать не более трёх попыток.

4. Неспособность пациента пройти без остановки 100 метров расценивали как повышенный риск падений.

5. Частые падения. Риск падений считали повышенным, если пациент отмечал более двух падений в год [30, 31, 52].

Алгоритм выявления саркопении

Для диагностики саркопении использовали алгоритм Европейского консенсуса по саркопении [236] (рис. 1), включающий измерение мышечной силы кистевым динамометром (менее 16 кг). Содержание мышечной массы определяли по ИТМ на основании анализа композиционного состава тела, мышечную функцию измеряли по скорости прохождения дистанции в 4 м и/или с помощью короткой батареи тестов (способность сохранять равновесие – способность человека стоять ногами вместе, в полутандеме и в тандеме; тест вставания со стула) и тест с шестиминутной ходьбой [176, 236].

Кистевая динамометрия – измерение силы мышц-сгибателей пальцев. Динамометрию выполняли кистевым динамометром ДК-25 (для детей и ослабленных больных). Диапазон измерения – от 3 до 25 кг. При разогнутом предплечье пациент сжимал ручной динамометр одной кистью. Исследование проводили для обеих конечностей, после чего производили сравнение полученных данных. За норму принимали мышечную силу у мужчин более 27 кг, женщин более 16 кг.

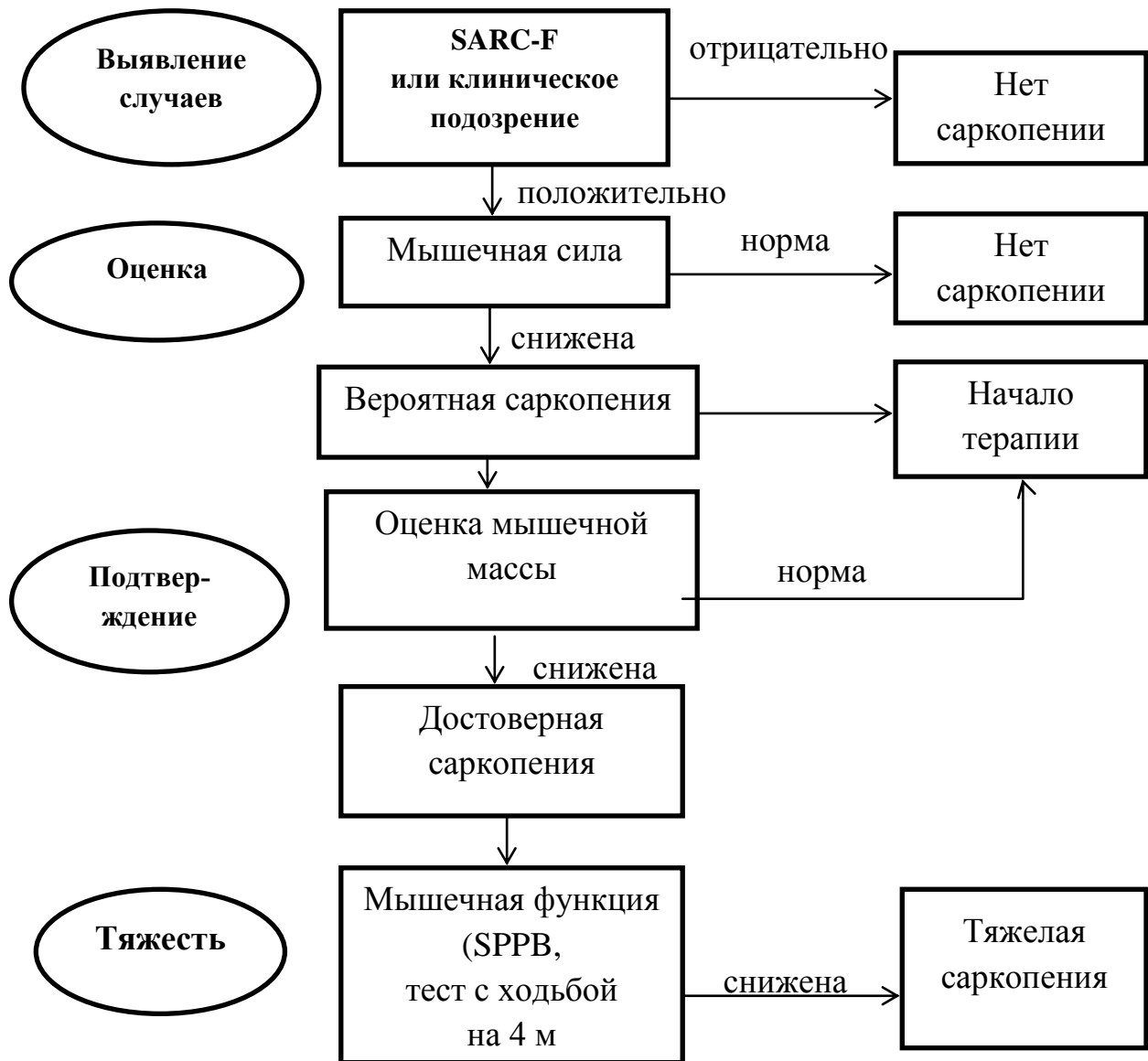


Рисунок 1 – Алгоритм для выявления саркопении, предложенный EWGSOP

Для вычисления скорости ходьбы измеряли время, за которое пациенты проходили дистанцию в 4 м. Давались две попытки. Среднее значение, полученное в ходе попыток, принимали за результат. Скорость ходьбы считалась низкой при значениях 0,8 м/с и менее.

С целью оценки мышечной функции использовали короткую батарею тестов по определению способности сохранять баланс тела: возможность стоять ногами вместе, в полутандеме и тандеме и определяли скорость прохождения дистанции в 6 м [118, 176].

Short Physical Performance Battery (SPPB) – короткая батарея тестов для определения физической производительности, включающая способность человека стоять ногами вместе, в полутандеме и тандеме, скорость ходьбы на дистанцию в 4 м и время, за которое пациент должен встать со стула без опоры на руки и сесть пять раз. Каждый тест оценивали по шкале от 0 (неспособность завершить тест) и 4 (наилучший результат). В ходе тестирования способности сохранять равновесие пациентки должны были простоять в позе ноги вместе, полутандеме и тандеме в течение 10 с. 1 балл получали испытуемые, которые смогли простоять в требуемой позе 10 с, но были не в состоянии удерживать полутандемную стойку в течение 10 с; 2 балла – если держали стойку в полутандеме в течение 10 с, но не могли держать полную тандемную стойку более 2 с, 3 балла – если продержали полную тандемную стойку от 3 до 9 с и 4 – если держали полную тандемную стойку в течение 10 с. Скорость прохождения дистанции в 4 метра оценивали последующим критериям: 1 балл – за 0,43 м/с и менее; 2 балла – за 0,44–0,60 м/с; 3 балла – за 0,61–0,77 м/с; 4 балла – за 0,78 м/с более. Также пациенткам было предложено сложить руки на груди и встать со стула один раз. В случае успеха их просили встать и сесть пять раз так быстро, как было возможно. Оценку результатов проводили следующим образом: 1 балл: 16,7 с и более; 2 балла – 16,6–13,7 с; 3 балла – 13,6–11,2 с; 4 балла – 11,1 с и менее. Сумма баллов по SPPB 8 и менее говорит о снижении мышечной функции.

Тест с шестиминутной ходьбой включал следующее задание: пациент должен как можно быстрее пройти по прямому коридору длиной 30 м в течение шести минут [48, 109]. Через каждые 3 м ставили отметки, на которых фиксировали количество метров. Места поворотов отмечались на расстоянии 0,5 м от концов коридора. Если пациенту требовался отдых, то таймер в это время не останавливали. При оценке результатов учитывался рост пациента [118]: рост 159 см и ниже – менее 0,65 м/с; 159 см и выше – более 0,76 м/с.

2.3.6. Методы оценки качества жизни

Для оценки состояния здоровья больных РА использовали опросник Health Assessment Questionnaire (HAQ) [1], который включает 20 вопросов о ежедневной

активности пациента, которые разделены на восемь групп. Если опрашиваемый использует в своей повседневной деятельности специальные приспособления, то это указывается в дополнительных вопросах. Каждая группа ответов оценивается в баллах от 0 до 3: чем большее ограничение в выполнении того или иного действия испытывает пациент, тем выше балл. Для подсчета результатов в каждой группе выбирается ответ, набравший максимальное количество баллов. При положительном ответе на дополнительный вопрос добавляется один балл, который не прибавляется к основной сумме, если ответ на один из вопросов группы набрал три балла. Если количество баллов при ответе равно нулю, это свидетельствует о том, что пациент использует специальные приспособления, и к общему счету прибавляется два балла. NAQ равен среднему арифметическому максимальных сумм баллов, полученных при ответах на каждую группу вопросов с учетом дополнительных вопросов. Затем пациент оценивает выраженность болевого синдрома за прошедшую неделю по ВАШ боли в 100 мм.

2.3.7. Статистические методы

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft.Inc, USA, 2001) [11, 12, 16, 36]. Результаты были представлены в форме средней (M) и среднеквадратичного отклонения (σ) в виде $M \pm \sigma$, достоверность различий между группами оценивалась при помощи t - критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Сила корреляционных связей оценивалась с помощью критерия Спирмена (r), а также регрессионного анализа. Для оценки эффективности методов лечения и определения ФР, влияющих на течение основного заболевания, рассчитывалось отношение шансов (ОШ). Для выяснения вклада каждой независимой переменной в предсказание зависимой переменной (определение независимых предикторов) использовался метод множественной логистической регрессии в статистической программе SPSS.

Глава 3. КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

3.1. Композиционный состав тела и жировая масса у пациенток с ревматоидным артритом и у женщин без ревматоидного артрита

Композиционный состав тела был исследован у 99 пациенток с РА и 81 женщины без РА. Больные РА в отличие от группы сравнения имели меньший вес и ИМТ, среди них чаще встречались женщины с нормальными показателями по ИМТ ($p < 0,05$). Распределение пациенток в зависимости от ИМТ представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика пациенток с ревматоидным артритом в зависимости от индекса массы тела

Показатель	Пациентки с РА (n = 99)	Женщины без РА (n = 81)
Рост, см	$158,5 \pm 5,95$	$159,51 \pm 5,37$
Масса тела, кг	$70,28 \pm 12,6^*$	$76,21 \pm 14,11$
ИМТ, кг/м ²	$27,8 \pm 4,82^*$	$30,27 \pm 5,18$
Нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м ²), абс. (%)	25 (25,3%)*	13 (16%)
Избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м ²), абс. (%)	40 (40,4%)	26 (32,1%)
Ожирение I ст. (ИМТ 30–34,9 кг/м ²), абс. (%)	25 (25,3%)	23 (28,4%)
Ожирение II ст. (ИМТ 35–39,9 кг/м ²), абс. (%)	9 (9%)	17 (21%)
Ожирение III ст. (ИМТ 40 кг/м ² и более), абс. (%)	0	2 (2,5%)

Примечание. * – $p < 0,05$.

У больных РА были достоверно ниже общее содержание жировой массы, концентрация жировой массы в верхних, нижних конечностях и туловище, чаще встречался метаболически нездоровый фенотип. При этом ОТ и ОТ/ОБ не отличались от аналогичных показателей группы сравнения (табл. 4). Уровень триглицеридов (ТГ), ЛПНП в крови у больных РА был ниже, а ЛПВП – выше ($p < 0,05$).
Таблица 4 – Жировой обмен у пациенток с ревматоидным артритом

Показатель	Пациентки с РА (n = 99)	Женщины без РА (n = 81)
ОТ (M ± σ) см	90,59 ± 12,09	89,66 ± 9,17
ОТ > 80 см, абс. (%)	79 (79,8%)	61 (75,3%)
ОТ/ОБ, M ± σ, см	0,86 ± 0,07	0,83 ± 0,07
Метаболически нездоровый фенотип (ОТ/ОБ > 0,9), абс. (%)	33 (33,3%)*	8 (9,9%)
Метаболически здоровый фенотип (ОТ/ОБ < 0,8), абс. (%)	23 (23,3%)	28 (34,5%)
Смешанное ожирение (ОТ/ОБ – 0,8–0,9), абс. (%)	43 (43,4%)	45 (55,6%)
Содержание жировой массы, кг	28,5 ± 9,9*	33,53 ± 10,0
Содержание жировой массы в верхних конечностях, кг	3,14 ± 1,4*	3,65 ± 1,22
Содержание жировой массы в нижних конечностях, кг	9,92 ± 3,43*	10,99 ± 3,384
Содержание жировой массы в теле, кг	14,96 ± 5,37*	17,769 ± 5,415
Жировая масса ≥ 32%, абс (%)	86 (86,9%)	74 (91,4%)
Холестерин (M ± σ), ммоль/л	5,3 ± 0,86	5,55 ± 0,63
ТГ (M ± σ), ммоль/л	1,14 ± 0,55*	1,77 ± 0,59
ЛПНП (M ± σ), ммоль/л	2,99 ± 0,65*	3,44 ± 0,62
ЛПВП (M ± σ), ммоль/л	1,6 ± 0,33*	1,33 ± 0,13

Примечание. * – $p < 0,05$.

В зависимости от ИМТ 99 пациенток с РА, прошедших денситометрию с определением композиционного состава тела, были разделены на группы: с нормальной, избыточной массой тела и ожирением (табл. 5).

Таблица 5 – Характеристика больных ревматоидным артритом с нормальной массой тела и ожирением

Показатель	Пациентки с нормальной массой тела (n = 25)	Пациентки с ожирением (n = 34)
Возраст (M ± σ)	56,9 ± 10,3*	63,03 ± 7,89
Масса тела, кг	57,2 ± 7,56*	82,98 ± 8,49
Число больных с остеопоротическими переломами в анамнезе, абс. (%)	11 (32%)*	6 (16%)
Риск основных остеопоротических переломов по FRAX (M ± σ)	18,8 ± 8,56*	14,92 ± 8,42
Риск переломов шейки бедра по FRAX (M ± σ)	4,24 ± 4,75*	2,57 ± 5,29
Число больных с высоким риском основных остеопоротических переломов по FRAX, абс. (%)	15* (15,3%)	9 (37%)
Число больных с высоким риском переломов бедра по FRAX, абс. (%)	11* (32,4%)	4 (4,4%)
СКФ (M ± σ), мл/мин	57,9 ± 15,88*	71,1 ± 17,67
Тощая масса (мышечная), кг	41,73 ± 3,76*	54,07 ± 9,28
ИТМ, кг/м ²	5,95 ± 0,53*	7,39 ± 0,77
ИТМ < 6 (саркопения)	9*	0
T-критерий позвоночника	-1,63 ± 1,5*	-0,87 ± 1,41
T-критерий шейки бедра	-1,65 ± 0,89*	-1,13 ± 0,99
SCORE (M ± σ)	1,52 ± 1,84*	2,55 ± 2,56

Примечание. * – p < 0,05.

Пациентки с ожирением были достоверно старше, чем женщины с нормальной массой тела. У них в два раза реже встречались низкотравматичные пе-

реломы, был ниже риск возникновения основных остеопоротических переломов и переломов шейки бедра по FRAX, выше МПКТ, содержание мышечной массы, ИТМ, СКФ, саркопения в этой группе не встречалась, также был повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, у пациенток с РА в отличие от женщин без РА был меньше вес, ИМТ, ниже содержание жировой массы, чаще встречался метаболически нездоровый фенотип ожирения, при этом ОТ и ОТ/ОБ не отличались от аналогичных показателей группы сравнения. Пациентки с РА и ожирением (по ИМТ) по сравнению с больными РА без ожирения были достоверно старше, у них были выше МПКТ, ИТМ, в 2 раза реже встречались переломы, ниже риск основных остеопоротических переломов и переломов шейки бедра по FRAX.

3.2. Композиционный состав тела и мышечная (тощая) масса у больных ревматоидным артритом и у женщин без ревматоидного артрита

У пациенток с РА в отличие от группы сравнения установлено более низкое содержание общей тощей массы, тощей массы верхних конечностей и тела, имелась тенденция к снижению ИТМ (табл. 6).

Таблица 6 – Показатели соединительной ткани у больных ревматоидным артритом

Показатель	Пациентки с РА (n = 99)	Женщины без РА (n = 81)
Содержание тощей массы, кг	38,29 ± 5,68*	40,97 ± 5,339
ИТМ, кг/м ²	6,67 ± 0,9	6,88 ± 0,88
ИТМ < 6 кг/м ² , абс. (%)	22*(22,2%)	9 (11,1%)
Содержание тощей массы в верхних конечностях, кг	4,02 ± 0,68*	4,389 ± 0,672
Содержание тощей массы в нижних конечностях, кг	12,62 ± 1,77	13,124 ± 1,89
Содержание тощей массы тела, кг	19,004 ± 2,806*	21,252 ± 3,125

Примечание. * – p < 0,05.

Саркопения при РА встречалась в два раза чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Таким образом, у пациенток с РА с более низким содержанием тощей массы в 2 раза чаще (по ИТМ) наблюдалась саркопения.

3.3. Ревматоидная кахексия

По критериям, предложенным I. L. Engvall (2008) и A. C. Elkan (2009), РК была диагностирована у 6 пациенток с РА, что составило 6,06% (табл. 7).

Таблица 7 – Распространенность ревматоидной кахексии

Показатель	Пациентки с РА (n = 86)
Жировая масса ($M \pm \sigma$), кг	28,33 \pm 9,95
ИЖМ ($M \pm \sigma$), кг/м ²	11,42 \pm 3,66
Нежировая масса ($M \pm \sigma$), кг	40,71 \pm 4,68
Индекс нежировой массы ($M \pm \sigma$), кг/м ²	16,18 \pm 1,52
Индекс нежировой массы ниже 10‰ и ИЖМ ниже 25‰ (по I. L. Engvall et al., 2008)	6 (7%)
Индекс нежировой массы ниже 25‰ и ИЖМ ниже 50‰ (по I. L. Engvall et al., 2009)	6 (7%)

Среди пациенток с РК преобладали женщины старше 60 лет, с ИМТ 20–25 кг/см², ранней менопаузой. Длительность РА у большинства составила более семи лет, преобладал серопозитивный РА 2-й степени активности, поздней стадии, 4-й рентгенологической стадии. У большего числа пациенток выявлено снижение МПКТ, в том числе ОП. Предиктором РК, по результатам логистической регрессии, является ИМТ менее 25 кг/м² ОШ – 0,111 (95% ДИ 0,4–0,31) ($p < 0,0001$).

Более низкая распространенность РК (7%) в нашем исследовании по сравнению с литературными данными (15–32%) [171], вероятно, связана с более молодым возрастом пациенток, доминированием женщин с низкой и умеренной активностью РА, отсутствием серьезной сопутствующей патологии.

3.4. Изменения минеральной плотности костной ткани у пациенток с ревматоидным артритом, факторы риска развития остеопороза, переломов и падений

С учетом данных денситометрии и наличия малотравматичных переломов в анамнезе ОП был выявлен у 38 пациенток (35,8%) с РА и у 18 женщин (20,9%) группы сравнения. Следовательно, ОП у женщин с РА встречался в 1,7 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2 = 5,12$; $p = 0,02$).

По данным денситометрии ОП выявлен у 25 (23,6%) пациенток с РА, остеопения – у 54 (51%), норма – у 27 (25,4%). У лиц без РА ОП определен у 12 (14%), остеопения – у 56 (65%), норма – у 18 (21%). МПКТ в проксимальном отделе бедра была достоверно ниже ($p < 0,05$), в поясничном отделе позвоночника не отличалась от показателей группы сравнения (табл. 8).

Таблица 8 – Частота и особенности остеопороза у пациенток с ревматоидным артритом по результатам остеоденситометрии

Показатель	Пациентки с РА (n = 106)	Женщины без РА (n = 86)
Остеопороз, абс. (%)	25 (23,6%)*	12 (14%)
Остеопения, абс. (%)	54 (51%)	56 (65%)
Норма, абс. (%)	27 (25,4%)	18 (21%)
T-критерий шейки бедра	-1,36 ± 0,93*	-0,93 ± 0,8
BMD шейки бедра, г/см ²	0,84 ± 0,12*	0,91 ± 0,11
T-критерий позвоночника	-1,14 ± 1,43	-1,17 ± 1,22
BMD позвоночника, г/см ²	1,05 ± 0,18	1,06 ± 0,15

Примечание. * – $p < 0,05$.

У пациенток с РА и сниженной МПКТ в отличие от пациенток с РА и нормальными показателями по денситометрии достоверно меньшее содержание тощей массы ($36,85 \pm 3,79$ и $40,8 \pm 4,02$ соответственно, $p=0,00045$), в 5,5 раз чаще встречалась саркопения.

Показатели BMD в поясничном отделе позвоночника достоверно ($p < 0,05$) коррелировали с массой тела ($r = 0,4$), клиренсом креатинина ($r = 0,4$), ОТ ($r = 0,35$), ИТМ ($r = 0,3$), ИМТ ($r = 0,29$), уровнем ЛПНП ($r = 0,26$), ростом ($r = 0,2$), длительностью РА ($r = 0,19$); обратно пропорционально коррелировали с показателями FRAX ($r = -0,5$), длительностью менопаузы ($r = -0,3$), количеством падений за последний год ($r = -0,27$), наличием предшествующих переломов ($r = -0,25$), головокружений ($r = -0,24$), возрастом ($r = -0,23$), количеством ФР падений у одной пациентки ($r = -0,22$).

С помощью метода множественной регрессии проанализировали параметры, с которыми коррелировали показатели BMD позвоночника. Будем рассматривать BMD позвоночника как зависимую или критериальную переменную, а все остальные – в качестве независимых переменных или предикторов.

Величина β -коэффициентов позволяет сравнивать относительный вклад каждой независимой переменной в прогноз зависимой переменной, т. е. BMD позвоночника; отражены стандартизованные (β) и обычные регрессионные коэффициенты (B) (табл. 9). Как видим, переменные «Риск основных остеопоротических переломов по FRAX» и «Длительность менопаузы» являются наиболее важными и статистически значимы предикторами BMD позвоночника.

Была получена прямая взаимосвязь показателя BMD шейки бедра с массой тела ($r = 0,4$), клиренсом креатинина ($r = 0,4$), ростом ($r = 0,3$), ИТМ ($r = 0,25$), ИМТ ($r = 0,24$), расстоянием, которое пациент преодолевает за один день ($r = 0,2$), обратная взаимосвязь – с длительностью менопаузы ($r = -0,45$), наличием головокружений ($r = -0,28$), предшествующих переломов ($r = -0,26$), рентгенологической стадией РА ($r = -0,24$), длительностью инвалидности ($r = -0,2$), продолжительностью приема антиостеопоротических препаратов ($r = -0,2$), количеством суженных щелей ($r = -0,2$).

Наиболее важным и статистически значимым предиктором BMD шейки бедра (с помощью метода множественной регрессии) является длительность менопаузы ($B = -0,05$; $p = 0,047$).

Таблица 9 – Результаты множественной регрессии для зависимой переменной BMD позвоночника

Число пациенток (n = 99)	R = ,66129613 R ² = ,43731257 Adjusted R ² = ,33180867 F(12,64) = 4,1450 p < ,00009 Std. Error of estimate: 1,2340					
	Beta	Std. Err.	B	Std. Err.	T (4)	p-level
Intercept			-3,5553	11,367	-0,313	0,755476
ФР падений	-0,1774	0,1045	-0,1507	0,0888	-1,697	0,094534
ИМТ	0,222	0,6338	0,072	0,2047	0,3515	0,726382
Риск переломов бедра по FRAX	0,036	0,1728	0,01118	0,0537	0,2082	0,835720
Риск основных остеопоротических переломов по FRAX	-0,4212	0,1784	-0,0759	0,0322	-2,361	0,021296
Уровень ЛПНП	0,1681	0,1043	0,39067	0,2424	1,6119	0,111900
СКФ	-0,0112	0,15	-0,001	0,0138	-0,075	0,940475
ИТМ	0,0282	0,155	0,048	0,2636	0,1819	0,856258
Длительность РА	0,0774	0,1099	0,001	0,0017	0,7043	0,483744
Продолжительность менопаузы	-0,2869	0,1418	-0,045	0,0223	-2,025	0,047084
Рост	0,0085	0,2668	0,0023	0,0728	0,032	0,974601
Вес	0,0774	0,6755	0,00936	0,0817	0,1145	0,909185

ВМД бедра коррелирует с массой тела ($r = 0,5$), ИЖМ ($r = 0,5$), клиренсом креатенина ($r = 0,4$), ИМТ ($r = 0,4$), ОТ ($r = 0,38$), ОБ ($r = 0,36$), ИТМ ($r = 0,33$), десятилетним абсолютным риском переломов шейки бедра ($r = -0,8$), риском основных остеопоротических переломов ($r = -0,63$), наличием предшествующих переломов ($r = -0,34$), возрастом ($r = -0,26$), наличием головокружений ($r = -0,25$), рентгенологической стадией РА ($r = -0,24$), количеством суженных щелей ($r = -0,23$), длительностью РА ($r = -0,21$).

Наиболее важным и статистически значимым предиктором ВМД бедра (метод множественной регрессии) являются риск основных остеопоротических переломов по FRAX и масса тела.

У пациенток с РА чаще, чем у лиц группы сравнения, выявлялись низкоэнергетические переломы ($p < 0,05$) (табл. 10). Первое место по частоте встречаемости занимают переломы луча в типичном месте (13%), они встречались достоверно чаще, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 4,81$; $p = 0,028$), второе – переломы малоберцовой кости (3,57%), значительно реже встречались переломы тел позвонков (1,8%), плечевой кости (0,9%), шейки бедра (0,9%), V пястной (0,9%) и плюсневой (0,9%) кости.

У женщин с РА был выше риск основных остеопоротических переломов и десятилетний риск переломов бедра по FRAX ($p < 0,05$).

Среди ФР развития ОП и переломов у больных РА наиболее часто встречались (табл. 11): низкое потребление кальция с пищей (98,2%), низкие физическая активность (85,7%) и МПКТ (74,5%). Реже встречались снижение клиренса креатинина (35,7%), возраст старше 65 лет (33,9%), прием ГК более трех месяцев (29,5%), предшествующие переломы (22,3%), склонность к падениям (20,5%), семейный анамнез ОП (17,9%). Еще реже регистрировались курение (8%), злоупотребление алкоголем (1,8%), ИМТ менее 20 кг/м² (1,8%).

Таблица 10 – Структура и риск остеопоротических переломов у пациенток с ревматоидным артритом

Показатель	Пациентки с РА (n = 112)	Женщины без РА (n = 86)
Число больных с остеопоротическими переломами в анамнезе, абс.:		
лучевая кость	25*	8
малоберцовая кость	15*	
тела позвонков	4	4
плечевая кость	2	3
шейка бедра	1	1
пястные кости	1	0
плюсневые кости	1	0
Риск основных остеопоротических переломов по FRAX ($M \pm \sigma$)	$16,54 \pm 8,4^*$	$8,44 \pm 2,9$
Десятилетний риск переломов бедра по FRAX ($M \pm \sigma$)	$3,39 \pm 5,75^*$	$0,54 \pm 0,56$
Число больных с высоким риском основных остеопоротических переломов по FRAX, абс.	36*	11
Число больных с высоким десятилетним риском переломов бедра по FRAX, абс.	24*	1

Примечание. * – $p < 0,05$.

Таблица 11 – Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом

Показатель	Абс.	%
Возраст старше 65 лет	38	33,9
Предшествующие переломы	25	22,3
Склонность к падениям	23	20,5
Наследственность	20	17,9
Прием ГК более 3 месяцев	33	29,5
Низкая физическая активность	96	85,7
Курение	9	8
Низкое потребление кальция с пищей	110	98,2
Злоупотребление алкоголем	2	1,8
ИМТ $< 20 \text{ кг/м}^2$	2	1,8
Снижение уровня креатинина	40	35,7
Низкая МПКТ	79	74,5

Для определения возрастных особенностей ФР формирования ОП и переломов пациентки с РА были разделены на три группы: 50 лет и моложе, 51–60 лет и старше 60 лет (табл. 12). Установлено, что с увеличением возраста возрастала длительность РА, число больных с остеопоротическими переломами в анамнезе, риск основных остеопоротических переломов и десятилетний риск переломов шейки бедра по FRAX. Также отмечено снижение СКФ, Т-критерия позвоночника и шейки бедра. При этом чаще встречались АГ с увеличением ее степени, возрастали риск сердечно-сосудистых осложнений, показатели ОТ, число женщин с абдоминальным ожирением, ИЖМ (табл. 13). Т-критерий в поясничном отделе позвоночника у женщин моложе 50 лет прямо коррелировал с ИЖМ ($r = 0,7$), массой тела ($r = 0,63$), дозой метотрексата ($r = 0,6$), ИМТ ($r = 0,6$), ИТМ ($r = 0,59$); обратно – с наличием переломов шейки бедра у родственников ($r = -0,56$). Т-критерий шейки бедра – с приемом препаратов кальция и витамина D для профилактики ОП ($r = 0,67$), обратная взаимосвязь получена с частотой основных остеопоротических переломов по FRAX ($r = -0,77$).

У женщин в возрасте 51–60 лет установлены прямые корреляционные связи Т-критерия позвоночника с массой тела ($r = 0,42$), уровнем ЛПНП ($r = 0,42$), СКФ ($r = 0,39$), ОТ ($r = 0,39$), тощей (мышечной) ткани конечностей ($r = 0,37$), ИМТ ($r = 0,33$) и обратные корреляции – с риском переломов бедра по FRAX ($r = -0,78$), риском основных остеопоротических переломов по FRAX ($r = -0,53$), переломами и трещинами костей ($r = -0,47$), ФК ($r = -0,47$), частыми падениями ($r = -0,41$), наличием заболеваний желудочно-кишечного тракта ($r = -0,38$). Т-критерий шейки бедра коррелировал с весом ($r = 0,5$), ИМТ ($r = 0,45$), ИТМ ($r = 0,43$), ОТ ($r = 0,4$), ИЖМ ($r = 0,41$), СКФ ($r = 0,4$), уровнем ЛПНП ($r = 0,35$), риском переломов бедра по FRAX ($r = -0,82$), риском основных остеопоротических переломов по FRAX ($r = -0,52$), ФК ($r = -0,38$), наличием головокружений ($r = -0,33$).

Таблица 12 – Особенности переломов, риск возникновения переломов и остеопороза у пациенток с ревматоидным артритом в зависимости от возраста

Показатель	Группы пациенток в зависимости от возраста		
	группа 1 (n = 15) до 50 лет (44,3 ± 4,67 года)	группа 2 (n = 41) 51–60 лет (55,2 ± 2,84 года)	группа 3 (n = 55) старше 60 лет (68,13 ± 5,46 года)
Длительность РА (M ± σ), лет	4,3 ± 4,18	8,27 ± 8,45*	9,37 ± 10,1**
Число больных с остеопоротическими переломами в анамнезе, абс. (%)	1 (7%)	7 (17%)*	18 (33%)**
Риск основных остеопоротических переломов по FRAХ, абс.(%)	1 (7%)	17 (41%)*	18 (33%)**
Десятилетний риск переломов бедра по FRAХ, абс. (%)	1 (7%)	6 (15%)*	18 (33%)**
СКФ (M ± σ), мл/мин	75,31 ± 15,99	68,17 ± 13,09*	59,79 ± 16,51**
Число больных с СКФ < 60 мл/мин., абс. (%)	2 (13%)	8 (20%)*	28 (51%)**
T-критерий позвоночника	-0,72 ± 1,19	-0,82 ± 1,31*	1,48 ± 1,52**
T-критерий шейки бедра	-0,91 ± 0,98	-1,06 ± 0,9*	1,71 ± 0,82**
ОП по DEXA,%	6,7	14,6*	32,7**
Остеопения по DEXA,%	60	46,4	56,4

Примечание. * – различия с группой 1 достоверны (p < 0,05); ** – различия между группами 2 и 3 достоверны (p < 0,05).

Таблица 13 – Возрастные особенности сопутствующей патологии

Показатель	Группы пациенток в зависимости от возраста		
	группа 1 (n = 15) до 50 лет (44,3 ± 4,67 года)	группа 2 (n = 41) 51–60 лет (55,2 ± 2,84 года)	группа 3 (n = 55) старше 60 лет (68,13 ± 5,46 года)
Число больных с АГ:			
1-я степень	1 (7%)	7 (17%)*	12 (22%)**
2-я степень	2 (13%)	13 (32%)*	21 (38%)**
3-я степень	0	2 (5%)	10 (18%)**
SCORE(M ± σ), %	0,3 ± 0,29	1,47 ± 0,89*	3,87 ± 2,31**
SCORE с поправкой EULAG/ACR (M ± σ), %	0,3 ± 0,29	1,61 ± 0,99*	4,07 ± 2,47**
ОТ (M ± σ), см	81,62 ± 13,57	89,61 ± 11,7*	92,3 ± 11,9**
Число женщин с абдоминальным ожирением (ОТ > 80 см), абс. (%)	6 (40%)	25(61%)*	46(84%)**
ИЖМ (M ± σ)	9,7 ± 3,97	11,64 ± 3,58*	11,73 ± 3,8**

Примечание. * – различия с группой 1 достоверны ($p < 0,05$); ** – различия между группами 2 и 3 достоверны ($p < 0,05$).

У женщин старше 60 лет Т-критерий позвоночника коррелировал положительно с ОТ ($r = 0,53$), ИЖМ ($r = 0,46$), весом ($r = 0,43$), ОБ ($r = 0,42$), ИМТ ($r = 0,41$), приемом мочегонных препаратов более двух раз в неделю ($r = 0,4$), ИТМ ($r = 0,39$), СКФ ($r = 0,32$); отрицательные корреляции найдены с риском основных остеопоротических переломов по FRAX ($r = -0,44$), риском переломов бедра по FRAX ($r = -0,43$). Т-критерий шейки бедра коррелировал положительно с весом ($r = 0,53$), ИЖМ ($r = 0,51$), ИТМ ($r = 0,36$), наличием заболеваний желудочно-кишечного тракта ($r = 0,28$) и отрицательно – с продолжительностью ме-

нопаузы ($r = -0,42$), длительностью утренней скованности ($r = -0,31$), оценкой боли по ВАШ ($r = -0,27$).

Таким образом, ОП при РА встречался в 1,7 раз, а остеопоротические переломы – в 2,5 раза чаще, чем без РА. МПКТ при РА достоверно снижена в области шейки бедра. Преобладающими ФР развития ОП у пациентов с РА являются низкое потребление кальция с пищей, низкая физическая активность и низкая МПКТ.

Наиболее тесная прямая взаимосвязь получена между МПКТ в позвоночнике, шейке бедра, бедре и массой тела, а также клиренсом креатинина и обратная взаимосвязь – с длительностью менопаузы. Кроме того, МПКТ поясничного отдела позвоночника коррелировала с риском переломов по FRAX и количеством падений за последний год. МПКТ в шейке бедра – с наличием у пациентки головокружений и приемом антиостеопоротической терапии. МПКТ бедра была взаимосвязана с ИЖМ и ИТМ, с показателями FRAX.

Количество ФР переломов с возрастом увеличивается, особенно после 50 и 60 лет. При этом для каждой возрастной категории характерны определенные ФР переломов и падений: у женщин в возрасте до 50 лет переломы и падения ассоциированы с активностью РА; в 51–60 лет – со СКФ и ФР падений; старше 60 лет – со СКФ, длительностью менопаузы и активностью РА. У пациенток с РА в отличие от женщин без РА наблюдались переломы, характерные для сенильного ОП, в возрасте 58–63 лет.

3.5. Фенотипы композиционного состава тела у женщин с ревматоидным артритом

Ожирение и остеопения/ОП как изолированные состояния одинаково редко встречались как у пациенток с РА, так и в группе сравнения. У большинства женщин обеих групп наблюдалось сочетание остеопении/ОП с ожирением, т. е. остеопеническое ожирение (табл. 14).

Таблица 14 – Структура композиционного состава тела у пациенток с ревматоидным артритом в сравнении с женщинами без ревматоидного артрита

Состояние	Пациентки с РА (n = 86)	Женщины без РА (n = 81)
Остеопения/остеопороз, абс. (%)	7 (8,2%)	5 (6,2%)
Ожирение ($\geq 32\%$ общего жира), абс. (%)	15 (17,4%)	12 (14,8%)
Саркопения (ИТМ < 6 кг/м ²), абс. (%)	0	0
Остеопеническое ожирение, абс. (%)	42 (48,8%)	55 (67,9%)
Остеопеническая саркопения, абс. (%)	10 (11,6%)	3 (3,7%)
Саркопеническое ожирение, абс. (%)	3 (3,5%)	2 (2,5%)
Остеосаркопеническое ожирение, абс. (%)	9 (10,5%)	4 (4,9%)

Саркопения, оцениваемая по ИТМ, не встречалась как изолированное состояние и во всех случаях сочеталась либо с остеопенией/ОП (остеопеническая саркопения), либо с ожирением (саркопеническое ожирение), либо с обоими этими состояниями (остеосаркопеническое ожирение).

При сравнении групп женщин с ожирением (32% и более общего жира) и остеопеническим ожирением выявлено, что пациентки с остеопеническим ожирением имеют более высокий риск основных остеопоретических переломов и переломов бедра по FRAX, выше число ФР падений на одного пациента, большее число больных не могут выполнить тест «Стояние на одной ноге с открытыми глазами», ниже СКФ, вес, МПКТ в позвоночнике и шейке бедра (табл. 15).

Итак, саркопения не является изолированным состоянием и наблюдается в виде остеопенической саркопении либо саркопенического или остеосаркопенического ожирения.

Таблица 15 – Характеристика больных ревматоидным артритом с ожирением и остеопеническим ожирением

Показатель	Пациентки с ожирением (n = 15)	Пациентки с остеопениче- ским ожирением (n = 42)	p
Риск основных остеопоротических переломов по FRAX, М ± σ	10,94 ± 4,03	18,3 ± 8,77	p = 0,002
Риск переломов шейки бедра по FRAX (М ± σ)	0,37 ± 0,33	3,87 ± 6,48	p = 0,04
Число больных с высоким риском основных остеопоротических переломов по FRAX, абс.	2	19	p = 0,02; $\chi^2 = 5,38$
Число больных с высоким риском переломов бедра по FRAX, абс.	0	10	p = 0,03; $\chi^2 = 4,6$
Число факторов риска падений	2	3,16	p = 0,026
СКФ (М ± σ), мл/мин	82,89 ± 12,56	67,56 ± 14,08	p = 0,0007
Число больных с СКФ < 60 мл/мин, абс.	0	12	p = 0,016; $\chi^2 = 5,76$
Число пациенток, не выполнивших тест «Стояние на одной ноге с открытыми глазами», абс.	7	33	p = 0,0054; $\chi^2 = 7,75$
Вес (М ± σ), кг	81,83 ± 9,8	74,7 ± 10,8	p = 0,025
T-критерий L1-L4	0,42 ± 0,78	-1,15 ± 1,02	p = 0,0000
BMD L1-L4, г/см ²	1,25 ± 0,1	1,008 ± 0,127	p = 0,0000
T-критерий шейки бедра	-0,11 ± 0,56	-1,65 ± 0,62	p = 0,000
BMD шейки бедра, г/см ²	1,02 ± 0,08	0,81 ± 0,077	p = 0,0000

Резюме к главе 3

Пациентки с РА в сравнении с лицами без РА имели более низкий вес, ИМТ. Больные с ожирением (по ИМТ) были достоверно старше, чем женщины с нормальной массой тела. У лиц с ожирением в 2 раза реже встречались низкотравматичные переломы, был ниже риск основных остеопоротических переломов и переломов шейки бедра по FRAX, выше МПКТ, мышечная масса, ИТМ, СКФ, повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин с РА, в отличие от группы сравнения, установлены более низкое общее содержание жировой массы, содержание жировой массы в верхних конечностях и теле, ИЖМ. По ИЖМ ожирение у пациентов с РА встречалось достоверно реже. Получена наиболее тесная прямая взаимосвязь ИЖМ с ИМТ, весом, ОБ, ОТ, СКФ, степенью АГ, обратная – с повышенным риском переломов бедра по FRAX.

У пациентов с РА, в отличие от группы сравнения, было ниже содержание общей тощей массы, тощей массы верхних конечностей и тела, имелась тенденция к снижению ИТМ. Уменьшение ИТМ до критериев саркопении встречалось в два раза чаще, чем в контрольной группе. РК у женщин с РА встречалась в 6,06% случаев и была сопряжена с возрастом (старше 60 лет), нормальными показателями ИМТ, ранней менопаузой, длительностью и активностью РА, снижением МПКТ. Независимым предиктором РК был ИМТ.

У пациентов с РА ОП развивается 1,7 раза чаще, чем в группе сравнения. МПКТ была достоверно снижена в области шейки бедра. Больные с РА и сниженной МПКТ в отличие от женщин с РА и нормальными показателями по денситометрии имели достоверно меньшее содержание тощей массы, в 5,5 раз чаще у них диагностировалась саркопения. Среди ФР развития ОП и переломов у больных РА чаще встречались: низкое потребление кальция с пищей (98,2%), низкая физическая активность (85,7%), низкая МПКТ (74,5%). Установлена наиболее тесная прямая взаимосвязь МПКТ в позвоночнике, шейке бедра, бедре с массой тела и клиренсом креатинина и обратная – с длительностью менопаузы. При этом МПКТ в области поясничного отдела позвоночника обратно коррели-

ривала также с показателями FRAX и количеством падений за последний год, а МПКТ шейки бедра – с наличием у пациентки головокружений и приемом антиостеопоротической терапии. МПКТ в бедре связана с ИЖМ, ИТМ, обратная корреляция получена с показателями FRAX. Остеопоротические переломы у женщин с РА встречались в 2,5 раза чаще. Обращает на себя внимание структура переломов: у пациенток с РА в возрасте от 58 до 63 лет отмечены единичные переломы плечевой кости и шейки бедра, характерные для сенильного ОП. Повышенный риск переломов ассоциируется с низкой МПКТ и риском переломов по FRAX.

С возрастом и увеличением длительности РА нарастают частота остеопоротических переломов, риск их развития по FRAX, число ФР падений, снижается МПКТ как в области поясничного отдела позвоночника, так и бедра. Для всех возрастов актуальны такие ФР развития ОП и переломов, как масса тела, ИМТ, ИТМ, ИЖМ, риск переломов по FRAX. У женщин в более молодом возрасте (до 50 лет) основными ФР снижения МПКТ являются прием метотрексата в неадекватных дозах и отсутствие профилактического приема препаратов кальция и витамина D. В возрасте 51–60 лет у женщин возрастает значение нарушения функции почек (СКФ), влияние ФР падений. У пожилых пациенток (старше 60 лет) определяющими являются функция почек, длительность менопаузы и активность РА.

В структуре композиционного состава тела у женщин с РА преобладали остеопеническое ожирение и различные фенотипы саркопении: остеосаркопеническое ожирение, остеопеническая саркопения и саркопеническое ожирение. Реже встречались изолированные состояния: остеопения/ОП и ожирение.

Глава 4. ДИАГНОСТИКА И ПРЕДИКТОРЫ САРКОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

4.1. Диагностика саркопении у больных ревматоидным артритом

Согласно алгоритму по выявлению саркопении, предложенному Европейской рабочей группой по саркопении у лиц пожилого возраста (2018) были обследованы 99 пациенток с РА (рис. 2).



Рисунок 2 – Диагностика саркопении в соответствии с алгоритмом выявления саркопении по критериям Европейской рабочей группы по саркопении у лиц пожилого возраста (2018)

У 90 пациенток (90,9%) сила кисти была снижена: в обеих руках – у 86 (86,9%), хотя бы в одной руке – у 4 (4%), им поставлен диагноз вероятной саркопении. Низкий ИТМ выявлен у 22 больных (22,2%), им поставлен достоверный диагноз саркопении.

По результатам оценки мышечной функции с помощью батареи тестов (SPPB), не смогли простоять в позиции ноги вместе более 10 с 8 женщин (8,1%), в полутандеме – 39 (39,4%), в тандеме – 71 (71,7%). При этом один балл получили 8 пациенток, 2 балла – 31, 3 балла – 32, 4 балла – 28. Скорость прохождения дистанции в 4 метра была снижена у 24 пациенток (24,2%). При этом один балл не получила ни одна женщина, 2 балла – 3, 3 балла – 6, 4 балла – 90. Подняться со стула без опоры на руки не смогли 6 пациенток (6,1%). Остальные испытуемые получили следующие баллы: 1 балл – 8 женщин; 2 балла – 17, 3 балла – 47 и 4 балла – 21. В результате низкая мышечная функция выявлена у 17 пациенток (17,2%) (8 баллов и менее), но только 5 (5,1%) из них имели низкую мышечную массу и силу, что позволило диагностировать у них тяжелую саркопению.

Низкая мышечная функция выявлена у 23 из 99 женщин, в том числе у 5 – с тяжелой саркопенией. 18 больных с РА и сниженной мышечной функцией, но без саркопении были старше женщин с РА и нормальной мышечной функцией без саркопении (63,67 и 59,66 лет соответственно, $p < 0,05$). У них чаще выявлялась 3-я степень активности РА, был выше риск переломов шейки бедра по FRAX, ИТМ, МПК в бедре, больше вес и ОТ ($p < 0,05$).

Сумма баллов по SPPB прямо коррелировала с данными динамометрии левой ($r = 0,47$) и правой ($r = 0,38$) руки, обратные корреляции получены с HAQ ($r = -0,57$), ФК ($r = -0,39$), возрастом ($r = -0,24$), DAS28 ($r = -0,24$), количеством падений за последний год ($r = -0,22$).

По результатам регрессионного анализа наиболее значимыми показателями, от которых зависит успех выполнения батареи тестов SPPB (с поправкой на возраст пациенток), являются DAS28 и HAQ (табл. 16).

Таблица 16 – Результаты множественной регрессии для зависимой переменной сумма баллов SPPB

Число пациенток, n = 99	Regression Summary for Dependent Variable: SPPB R = ,61273953 R ² = ,37544974 Adjusted R ² = ,33381305 F (6,90) = 9,0173 p < 0,00000 Std.Error of estimate: 1,5574					
	Beta	Std. Err.	B	Std. Err.	t (4)	p-level
Intercept			10,242	0,7181	14,263	0,000000
DAS28	0,22717	0,1137	0,43049	0,2148	2,0038	0,048100
ФК	-0,1717	0,1271	-0,5558	0,4115	-1,3507	0,180194
Динамометрия на правой руке	-0,2188	0,1746	-0,0813	0,0649	-1,2536	0,213245
Динамометрия на левой руке	0,2239	0,1674	0,08210	0,0614	1,337	0,184599
Падения за последний год	-0,0651	0,0881	-0,0835	0,1129	-0,7394	0,461566
HAQ	-0,5843	0,1225	-1,7625	0,3693	-4,7725	0,000007

Таким образом, у подавляющего числа пациенток с РА (90,9%) выявлена вероятная саркопения, что позволило назначить им лечение. У 22,2% женщин с РА установлена достоверная саркопения, в том числе у 5,1% – тяжелая. Успех выполнения батареи тестов SPPB зависит от активности РА (DAS28) и функционального статуса пациента (HAQ).

4.2. Характеристика пациенток с ревматоидным артритом и саркопенией

У больных РА с саркопенией в отличие от пациенток с РА без саркопении установлена более высокая рентгенологическая стадия РА, большее количество эрозий в суставах (табл. 17).

Таблица 17 – Характеристика пациенток с ревматоидным артритом и саркопенией

Показатель	Пациентки с РА и саркопенией (n = 22)	Пациентки с РА без саркопении (n = 77)	p
Рентгенологическая стадия РА (M ± σ)	2,73 ± 0,94	2,25 ± 0,75	0,02
Количество эрозий по Шарпу (M ± σ)	2,64 ± 2,54	1,55 ± 2,21	0,049
СОЭ, мм/ч	27,18 ± 13,36	20,58 ± 11,98	0,034
ЧБС 28	12,23 ± 10,39	7,91 ± 8,65	0,043
СКФ (M ± σ), мл/мин	60,28 ± 16,58	66,41 ± 16,66	0,013
Общая жировая масса, кг	21,77 ± 6,8	30,59 ± 9,86	0,000000
ИЖМ, кг/м ²	8,77 ± 2,44	12,33 ± 3,56	0,000038
T-критерий позвоночника	-1,97 ± 1,66	-0,81 ± 1,31	0,0011
BMD позвоночника, г/см ²	0,95 ± 0,21	1,09 ± 0,16	0,0012
T-критерий бедра	-1,78 ± 0,86	-1,2 ± 0,95	0,013
BMD бедра, г/см ²	0,792 ± 0,12	0,872 ± 0,13	0,013

У пациенток с РА и саркопенией была выше активность РА, определяемая по СОЭ, большее число болезненных суставов (осмотр 28 суставов). Снижение тощей массы сопровождалось повышением жировой массы и ИЖМ, а также снижением МПКТ в позвоночнике и бедре.

Итак, пациенток с РА и саркопенией отличает от больных РА без саркопении более высокая активность и рентгенологическая стадия РА, что свидетельствует о влиянии РА на развитие саркопении. Снижение тощей массы сопровождается уменьшением костной и жировой массы.

4.3. Предикторы саркопении у пациенток с ревматоидным артритом

В группе пациенток с РА установлены корреляции ИТМ с ИМТ ($r = 0,745$), весом ($r = 0,704$), ОБ ($r = 0,64$), ОТ ($r = 0,633$), МПКТ бедра общей ($r = 0,317$), МПКТ позвоночника ($r = 0,276$), МПКТ шейки бедра ($r = 0,225$), ростом в 25 лет ($r = 0,23$), возрастом ($r = 0,219$). Обратные корреляции получены с рентгенологической стадией РА ($r = -0,315$), количеством эрозий по Шарпу ($r = -0,31$), стадией РА ($r = -0,47$).

С помощью метода множественной логистической регрессии получены независимые предикторы ИТМ: вес менее 70 кг – ОШ – 9,037 (95% ДИ 2,261–36,113) ($p < 0,002$); прием ГК более 3 месяцев – ОШ – 4,736 (95% ДИ 1,118–20,058) ($p = 0,035$).

Таким образом, нами впервые выявлены предикторы саркопении у пациенток с РА: вес менее 70 кг и прием ГК более трех месяцев. Имеющиеся литературные данные касаются лишь предикторов саркопении в общей популяции, среди которых отмечен ИМТ.

Глава 5. ФАКТОРЫ РИСКА ПАДЕНИЙ У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

5.1. Факторы риска падений у пациенток с ревматоидным артритом

Пациентки с РА имели множественные ФР падений (табл. 18): нарушения зрения (84%), сна (72%), низкую физическую активность (58%), снижение уровня креатинина (35,7%) и прием седативных препаратов (12,5%). В среднем на одну пациентку приходилось три ФР падений. Из них ОП выявлен у 21 женщины (18,8%), остеопения – у 40 (35,7%).

Таблица 18 – Факторы риска падений у пациенток с ревматоидным артритом

Фактор риска	Абс.	%
Низкая физическая активность	96	85,7
Снижение уровня креатинина	40	35,7
Нарушения сна	82	73,2
Нарушения зрения	94	84
Прием седативных препаратов	14	12,5

Повышенный риск падений наблюдался у 64% пациенток с РА, они не могли выполнить по крайней мере два из четырех тестов или не выполнили один тест и имели частые (более двух раз в год) падения. При оценке риска падений установлено, что испытуемые не могли пройти следующие тесты: «Стояние на одной ноге с открытыми глазами» (69,6%), «Встань и иди» (52,7%), «Подняться со стула без опоры на руки» (51%), «Пройти без остановки 100 метров» (33%) (табл. 19).

Таблица 19 – Результаты тестирования для определения повышенного риска падений у пациенток с ревматоидным артритом

Показатель	Абс.	%
Выполнение теста «Встань и иди» в течение более 10 с	59	58,4
Стояние на одной ноге с открытыми глазами менее 10 с	78	77,2
Невозможность пройти без остановки 100 м	37	36,6
Невозможность подняться со стула без опоры на руки	57	56,4
Частые падения	40	39,6

Частота падений коррелировала с наличием у пациентки ОП ($r = 0,26$), длительностью менеопаузы ($r = 0,4$), ФК ($r = 0,4$), продолжительности утренней скованности ($r = 0,4$), приемом бифосфонатов ($r = 0,35$), длительностью приема бифосфонатов ($r = 0,35$), приемом препаратов кальция и витамина D ($r = 0,35$), длительностью приема препаратов кальция и витамина D ($r = 0,35$), числом болезненных суставов ($r = 0,21$), индексом DAS28 ($r = 0,21$), интенсивностью боли по ВАШ ($r = 0,2$), МПКТ позвоночника ($r = -0,27$), Т-критерием позвоночника ($r = -0,27$), риском переломов бедра по FRAX ($r = 0,25$), клиренсом креатенина ($r = -0,24$), ростом ($r = -0,23$), МПКТ шейки бедра ($r = -0,21$), Т-критерием шейки бедра ($r = -0,2$), болями в спине ($r = -0,2$), тощей массой рук ($r = -0,2$).

Следовательно, большинство женщин с РА имели повышенный риск падений, чаще не могли выполнить тест со стоянием на одной ноге с открытыми глазами, т. е. множественные ФР падений. В среднем на одну пациентку приходилось три ФР падений. При сочетании РА с РК и снижением МПКТ риск падений повышался (табл. 20).

Таблица 20 – Повышенный риск падений у женщин с ревматоидным артритом (по числу невыполненных тестов)

Показатель	Риск падений	Показатель	Риск падений
С саркопенией (n = 22)	2,77 ± 1,85	Без саркопении (n = 77)	2,7 ± 1,79
С ревматоидной кахексией (n = 6)	4 ± 1,67*	Без ревматоидной кахексии	2,68 ± 1,81
Со снижением МПКТ (n = 99)	2,98 ± 1,84*	Без снижения МПКТ	2,1 ± 1,73

Примечание. * – p < 0,05

5.2. Особенности факторов риска падений в зависимости от возраста больных ревматоидным артритом

С возрастом наблюдалось нарастание числа ФР и частоты падений, увеличивалось число пациентов, не выполняющих тесты (табл. 21).

Таблица 21 – Особенности падений в зависимости от возраста пациенток с ревматоидным артритом

Показатель	Группы пациенток в зависимости от возраста		
	группа 1 (n = 15) до 50 лет (44,3 ± 4,67 года)	группа 2 (n = 41) 51–60 лет (55,2 ± 2,84 года)	группа 3 (n = 55) старше 60 лет (68,13 ± 5,46 года)
Число ФР падений, М	1,77	2,5*	3,22**
Число выполнивших тест «Встань и иди» дольше 10 с, абс. (%)	4 (27%)	19(46%)*	35(64%)**

Показатель	Группы пациенток в зависимости от возраста		
	группа 1 (n = 15) до 50 лет (44,3 ± 4,67 года)	группа 2 (n = 41) 51–60 лет (55,2 ± 2,84 года)	группа 3 (n = 55) старше 60 лет (68,13 ± 5,46 года)
Число простоявших на одной ноге с открытыми глазами более 10 с, абс. (%)	7 (47%)	25(61%)*	45(82%)**
Число лиц, не прошедших без остановки 100 м, абс. (%)	3(20%)	9(22%)*	24(44%)**
Частые падения (более двух раз в год), абс. (%)	4(27%)	8(20%)	28(51%)**

Примечание. * – различия с группой 1 достоверны ($p < 0,05$); ** – различия между группами 2 и 3 достоверны ($p < 0,05$).

Резюме к главе 5

Установлено, что 72 пациентки (64%) с РА имели повышенный риск падений (более двух ФР), который у большинства (в 61 случае) сочетался с ОП или остеопенией. Среди ФР падений чаще всего выявлялись нарушения зрения, сна, низкая физическая активность. Пациентки не могли выполнить следующие тесты: «Стояние на одной ноге с открытыми глазами» (69,6%), «Встань и иди» (52,7%), «Подъем со стула без опоры на руки» (51%), «Пройти без остановки 100 м» (33%). Итак, наиболее высокую диагностическую значимость в определении повышенного риска падений имели следующие тесты: «Стояние на одной ноге с открытыми глазами», «Встань и иди», «Подъем со стула без опоры на руки». Риск падений повышался при сочетании РА с РК и снижением МПКТ.

**Глава 6. ДИНАМИКА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ
И КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА
У ПАЦИЕНТОК С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ
С ВКЛЮЧЕНИЕМ АНТИОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
ЧЕРЕЗ ОДИН И ТРИ ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ**

**6.1. Динамика минеральной плотности костной ткани
и композиционного состава тела**

у пациенток с ревматоидным артритом через один год наблюдения

До начала наблюдения только 10 пациенткам из 106, у которых был выявлен ОП, была проведена денситометрия, но только 6 женщинам назначена алендроновая кислота в сочетании с препаратами кальция и витамина D, 4 пациентки получали только препараты кальция.

После нашего обследования ОП выявлен у 38 пациенток, у 25 женщин диагноз поставлен по данным остеоденситометрии, у 13 – показатели денситометрии соответствовали остеопении или норме, но с учетом предшествующих переломов в анамнезе и высокого FRAX был поставлен диагноз ОП. Этим женщинам назначены препараты алендроновой кислоты, кальция и витамина D. У 42 пациенток выявлена остеопения, им назначены препараты кальция и витамина D. Норма, по данным остеоденситометрии, выявлена у 26 пациенток. Эти женщины имели множественные ФР переломов и падений, поэтому в качестве профилактики им также назначены препараты кальция и витамина D.

Через год наблюдения только 18 из 38 пациенток с ОП имели возможность пройти остеоденситометрию. У них на фоне антиостеопоротической терапии (табл. 22) достоверно снизилась активность РА по данным индекса DAS 28, СРБ, СОЭ, число припухших (ЧПС) и болезненных суставов (ЧБС). Улучшился функциональный статус пациенток: по данным индекса HAQ, стал преобладать I ФК,

увеличилось количество больных, успешно выполняющих тест «Встань и иди» ($p < 0,05$).

Таблица 22 – Динамика активности ревматоидного артрита и функционального статуса у пациентов с остеопорозом на фоне остеопоротической терапии

Показатель	Динамика параметров РА	
	исходно (n = 18)	через год (n = 18)
Активность:		
I	9*	15
II	9	3
III	0	0
ФК:		
I	10*	16
II	6	2
III	2	0
IV	0	0
HAQ	0,94 ± 0,69*	0,84 ± 0,51
Число невыполнивших тест «Встань и иди» в течение 10 с, абс	9*	2
СОЭ, мм/ч	21,65 ± 8,52	16,12 ± 9,03
СРБ, г/л	6,86 ± 7,95	4,4 ± 4,38
DAS 28	4,09 ± 1	3,09 ± 0,97
ЧПС 28	1 ± 1,88	0,05 ± 0,24
ЧБС 28	11,17 ± 10,35	5,44 ± 6,26
Общее состояние здоровья – оценка пациента	49,33 ± 10,62	58,55 ± 13,54
Общее состояние здоровья – оценка врача	49,83 ± 13,63	62,27 ± 14,75
Болевой синдром по ВАШ	43,06 ± 16,55	35 ± 17,57

Примечание. * – $p < 0,05$.

Как видим, произошло уменьшение интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ ($p < 0,05$). Улучшилось общее состояние здоровья по оценке врача и пациента ($p < 0,05$). Также у них достоверно повысился Т-критерий в области позвоночника и шейки бедра (табл. 23), не выявлено новых остеопоротических переломов, при этом в ти раза сократилось число пациентов с саркопенией. Снизилось число ФР и частота падений.

Таблица 23 – Динамика минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела у пациенток с ревматоидным артритом и остеопорозом на фоне остеопоротической терапии

Показатель	Динамика показателей при РА и ОП	
	исходно (n = 18)	через год (n = 18)
Т-критерий позвоночника, $M \pm \sigma$	$-2,37 \pm 1,17^*$	$-2,15 \pm 1,18$
Т-критерий шейки бедра, $M \pm \sigma$	$-1,99 \pm 0,74^*$	$-1,91 \pm 0,71$
Число ФР падений	$3,06 \pm 1,7$	$1 \pm 1,4$
Частые падения (более двух раз в год)	8	1
ИТМ ($M \pm \sigma$), $кг/м^2$	$6,51 \pm 0,72$	$6,52 \pm 0,69$
ИТМ 5,67 и более (саркопения)	3*	1

Примечание. * – $p < 0,05$.

У 12 пациенток с РА и ОП, получавших лечение препаратами алендроновой кислоты, кальция и витамина D, не проводилась коррекция лечения базисными противовоспалительными препаратами. В этой группе достоверно повысились МПКТ ($0,934 \pm 0,14$ и $0,96 \pm 0,14$) и Т-критерий в области позвоночника ($-2,09 \pm 1,15$ и $-1,9 \pm 1,2$), достоверных различий МПКТ шейки бедра не получено.

Исходно препараты кальция и витамина D в качестве профилактики получали 45 пациенток из 102, длительность приема составила $19,44 \pm 12,22$ месяца. При обследовании не выявлено достоверных различий между группой профилактики (45 пациенток) и сравнения (57 больных) по уровню ионизированного кальция, фосфора в крови, данным остеоденситометрии. Вместе с тем установлено, что у пациенток, получавших препараты кальция и витамина D, в 1,6 раза

реже встречался ОП и в 1,5 раза реже – остеопоротические переломы. Средний уровень ионизированного кальция в крови пациентов из группы профилактики на фоне приема кальция и витамина D составил $1,14 \pm 0,12$ ммоль/л, фосфора $1,14 \pm 0,14$ ммоль/л.

После проведения остеоденситометрии 60 женщинам без признаков ОП (отсутствие остеопоротических переломов в анамнезе, нормальная МПКТ) рекомендовано продолжить или начать вновь прием кальция и витамина D. Установлена высокая приверженность к приему препаратов у 47 (группа профилактики) из 60 пациенток и отсутствие таковой у 13 (группа сравнения). Последние отказались от приема препаратов и не посещали ревматолога в течение года. За год наблюдения у лиц группы профилактики не отмечено остеопоротических переломов, в то время как у 2 из 13 (15,4%) женщин группы сравнения возникли периферические переломы. В группе профилактики не отмечено достоверных изменений МПКТ в области позвоночника или бедра. При этом у 13% отмечена положительная динамика МПКТ в области позвоночника и шейки бедра (прирост более 3% за год) и у 74% пациенток МПКТ оставалась стабильной (не изменялась более чем на $\pm 3\%$ в год). Вместе с тем только у 13% отмечена отрицательная динамика МПКТ (снижение более чем на 3% за год).

Из 42 больных, прошедших остеоденситометрию через один год, ОП выявлен у 11, остеопения – у 23, норма – у 8. У них достоверно увеличился уровень ионизированного кальция в крови (табл. 24), однако оставался в пределах нормы, уровень фосфора в крови не менялся.

На фоне коррекции дозы метотрексата достоверно снизилась активность РА по DAS28, стала преобладать 1-я степень активности, I ФК, снизилось ЧБС 28, число больных с высоким риском переломов бедра по FRAX и пациентов, не выполнивших тест «Встань и иди».

Таблица 24 – Активность ревматоидного артрита и риск переломов у пациенток в динамике через год

Показатель	Динамика показателей при РА	
	исходно (n = 42)	через год (n = 42)
Остеопороз, абс.	12	11
Остеопения, абс.	21	23
Норма, абс.	9	8
T-критерий позвоночника	-0,33 ± 1,44	-0,587 ± 1,36
T-критерий шейки бедра	-1,19 ± 0,88	-1,2 ± 0,97
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,12 ± 0,12*	1,24 ± 0,06
Фосфор, ммоль/л	1,09 ± 0,2	1,16 ± 0,116
DAS 28	3,96 ± 1,15*	3,05 ± 0,99
Активность:		
I	10*	22
II	12*	2
III	2	0
ФК:		
I	1*	20*
II	16*	4*
III	6	0
IV	1	0
ЧБС 28	8,58 ± 8,92*	3,58 ± 4,99
Число пациенток с высоким риском переломов шейки бедра по FRAX, абс.	6*	1
Число не выполнивших тест «Встань и иди», абс	11*	3

Примечание. * – p < 0,05.

Таким образом, комплексный подход ревматолога к лечению больных РА с адекватной коррекцией базисной противовоспалительной терапии, антиостеопоротического лечения, профилактики ОП и переломов позволяет контролировать активность заболевания, улучшает функциональные возможности, уменьшает болевой синдром и улучшает общее состояние пациенток.

6.2. Динамика минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела у пациенток с ревматоидным артритом на фоне терапии с включением антиостеопоротических препаратов через три года наблюдения

Через три года были обследованы 99 пациенток с РА. Одна больная перенесла острое мозговое нарушение кровообращение (ОМНК), одна умерла от инфаркта, 12 женщин не смогли прийти на обследование.

Достоверно снизилась активность РА (по индексу DAS28) на фоне коррекции базисной терапии: повышение дозы метотрексата (с $12,57 \pm 3,67$ до $14,04 \pm 4,37$ мг/нед., $p < 0,05$), перевод 15 пациенток из-за плохой переносимости с метотрексата на другие препараты (сульфасалазин, лефлуномид, плаквенил), назначение этанерцепта одной больной и увеличение числа обследованных, принимающих ГК в постоянной дозе 5 мг (4 женщины). Несмотря на прогрессирование рентгенологических изменений (рост числа больных с IV рентгенологической стадией), отмечено улучшение функциональных способностей (увеличилось число больных с I ФК и снизилось – со II и III ФК). Улучшился функциональный статус пациенток по индексу HAQ. Снизился риск падений: уменьшилось число пациенток, которые не могли пройти без остановки 100 м и подняться со стула без опоры на руки, не выполняющих тест «Встань и иди», «Стояние на одной ноге с открытыми глазами менее 10 с» (табл. 25).

Таблица 25 – Динамика показателей активности и функционального статуса больных ревматоидным артритом

Показатель	Динамика показателей при РА	
	исходно (n = 99)	через 3 года (n = 99)
DAS 28	4,25 ± 1,09	2,73 ± 1*
Рентгенологическая стадия РА:		
I	6	0
II	65	62
III	12	8
IV	16	29*
ФК		
I	30	70*
II	61	26*
III	8	3
IV	0	0
HAQ, M ± σ	1,2 ± 0,84	0,85 ± 0,63*
Число ФР падений, M ± σ	2,81 ± 1,81	1 ± 0,96*
Число не выполнивших тест «Встань и иди» более 10 с, абс.	51	39*
Число простоявших на одной ноге с открытыми глазами менее 10 с, абс.	73	18*
Число пациенток, которые не могли пройти без остановки 100 м, абс.	36	9*
Число пациенток, которые не могли подняться со стула без опоры на руки, абс.	55	5*

Примечание. * – p < 0,05.

Денситометрия с определением композиционного состава тела выполнена 12 пациенткам, в том числе трем с исходной саркопенией. В динамике саркопении сохранялась только у одной женщины и новых случаев саркопении не выявлено. Наблюдалась тенденция к увеличению мышечной и уменьшению жировой массы. Достоверных различий в МПКТ не выявлено (табл. 26).

Таблица 26 – Динамика минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела у пациенток с ревматоидным артритом

Показатель	Динамика	
	исходно (n = 12)	через три года (n = 12)
МПКТ в позвоночнике, г/см ²	0,996 ± 0,24	1,037 ± 0,23
Т-критерий позвоночника	-1,6 ± 1,9	-1,39 ± 1,86
МПК в шейке бедра, г/см ²	0,815 ± 0,109	0,807 ± 0,109
Т-критерий шейки бедра	-1,62 ± 0,78	-1,71 ± 0,75
МПКТ бедра общая, г/см ²	0,856 ± 0,16	0,853 ± 0,158
Т-критерий бедра общий	-1,21 ± 1,23	-1,25 ± 1,29
ИТМ (M ± σ), кг/м ²	6,61 ± 1,32	6,85 ± 1,18
ИТМ 5,67 и менее (саркопения)	3	1
ИЖМ (M ± σ), кг/м ²	11,09 ± 3,47	10,73 ± 3,15

Таким образом, на фоне коррекции базисной и антиостеопоротической терапии через три года значительно снизилась активность РА, улучшился функциональный статус пациенток, снизился риск падений, возникла тенденция к повышению мышечной массы.

Резюме к главе 6

Персонализированный подход к пациенту, основанный на систематическом наблюдении ревматологом в амбулаторных условиях, предусматривающий коррекцию базисной противовоспалительной терапии, назначение антиостеопоротического лечения, физиолечения, лечебной физкультуры, способствует облегчению боли, стиханию воспалительного процесса, улучшает работу в суставах за счет увеличения амплитуды движения и укрепления мышц у больных РА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из наиболее часто встречающихся ревматологических заболеваний является РА – иммуновоспалительное заболевание, в основе которого лежит хронический воспалительный процесс, поражающий не только суставы, но и внутренние органы. РА способствует снижению качества жизни пациентов, потере трудоспособности, требует высоких экономических затрат на лечение и лабораторные исследования. Продолжительность жизни больных РА остается низкой, несмотря на современные методы диагностики и лечения (с использованием базисных противовоспалительных и генно-инженерных препаратов). Поэтому интерес к РА не ослабевает. Неуклонно увеличивается число исследований, посвященные коморбидной патологии при РА [25].

Хроническое воспаление при РА приводит к снижению жировой и мышечной массы (саркопения и РК). Саркопения проявляется снижением мышечной массы, мышечной силы и физической активности. Заболевание приводит к падениям, переломам и увеличению смертности пациентов. Проблема саркопении при различных заболеваниях с каждым годом привлекает все большее внимание зарубежных, так и отечественных ученых. Работ, посвященных этой патологии, выполненных российскими учеными, недостаточно. Перекрестным синдромом саркопении является РК – состояние, связанное с тяжелой потерей веса, жировой и мышечной массы, повышенным катаболизмом белков вследствие влияния основного заболевания [206]. Для диагностики РК используют ИЖМ и нежировой массы. Однако не существует единых критериев в постановке диагноза, не установлена частота заболевания. Российские исследования по РК отсутствуют.

Повышение жировой массы осложняет течение РА, приводя к развитию сопутствующей патологии (особенно велико влияние на состояние сердечно-сосудистой системы).

В работах как зарубежных, так и российских авторов доказано негативное влияние РА не только на содержание жировой и мышечной массы, но и на

МПКТ [2], что способствует снижению скорости ходьбы у больных РА [156], увеличению количества падений и переломов.

Локальный (околосуставной) ОП является одним из проявлений РА и формируется до образования костных эрозий. РА также способствует и генерализованной потере костной массы, которая наблюдается с самого начала заболевания. В большом количестве исследований доказано, что пациенты с РА ежегодно теряют большее количество костной массы, чем лица без РА [41]. В современной литературе уделяется большое внимание изучению ФР развития ОП и переломов у больных РА. Однако не уточнены особенности структуры ФР, а также их особенности в зависимости от возраста пациента.

В последнее время появляются работы, посвященные фенотипам саркопении. Сочетание ее с ОП и/или ожирением усугубляет течение основного заболевания, способствуя инвалидизации и смертности пациентов.

Цель научного исследования – установить у женщин, больных РА, особенности композиционного состава тела, сопоставить их с изменениями МПКТ и оценить влияние на риск переломов и падений.

Обследовано 112 женщин с РА, наблюдавшихся в городском ревматологическом центре или проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении ОБУЗ ГКБ № 4 г. Иваново и в клинике ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России. Длительность заболевания в среднем составила $8,25 \pm 9,01$ года (от 1,5 месяцев до 45 лет). Средний возраст пациенток – $61,13 \pm 9,72$ года (35–79 лет). В группу сравнения вошли 86 женщин без признаков РА, средним возраст – $57 \pm 5,35$ года (46–67 лет).

Преобладали серопозитивный РА (75,5%) 2-й степени активности (48,2%), II рентгенологической стадии (67%) II ФК (54,5%). Внесуставные (системные) проявления в виде ревматоидных узелков определялись у 6 женщин (5,4%).

Все пациентки получали базисную противовоспалительную терапию: 97 (86,6%) – метотрексат в средней дозе $12,45 \pm 3,19$ мг в неделю (7,5–20 мг/нед.), 10 (8,9%) – гидроксихлорохина сульфат, 4 (3,6%) – сульфасалазин, одна (0,9%) – циклофосфан. ГК более трех месяцев принимали 33 женщины

(29%), из них постоянно – 2 (1,7%) по 5 мг в сутки. Внутрисуставные инъекции с введением ГК (дипроспан, кинолок) выполнялись 26 пациенткам (23,2%). 82 больные (73,2%) принимали селективные (мелоксикам, нимесулид) или неселективные (аэртал) НПВС: 20 (17,9%) – постоянно, 62 (55,4%) – по требованию. Не нуждались в препаратах НПВС 30 пациенток (26,8%). Использовалась местная терапия с применением НПВС в виде мазей и гелей, аппликаций с димексидом. Кроме этого 34 пациентки проходили физиолечение: УВЧ, магнитотерапию на область пораженных суставов.

Из сопутствующей патологии встречались заболевания желудочно-кишечного тракта у 76 пациенток (67,9%), бронхолегочной – у 3 (2,7%), сердечно-сосудистой – у 4 (3,6%). 69 больных (61,6%) страдали гипертонической болезнью: артериальная гипертензия 1-й степени имела у 21 (18,8%), 2-й степени – у 36 (32,1%), 3-й степени – у 12 (10,7%). Гипотензивные препараты получали 34 женщины (30,4%), из них 10 (8,9%) – в сочетании с тиазидными диуретиками. Среди заболеваний щитовидной железы у 9 больных (8%) встречался эутиреоидный узловой зоб, лечение (L- тироксин в дозе 75 мг в сутки) в течение 2 месяцев по этому поводу получала только одна пациентка (0,9%).

В постменопаузе находились 100 женщин (89,3%). Ранняя менопауза (до 45 лет) выявлена у 17 пациенток (15,2%).

Больные посещали ревматолога каждые 3–6 месяцев. При каждом визите проводилась профилактика ФР переломов и падений, коррекция базисной противовоспалительной и антиостеопоротической терапии.

На первом этапе осуществлялся сбор анамнеза, выявление сопутствующей патологии, факторов риска развития ОП, переломов и падений, клинический осмотр, выполнялись лабораторные и инструментальные исследования, заполнялись опросники, назначалась медикаментозная терапия. Остеоденситометрия с определением композиционного состава тела выполнены 106 из 112 пациенток.

На втором этапе (через один год) обследованы 90 больных: из них 48 проведена остеоденситометрия, включающая исследование композиционного состава

ва тела, и 42 пациенткам исследование не выполнено по финансовым причинам, 22 не смогли прийти на повторный визит.

На третьем этапе (через три года) исследование проведено 99 больным, в том числе 13 была выполнена остеоденситометрия с оценкой композиционного состава тела.

Клинические методы исследования пациенток включали: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр. Проводилась оценка показателей: ВАШ, DAS28, ИМТ, ОТ, ОБ, ИТБ, НАQ. Выявление факторов риска развития ОП и переломов, а также падений выполнялось согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу [14]. Десятилетний абсолютный риск основных остеопоротических переломов и десятилетний абсолютный риск переломов проксимального отдела бедра оценивали при помощи калькулятора FRAX.

Лабораторные методы исследования включали общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, АЛТ, АСТ, кальция, фосфора, холестерина, ЛПВП, ЛПНП, СКФ по формуле Кокрофта – Гаулта. С помощью иммунологического анализа определяли уровень СРБ, РФ в крови. Лабораторные исследования крови и мочи проводились на базе клинической и биохимической лаборатории ОБУЗ ГKB № 4 г. Иваново и биохимической лаборатории клиники ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России.

Использовались инструментальные методы исследования. Всем пациенткам выполнялось рентгенологическое исследование кистей рук и стоп. Оценка МПКТ позвоночника, проксимального отдела бедра (шейка бедра) и бедренной кости, а также композиционный состав тела проводились с помощью рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии на аппарате «Lunar Prodigy» («General Electric», USA). ИТМ рассчитывался как суммарная тощая масса верхних и нижних конечностей (кг) / рост (m^2), ИТМ менее $6 \text{ кг}/m^2$ указывал на наличие саркопении [118]. За ожирение у пациентов с РА принимали содержание жировой массы 32% и более от общей массы.

На основании данных, полученных при денситометрии, и исследовании композиционного состава тела выделяли фенотипы саркопении [148]: остеопе-

ническая саркопения, остеопеническое ожирение, саркопеническое ожирение, остеосаркопеническое ожирение.

Для определения повышенного риска падений использовали ряд тестов, рекомендованных Российской ассоциацией по остеопорозу [14]: «Вставание со стула», «Встань и иди», «Стояние на одной ноге с открытыми глазами», «Пройти без остановки 100 метров» с учетом частоты падений.

Для диагностики саркопии использовали алгоритм Европейского консенсуса по саркопии [236], включающий измерение мышечной силы кистевым динамометром, оценку содержания мышечной массы по ИТМ на основании анализа композиционного состава тела и батарею тестов для оценки физической работоспособности [176, 236].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» («StatSoft.Inc», USA, 2001) [16]. При нормальном распределении признака результаты были представлены в виде средней (M) и среднеквадратичного отклонения (σ) ($M \pm \sigma$), статистическая значимость различий между группами оценивалась при помощи t -критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Сила корреляционных связей оценивалась с использованием критерия Спирмена (r), а также регрессионного анализа. Для выяснения вклада каждой независимой переменной в предсказание зависимой переменной (определение независимых предикторов) применялся метод множественной логистической регрессии в программе SPSS.

У пациентов с РА выявлены более низкие, чем в группе сравнения, показатели ИМТ ($27,8 \pm 4,82$ и $30,27 \pm 5,18$ соответственно, $p = 0,00092$) общей жировой массы ($28,5 \pm 9,9$ и $33,53 \pm 10,0$, $p = 0,00089$), жировой массы верхних конечностей ($3,14 \pm 1,4$ и $3,65 \pm 1,22$, $p = 0,0082$) и теле ($14,96 \pm 5,37$ и $17,769 \pm 5,415$, $p = 0,00041$), у них чаще встречался андройдный тип ожирения (30,2 и 9,9% соответственно). Больные с ожирением I–II степени были достоверно старше, чем пациентки с нормальной массой тела. У них в два раза реже встречались низкотравматичные переломы, был ниже риск основных остеопоротических перело-

мов и переломов шейки бедра по FRAX, выше МПКТ, содержание тощей (мышечной) массы, ИТМ, СКФ. Саркопения и РК в этой группе не встречались.

Содержание тощей (мышечной) ткани у женщин с РА было достоверно ниже ($38,29 \pm 5,68$ и $40,97 \pm 5,339$ соответственно, $p = 0,0011$) за счет тощей массы верхних конечностей ($4,02 \pm 0,68$ и $4,389 \pm 0,672$, $p = 0,00022$) и тела ($19,004 \pm 2,806$ и $21,252 \pm 3,125$, $p = 0,000000$), статистически значимых различий по ИТМ не получено, но саркопения (по ИТМ) встречалась в два раза чаще ($22,2$ и $11,1\%$ соответственно).

РК выявлена у $6,06\%$ пациенток с РА, имеющих снижение мышечной массы до критериев саркопении. РК встречалась преимущественно у женщин старше 60 лет с ИМТ $20\text{--}25 \text{ кг/см}^2$, ранней менопаузой, длительным течением серопозитивного РА (более 7 лет) 2-й степени активности, 4-й рентгенологической стадии и ассоциировалась со снижением МПКТ до остеопении или остеопороза. Независимым предиктором РК является ИМТ менее 25 кг/м^2 . Выявление РК важно, так как она осложняет течение РА, ухудшает качество жизни пациента и способствует повышению смертности.

ОП при РА встречался в 1,7 раза, а остеопоротические переломы – в 2,5 раза чаще, чем у лиц без РА. МПКТ при РА достоверно снижена в области шейки бедра. Преобладающими ФР развития ОП у пациенток с РА являлись недостаточное потребление кальция с пищей, низкие физическая активность и МПКТ.

Количество ФР переломов с возрастом увеличивается, особенно после 50 и 60 лет. При этом для каждой возрастной категории характерны определенные ФР переломов и падений: у женщин до 50 лет переломы и падения ассоциированы с активностью РА; в 51–60 лет – со СКФ и наличием ФР падений; старше 60 лет – со СКФ, длительностью менопаузы и активностью РА. У пациенток с РА в возрасте 58–63 лет в отличие от женщин без РА наблюдались переломы, характерные для сенильного ОП. Снижение МПКТ у женщин с РА сопровождается уменьшением тощей (мышечной) массы и большей частотой саркопении.

Нами впервые выделены фенотипы саркопении у больных РА, такие как остеопеническое ожирение, остеопеническая саркопения, саркопеническое ожи-

рение и остеосаркопеническое ожирение, что позволило дифференцированно подходить к диагностике заболевания. Анализ структуры композиционного состава тела больных РА в сравнении с таковым у женщин без РА показал, что большинство обследованных обеих групп имели сочетанные нарушения, наиболее частым из которых было остеопеническое ожирение. При этом саркопения не являлась изолированным состоянием и наблюдалась в виде или остеопенической саркопении, или саркопенического, или остеосаркопенического ожирения.

Большинство больных РА имели вероятную саркопению, что являлось показанием к вмешательству с целью замедления прогрессирования заболевания. Достоверная саркопения выявлена в 22,2% случаев, тяжелая – в 5,1%. Прединдикторами снижения мышечной функции, установленной с помощью короткой батареи тестов, явились активность РА и более высокие результаты, полученные с помощью опросника HAQ.

Нами было установлено, что 72 пациентки (64%) с РА имели повышенный риск падений (более двух ФР падений), который у большинства (61 пациентка) сочетался с ОП или остеопенией. Среди ФР падений чаще всего встречались нарушение зрения – у 94 пациенток (84%), сна – у 82 (73,2%), низкая физическая активность – у 96 (85,7%). Наиболее высокую диагностическую значимость в определении повышенного риска падений имели следующие тесты: «Стояние на одной ноге с открытыми глазами» (69,6%), «Встань и иди» (52,7%), «Подъем со стула без опоры на руки» (51%). Повышенный риск падений повышался при сочетании РА с РК и снижением МПКТ.

Нами проведена оценка эффективности тактики ведения больных РА, включающей наряду с коррекцией активности основного заболевания антиостеопоротическую терапию и профилактику ФР падений. В результате через один год достоверно снизилась активность РА по DAS28 ($3,96 \pm 1,15$ и $3,05 \pm 0,99$ соответственно, $p = 0,000013$), преобладающей стала 1-я степень активности (23,8 и 52,4%), I ФК (2,4 и 47,6%), снизилось ЧБС 28 ($8,58 \pm 8,92$ и $3,58 \pm 4,99$, $p = 0,00059$), число пациенток с высоким риском переломов бедра по FRAX (14,3 и 2,4%) и не выполнивших тест «Встань и иди» (26,2 и 7,1%). У больных РА не

получено достоверных различий по показателям МПКТ и композиционного состава тела, но имелась тенденция к улучшению.

В динамике через три года продолжилось снижение активности заболевания (по индексу DAS28 до $2,73 \pm 1$; $p = 0,013$). Несмотря на прогрессирование рентгенологических изменений (рост числа больных с IV рентгенологической стадией) отмечено улучшение функциональных способностей (увеличилось число пациенток с I ФК и снизилось со II и III ФК). Улучшился функциональный статус женщин по данным индекса HAQ ($1,2 \pm 0,84$ и $0,85 \pm 0,63$ соответственно, $p = 0,0009$). Снизился риск падений: уменьшилось число пациенток, которые не могли пройти без остановки 100 м (51,5 и 39,4% соответственно), подняться со стула без опоры на руки (73,7 и 18,2%), не выполнивших тесты «Встань и иди» (36,4 и 9,1% соответственно), «Стояние на одной ноге с открытыми глазами менее 10 с» (55,5 и 5,1% соответственно). Только у одной женщины с исходной саркопенией из трех заболевание в динамике сохранялось, новых случаев саркопении не выявлено. Достоверных различий в показателях МПКТ не выявлено, но наблюдалась тенденция к увеличению мышечной и уменьшению жировой массы.

ВЫВОДЫ

1. Для пациенток с ревматоидным артритом по сравнению с женщинами без ревматоидного артрита характерно снижение веса, индекса массы тела, жировой и тощей (мышечной) массы при большей частоте метаболически нездорового фенотипа ожирения и сохранении у большинства нормального, избыточного веса и ожирения I–II степени. Снижение скелетной мышечной массы до критериев саркопении у женщин с ревматоидным артритом встречается в 22,2% случаев, что в два раза чаще, чем у женщин без ревматоидного артрита.
2. Ревматоидная кахексия выявлена у 6,06% пациенток с ревматоидным артритом, имеющих снижение мышечной массы до критериев саркопении. Ревматоидная кахексия встречается преимущественно у женщин старше 60 лет с индексом массы тела 20–25 кг/см², ранней менопаузой, длительным течением серопозитивного ревматоидного артрита (более 7 лет), 2-й степени активности, IV рентгенологической стадии и ассоциируется со снижением минеральной плотности костной ткани до остеопении или остеопороза. Независимым предиктором ревматоидной кахексии является индекс массы тела менее 25 кг/м².
3. Остеопороз у женщин с ревматоидным артритом встречался в 1,7 раза, а остеопоротические переломы в 2,5 раза чаще, чем у женщин без ревматоидного артрита. При ревматоидном артрите отмечено преимущественное снижение минеральной плотности костной ткани в шейке бедра при отсутствии достоверного снижения показателя в области позвоночника. Остеопороз и остеопения сопряжены со снижением мышечной массы до критериев саркопении.
4. Вероятная саркопения диагностирована у 90,9% женщин с ревматоидным артритом, достоверная саркопения – у 22,2% и тяжелая саркопения – у 5,1%.

5. Для пациенток с достоверной саркопенией в отличие от женщин с ревматоидным артритом без достоверной саркопении характерно большее число болезненных суставов, более высокая рентгенологическая стадия, большее число эрозий, увеличение скорости оседания эритроцитов, снижение скорости клубочковой фильтрации, более низкая жировая масса и минеральная плотность костной ткани в области позвоночника и бедра. Независимыми предикторами достоверной саркопении являются вес менее 70 кг и прием глюкокортикоидов более трех месяцев.
6. В структуре композиционного состава тела у женщин с ревматоидным артритом преобладали остеопеническое ожирение (49,5%) и различные фенотипы саркопении: остеосаркопеническое ожирение (9,1%), остеопеническая саркопения (10,1%), саркопеническое ожирение (3,03%). Реже встречались изолированные состояния: остеопения/остеопороз (10,1%) и ожирение (17,2%).
7. Повышенный риск падений выявлен у 64% пациенток с ревматоидным артритом, которые имели три и более факторов риска падений. Количество невыполненных тестов для определения риска падений взаимосвязано у женщин моложе 60 лет с наличием остеопороза, функциональным статусом по опроснику HAQ и количеством суженных щелей, а у пациенток старше 60 лет – с приемом препаратов кальция и витамина D и длительностью ревматоидного артрита. Пациентки с ревматоидной кахексией и низкой минеральной плотностью костной ткани имели достоверно более высокий риск падений.
8. Комплексный подход ревматолога к оценке состояния пациента при систематическом (каждые три-шесть месяцев) контроле активности ревматоидного артрита, функционального статуса больного, коррекции антиревматической, антиостеопоротической терапии и реабилитационных мероприятий позволяет улучшить показатели минеральной плотности костной ткани, стабилизировать содержание мышечной массы и снизить риск переломов и падений при ревматоидном артрите.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение композиционного состава тела у больных ревматоидным артритом целесообразно проводить для диагностики ревматоидной кахексии, достоверной саркопении, фенотипов композиционного состава тела и контроля за течением ревматоидного артрита, эффективностью лечения и реабилитации.
2. Определение композиционного состава тела необходимо выполнять женщинам, больным ревматоидным артритом в сочетании с остеопенией и остеопорозом, в связи с более частой встречаемостью у них низкой мышечной массы, соответствующей критериям саркопении.
3. Диагностику саркопении у пациенток с ревматоидным артритом целесообразно проводить по алгоритму Европейской рабочей группы по саркопении у лиц пожилого возраста (2018) с оценкой мышечной силы с помощью кистевого динамометра, что позволяет выявить вероятную саркопению у 90% больных для проведения мероприятий, направленных на замедление прогрессирования заболевания.
4. Рекомендуется определение индекса тощей массы с помощью двухэнергетической абсорбциометрии у женщин с ревматоидным артритом и вероятной саркопенией, имеющих массу тела менее 70 кг и принимающих глюкокортикоиды более трех месяцев.
5. При оценке тяжести саркопении следует особое внимание обращать на результаты тестов с определением способности сохранять равновесие, выполнение которых вызвало наибольшие затруднение.
6. Рекомендована оценка повышенного риска падений у женщин с ревматоидным артритом при наличии снижения минеральной плотности костной ткани и/или ревматоидной кахексии независимо от возраста.
7. Ревматологу амбулаторного звена при комплексном обследовании пациенток с ревматоидным артритом помимо оценки параметров заболевания и ди-

агностики остеопороза для выявления саркопении и оценки ее тяжести целесообразно определять композиционный состав тела и его фенотипы, а также наличие ревматоидной кахексии с целью выбора более эффективных лечебно-реабилитационных мероприятий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ГК	глюкокортикостероиды
ИЖТ	индекс жировой ткани
ИМТ	индекс массы тела
ИТМ	индекс тощей массы
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
МПКТ	минеральная плотность костной ткани
ОБ	объем окружность бедер
ОП	остеопороз
ОТ	объем талии
РА	ревматоидный артрит
РК	ревматоидная кахексия
РФ	ревматоидный фактор
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ТГ	триглицериды
ФК	функциональный класс
ФР	факторы риска
ЧБС	число болезненных суставов
ЧПС	число припухших суставов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амирджанова, В. Н. Шкалы боли и НАQ в оценке пациента с ревматоидным артритом / В. Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 60–65.
2. Аникин, С. Г. Современный взгляд на проблему кахексии и саркопении при ревматоидном артрите / С. Г. Аникин, Н. В. Торопцова // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 4(53). – С. 73–74.
3. Балабанова, Р. М. Ревматоидный артрит, остеопороз, возможности коррекции минеральной плотности костной ткани / Р. М. Балабанова // Современная ревматология. – 2012. – № 3. – С. 66–68.
4. Баранова, И.А. Новые возможности лечения глюкокортикоидного остеопороза / И. А Баранова // Современная ревматология. – 2014. – № 2. – С. 96–99.
5. Белая, Ж. Е. Саркопения: современные подходы к диагностике и лечению / Ж. Е. Белая // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2014. – № 5(46). – С. 42–50.
6. Беневоленская, Л. И. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Л. И. Беневоленская, О. М. Лесняк. – М., 2012. – 272 с.
7. Беневоленская, Л. И. Остеопороз: Ревматология : нац. рук-во / Л. И. Беневоленская, Н. В. Торопцова.– М., 2008. – 270 с.
8. Взаимосвязь между эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани и генерализованным остеопорозом у больных ревматоидным артритом / Е. В. Петрова, И. С. Дыдыкина, А. В. Смирнов [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. – 2014. – № 2(52). – С. 10–17.
9. Дыдыкина, И. С. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение / И. С. Дыдыкина, Л. И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 5. – С. 13–17.

10. Дыдыкина, П. С. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на костную ткань больных ревматоидным артритом / П. С. Дыдыкина, И. С. Дыдыкина, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 6. – С. 669–677.
11. Жижин, К. С. Медицинская статистика / К. С. Жижин. – Ростов н/Д, 2007. – 160 с.
12. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – СПб., 2003. – 432 с.
13. Касумова, К. А. Остеопороз и остеопоротические переломы у пациентов, заболевших ревматоидным артритом в пожилом возрасте / К. А. Касумова, А. М. Сатыбалдыев, А. В. Смирнов // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 1. – С. 60–65.
14. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / Л. И. Алексеева, И. А. Баранова, К. Ю. Белова [и др.]. – Ярославль, 2014. – 24 с.
15. Клиническое значение саркопении и миопении / С. Н. Носков, А. А. Заводчиков, А. А. Лаврухина [и др.] // Российский медицинский журн. – 2013. – № 21. – С. 1041.
16. Кобринский, Б. А. Медицинская информатика / Б. А. Кобринский, Т. В. Зарубина. – М., 2012. – 192 с.
17. Коморбидность при ревматоидном артрите / Т. А. Панафидина, Л. В. Кондротьева, Е. В. Герасимова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 3(52). – С. 283–289.
18. Лесняк О. М. Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения проблем комплаентности [Электронный ресурс] / О. М. Лесняк, А. Г. Закроева // Лечащий врач. – 2012. – № 7. – Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/07/15435481/> (дата обращения: 26.05.2017).
19. Мазуренко, С. О. Искусство лечения остеопороза: бисфосфонаты / С. О. Мазуренко // Современная ревматология. – 2012. – № 1. – С. 49–56.

20. Минеральная плотность костной ткани у больных ревматоидным артритом / Д. А. Гукасян, Е. Л. Насонов, Р. М. Балабанова [и др.] // Клиническая медицина. – 2001. – № 12. – С. 68–70.
21. Насонов, Е. Л. Иммунопатология ревматоидного артрита и остеопороза: новые данные / Е. Л. Насонов, Д. А. Гукасян, М. Б. Насонова // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 2. – С. 3–6.
22. Насонов, Е. Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология [Электронный ресурс] / Е. Л. Насонов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с. – Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>
23. Насонов, Е. Л. Ревматология. Клинические рекомендации / Е. Л. Насонов. – М., 2012. – 720 с.
24. Насонов, Е. Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016 / Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55(2). – С. 138–150.
25. Никитина, Н. М. Коморбидность у больных ревматоидным артритом / Н. М. Никитина, И. А. Афанасьев, А. П. Ребров // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53(2). – С. 149–154.
26. Никитинская, О. А. Состояние проблемы диагностики и лечения остеопороза в реальной клинической практике (пилотное исследование) / О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова // Современная ревматология. – 2014. – № 2. – С. 47–51.
27. Обеспеченность витаминами и кальцием при ревматоидном артрите: оценка по потреблению и концентрации в плазме крови / В. Н. Ходырев, А. Н. Мартинчик, О. М. Лесняк [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015 – № 1(52). – С. 32–37.
28. Олюнин, Ю. А. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика / Ю. А. Олюнин // Современная ревматология. – 2014. – № 2. – С. 4–9.

29. Островский, А. Б. Остеопороз при ревматоидном артрите / А. Б. Островский, Э. Н. Оттева, Т. С. Тарнавская // Дальневосточный медицинский журн. – 2012. – № 4. – С. 142–145.
30. Оценка минеральной плотности кости и риска падений у пациентов с ревматоидным артритом / А. Г. Васильев, Д. И. Абдулганиева, А. А. Садриева, Р. Г. Мухина // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – № 4 (80). – С. 25–30.
31. Оценка риска падений женщин с постменопаузальным остеопорозом, получающих альфакальцидол / М. В. Струнина, М. В. Телющенко, А. А. Попов, Н. В. Изможерова // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 3. – С. 27–30.
32. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1) / Е. Л. Насонов, В. И. Мазуров, Д. Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 5s(53). – С. 1–17.
33. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) / О. М. Лесняк, О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 4. – С. 403–408.
34. Раскина, Т. А. Минеральная плотность костной ткани у мужчин при различных клинических вариантах ревматоидного артрита / Т. А. Раскина, М. В. Летаева // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 2. – С. 21–24.
35. Распространенность, методы диагностики и коррекция саркопении у пожилых / Н. В. Шарашкина, Н. К. Рунихина, О. Н. Ткачева [и др.] // Клиническая геронтология. – 2016. – Т. 22, № 3–4. – С. 46–51.
36. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М., 2006. – 320 с.
37. Ревматоидный артрит у мужчин: композиционный состав тела, минеральная плотность кости и риск переломов / Н. А. Шостак, А. А. Кондрашов, А. А.

- Мурадянц, В. С. Шеменкова // Материалы VIII Национального конгресса терапевтов. – М., 2013. – С. 327–328.
38. Смирнов, А. В. Минеральная плотность костной ткани по данным денситометрического исследования у больных ревматоидным артритом / А. В. Смирнов, В. В. Насонова // Тезисы Всероссийской конференции с международным участием «Медико-социальные проблемы костномышечных заболеваний в XXI веке». – М., 2000. – С. 93.
39. Смирнов, А. В. Стадии рентгенологических изменений в суставах при ревматоидном артрите / А. В. Смирнов, Д. Е. Каратеев // Российский медицинский журн. Ревматология. – 2014. – № 7. – С. 551–554.
40. Смирнов, А. В. Минеральная плотность костной ткани у женщин с ревматоидным артритом в постменопаузальном периоде / А. В. Смирнов // Современная ревматология. – 2008. – № 1. – С. 48–52.
41. Таскина, Е. А. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом / Е. А. Таскина, Л. И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 5(52). – С. 562–571.
42. Торопцова, Н. В. Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика, профилактика и лечение / Н. В. Торопцова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 4(52). – С. 423–429.
43. Торопцова, Н. В. Глюкокортикоидный остеопороз: особенности терапии / Н. В. Торопцова, И. А. Баранова // Современная ревматология. – 2013. – № 4. – С. 33–37.
44. Торопцова, Н. В. Приверженность лечению больных остеопорозом в реальной клинической практике / Н. В. Торопцова, О. А. Никитинская, О. В. Добровольская // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 3(52). – С. 336–341.
45. Торопцова, Н. В. Риск падений у больных ревматоидным артритом / Н. В. Торопцова, А. Ю. Феклисов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 6(54). – С. 705–711.

46. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение» / М. М. Подворотова, И. С. Дыдыкина, Е. А. Таскина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 2(51). – С. 154–158.
47. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение») / Е. А. Таскина, Л. И. Алексеева, И. С. Дыдыкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014 – № 4(52). – С. 393–397.
48. Чикина, С. Ю. Роль теста с 6-минутной ходьбой в ведении больных с бронхолегочными заболеваниями / С. Ю. Чикина // Практическая пульмонология – 2015. – № 4 – С. 34–38.
49. Чичасова, Н. В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов / Н. В. Чичасова // Современная ревматология. – 2014. – № 2. – С. 17–23.
50. Шостак, Н. А. Ревматоидный артрит и остеопороз / Н. А. Шостак, А. А. Мурадянц // Человек и лекарство. – 2004. – № 5. – С. 287–290.
51. Шостак, Н. А. Саркопения и перекрестные синдромы – значение в клинической практике / Н. А. Шостак, А. А. Мурадянц, А. А. Кондрашов // Клиницист. – 2016. – № 10(3). – С. 10–14.
52. Эффективность физических упражнений у лиц с остеопоретическими переломами позвонков / Л. П. Евстигнеева, Е. В. Кожемякина, Е. В. Негодаева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 1. – С. 49–55.
53. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics / J. T. Giles, M. Allison, R. S. Blumenthal [et al.] // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62, № 11. – P. 3173–3182.
54. Abdominal obesity mediates the association between a low physical activity and a decline in gait speed in community-dwelling elderly people: A cross-sectional

- study / T. Sugimoto, K. Tsutsumimoto, S. Nakakubo [et al.] // *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. – 2016. – Vol. 53, № 1. – P. 54–61.
55. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies / J. T. Giles, S. M. Ling, L. Ferrucci [et al.] // *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)*. – 2008. – Vol. 59, № 6. – P. 807–815.
56. Adherence with bisphosphonate therapy in US veterans with rheumatoid arthritis / J. S. Richards, G. W. Cannon, C. L. Hayden [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2012. – Vol. 64, № 12. – P. 1864–1870.
57. Aeberli, D. Cortical remodeling during menopause, rheumatoid arthritis, glucocorticoid and bisphosphonate therapy / D. Aeberli, G. Schett // *Arthritis Res Ther*. – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 208.
58. Albrecht, K. Gender-specific differences in comorbidities of rheumatoid arthritis / K. Albrecht // *Z. Rheumatol*. – 2014. – Vol. 73, № 7. – P. 607–614.
59. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis / S. Bugatti, L. Bogliolo, B. Vitolo [et al.] // *Arthritis Res Ther*. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 226.
60. Anti-citrullinated protein antibodies are associated with decreased bone mineral density: baseline data from a register of early arthritis patients / I. Llorente, L. Merino, A. M. Ortiz [et al.] // *Rheumatol. Int*. – 2017. – Vol. 37, № 5. – P. 799–806.
61. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? / M. C. van der Goes, J. W. Jacobs, M. S. Jurgens [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2013. – Vol. 24, № 4. – P. 1429–1436.
62. Are glucocorticoid-induced osteoporosis recommendations sufficient to determine antiosteoporotic treatment for patients with rheumatoid arthritis? / J. H. Lee, S. K.

- Cho, M. Han [et al.] // *Korean J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 509–515.
63. Are men at greater risk of lean mass deficits in rheumatoid arthritis? / J. F. Baker, J. Long, S. Ibrahim [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2015. – Vol. 67, № 1. – P. 112–119.
64. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study / K. S. Sarkis, M. B. Salvador, M. M. Pinheiro [et al.] // *Sao Paulo Med J.* – 2009. – Vol. 127, № 4. – P. 216–222.
65. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: impact of appendicular fat and lean tissue mass / J. T. Giles, S. J. Bartlett, R. E. Andersen [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 59, № 10. – P. 1407–1415.
66. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis / Q. Hong, J. Xu, S. Xu [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2014. – Vol. 53, № 11. – P. 1994–2001.
67. Associated factors for falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis / T. Furuya, K. Yamagiwa, T. Ikai [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 28. – P. 1325–1330.
68. A study of the link between bone turnover markers and bone mineral density with inflammation and body mass in postmenopausal women with active rheumatoid arthritis / A. Straburzyńska-Lupa, A. Nowak, W. Romanowski [et al.] // *J. Bone Miner Metab.* – 2013. – Vol. 31, № 2. – P. 169–176.
69. Baschant, U. The multiple facets of glucocorticoid action in rheumatoid arthritis / U. Baschant, N.E. Lane, J. Tuckermann // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 8, № 11. – P. 645–655.
70. Baumgartner, R. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico / R. Baumgartner, K. Koehler, D. Gallagher // *Am. J. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 147. – P. 755–763.

71. Bellan, M. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: role of the vitamin D/parathyroid hormone system / M. Bellan, M. Pirisi, P. P. Sainaghi // *Rev. Bras. Reumatol.* – 2015. – Vol. 55, № 3. – P. 256–263.
72. Bijlsma, J. W. Glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis / J. W. Bijlsma, J. W. Jacobs, F. Buttgerit // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 34–36.
73. Binkley, N. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of «dysmobility syndrome?» / N. Binkley, D. Krueger, B. Buehring // *Osteoporos Int.* – 2013. – Vol. 24, № 12. – P. 2955–2959.
74. Biologic therapies and systemic bone loss in rheumatoid arthritis / T. Dimitroulas, S. N. Nikas, P. Trontzas, G. D. Kitis // *Autoimmun Rev.* – 2013. – Vol. 12, № 10. – P. 958–966.
75. Biolo, G. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia / G. Biolo, T. Cederholm, M. Muscaritoli // *Clin Nutr.* – 2014. – Vol. 33, № 5. – P. 737–748.
76. Biomolecular features of inflammation in obese rheumatoid arthritis patients: management considerations / B. Tolusso, S. Alivernini, M. R. Gigante [et al.] // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 12, № 7. – P. 751–762.
77. Body composition phenotypes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of Caucasian female patients / M. J. Santos, F. Vinagre, J. Canas da Silva [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 29, № 3. – P. 470–476.
78. Body Mass Index and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies / J. Feng, Q. Chen, F. Yu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95, № 8 // Published online. – 2016. – Mar 3.
79. Body mass index distribution in rheumatoid arthritis: a collaborative analysis from three large German rheumatoid arthritis databases / K. Albrecht, A. Richter, J. Callhoff [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2016. – Vol. 18. – P. 149.

80. Boirie, Y. Fast digestive proteins and sarcopenia of aging / Y. Boirie, C Guillet // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2018. – Vol. 21, № 1. – P. 37–41.
81. Bone health in adult men and women with a history of juvenile idiopathic arthritis / J. Thornton, S. R. Pye, T. W. O'Neill [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38, № 8. – P. 1689–1693.
82. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years / G. Haugeberg, R.E. Orstavik, T. Uhlig [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 1720–1728.
83. Bone mineral density level by dual energy X-ray absorptiometry in rheumatoid arthritis / A. Makhdoom, M. Q. Rahopoto, S. Awan [et al.] // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2017. – Vol. 67, № 1. – P. 15–19.
84. Bone mineral density of postmenopausal women with rheumatoid arthritis depends on disease duration regardless of treatment / Y. Mori, Y. Kuwahara, S. Chiba [et al.] // *J. Bone Miner. Metab.* – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 52–57.
85. Bone structure in rheumatoid arthritis / K. Ono, S. Ohashi, S. Tanaka [et al.] // *Clin. Calcium.* – 2013. – Vol. 23, № 7. – P. 983–991.
86. Booth, F. W. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases / F. W. Booth, C. K. Roberts, M. J. Laye // *Compr. Physiol.* – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 1143–1211.
87. Brash, S. Pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis / S. Brash, K. Redlich, P. Pietchmann // *Acta Med. Austriaca.* – 2003. – Vol. 30, № 1. – P. 1–5.
88. Cachexia: a new definition / W. J. Evans, J. E. Morley, J. Argilés [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 27. – P. 793–799.
89. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor / I. L. Engvall, A. C. Elkan, B. Tengstrand [et al.] // *Rheumatol.* – 2008. – Vol. 37. – P. 321–328.
90. Changes in body composition after 2 years with rheumatoid arthritis / C. Book, M. K. Karlsson, J. Å. Nilsson [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 40, № 2. – P. 95–100.

91. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis / A. Tournadre, B. Pereira, F. Dutheil [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. 639–646.
92. Changes in bone mineral density during long-term treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study / C. L. Krieckaert., M. T. Nurmohamed, G. Wolbink, W. F. Lems // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013. – Vol. 52, № 3. – P. 547–553.
93. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis / M. Güler-Yüksel, J. Bijsterbosch, Y. P. Goekoop-Ruiterman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 823–828.
94. Chosa, E. Locomotive syndrome and frailty. Locomotive syndrome due to the underlying disease of degenerative arthritis / E. Chosa // *Clin. Calcium*. – 2012. – Vol. 22, № 4. – P. 49–57.
95. Cigarette smoking and musculoskeletal disorders / M. Abate, D. Vanni, A. Pantalone, V. Salini // *Muscles Ligaments Tendons J.* – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 63–69.
96. Ciolac, E. G. Resistance Training as a Tool for Preventing and Treating Musculoskeletal Disorders / E. G. Ciolac, J. M. Rodrigues-da-Silva // *Sports Med.* – 2016. – Vol. 46, № 9. – P. 1239–1248.
97. Clinical approach to a patient with rheumatoid arthritis / D. Perković, D. M. Kaliterna, D. M. Krstulović [et al.] // *Reumatizam*. – 2014. – Vol. 61, № 2. – P. 24–30.
98. Clinical definition of sarcopenia / V. Santilli, A. Bernetti, M. Mangone, M. Paoloni // *Clin. Cases. Miner. Bone Metab.* – 2014. – Vol. 11, № 3. – P. 177–180.
99. Clinical presentation, burden of disease and treatment in young-onset and late-onset rheumatoid arthritis: a matched-pairs analysis taking age and disease duration into account / D. Huscher, C. Sengler, E. Gromnica-Ihle [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 31, № 2. – P. 256–262.

100. Combined effects of infliximab and methotrexate on rheumatoid arthritis osteoblastic cell metabolism / A. Corrado, A. Neve, A. Marucci [et al.] // *Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 15, № 3. – P. 277–283.
101. Criteria 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A. J. Silman [et al.] // *Ann. Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1580–1588.
102. Dao, H. H. Abnormal body composition phenotypes in Vietnamese women with early rheumatoid arthritis / H. H. Dao, Q. T. Do, J. Sakamoto // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – Vol. 50, № 7. – P. 1250–1258.
103. Deal, C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal / C. Deal // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 231–237.
104. Differences in bone structure between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients relative to autoantibody positivity / R. Kocijan, S. Finzel, M. Englbrecht [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73, № 11. – P. 2022–2028.
105. Deficits in muscle mass, muscle density, and modified associations with fat in rheumatoid arthritis / J. F. Baker, J. Von Feldt, S. Mostoufi-Moab [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2014. – Vol. 66, № 11. – P. 1612–1618.
106. Definitions of Sarcopenia: Associations with Previous Falls and Fracture in a Population Sample / M. A. Clynes, M. H. Edwards, B. Buehring [et al.] // *Calcif Tissue Int.* – 2015. – Vol. 97, № 5. – P. 445–452.
107. Discordance between spine and hip Bone Mineral Density measurement using DXA in osteoporosis diagnosis: prevalence and risk factors / M. Younes, S. Ben Hammouda, M. Jguirim [et al.] // *Tunis Med.* – 2014. – Vol. 92, № 1. – P. 1–5.
108. Diagnosis and Management of Osteoporosis / M. P. Jeremiah, B. K. Unwin, M. H. Greenawald, V. E. Casiano // *Am. Fam. Physician.* – 2015. – Vol. 92, № 4. – P. 261–268.
109. Diagnostic criteria for sarcopenia and physical performance / A. Y. Bijlsma, C. G. M. Meskers, N. van den Eshof [et al.] // *Am. Aging Association.* – 2014. – Vol. 36. – P. 275–285.

110. Dionyssiotis, Y. Modern rehabilitation in osteoporosis, falls, and fractures / Y. Dionyssiotis, G. Skarantavos, P. Papagelopoulos // *Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* – 2014. – Vol. 7. – P. 33–40.
111. Disease Activity and Bone Mineral Density of MCP Joints in Patients with Rheumatoid and Psoriatic Arthritis: Is There a Correlation? A Study in Patients Treated with Methotrexate and an Anti-TNF α Agent / I. Bertoldi, G. Filippou, C. A. Scirè [et al.] // *ISRN Rheumatol.* – 2013. – Dec. doi: 10.1155/2013/708323.
112. Dual X-Ray Absorptiometry Whole Body Composition of Bone Tissue in Rheumatoid Arthritis – a Cross-Sectional Study / C. Popescu, V. Bojinca, D. Opris, R. Ionescu // *Maedica (Buchar).* – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 19–26.
113. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial / H. A. Bischoff, H. B. Stä helin, W. Dick [et al.] // *J. Bone Miner Res.* – 2003. – Vol. 18. – P. 343–351.
114. Efficacy and Safety of Single-Dose Zoledronic Acid for Osteoporosis in Frail Elderly Women: A Randomized Clinical Trial / S. L. Greenspan, S. Perera, M. A. Ferchak [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2015. – Vol. 175, № 6. – P. 913–921.
115. Hafez E. A. Bone Mineral Density Changes in Patients with Recent-Onset / E. A. Hafez, H. E. Mansour, S. H. Hamza // *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders.* – 2011. – Vol. 4. – P. 87–94.
116. Estimated lean mass and fat mass differentially affect femoral bone density and strength index but are not FRAX independent risk factors for fracture / W. D. Leslie, E. S. Orwoll, C. M. Nielson [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2014. – Vol. 29, № 11. – P. 2511–2519.
117. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J. A. Kanis, E. V. McCloskey, H. Johansson [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2013 – Vol. 24, № 1. – P. 23–57.
118. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A. J. Cruz-Jentoft, J. P. Baeyens, J. M. Bauer [et al.] // *Age Ageing.* – 2010. – Vol. 39, № 4. – P. 412–423.

119. Evaluating osteoporotic fracture risk with the Fracture Risk Assessment Tool in Chinese patients with rheumatoid arthritis / J. Meng, Y. Li, X. Yuan, Y. Lu // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 18.
120. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans / S. Raschke, M. Elsen, H. Gassenhuber // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 9. – e73680.
121. Exploration of risk factors on the occurrence of osteoporotic vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis / W. Liu, S. Xu, X. Ma [et al.] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2014. – Vol. 53, № 11. – P. 852–857.
122. Extra-articular manifestations of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis / V. Sahatciu-Meka, S. Rexhepi, S. Manxhuka-Kerliu, M. Rexhepi // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 26–31.
123. Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry / K. A. Coulson, G. Reed, B. E. Gilliam [et al.] // *J. Clin. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 155–160.
124. Fall incidence and fall risk factors in people with rheumatoid arthritis / E. Smulders, C. Schreven, V. Weerdesteyn [et al.] // *Ann. Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 1795–1796.
125. Falls are associated with stroke, arthritis and multiple medications among community-dwelling elderly persons in Japan / S. Mizukami, K. Arima, Y. Abe [et al.] // *Tohoku. J. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 231, № 4. – P. 299–303.
126. Fear of falling, falls risk and disability in patients with rheumatoid arthritis / B. Duyur Cakit, B. Nacir, H. R. Erdem [et al.] // *Turk. J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 217–225.
127. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score / B. C. Silva, S. B. Broy, S. Boutroy [et al.] // *J. Clin. Densitom.* – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 309–330.
128. Frailty syndrome in patients with rheumatoid arthritis / L. A. Barile-Fabris, M. Pérez-Cristobal, R. J. Merlos-López, D. Xibillé-Friedman // *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* – 2016. – Vol. 54. – P. 210–215.

129. Frequency and predictors for falls in the ambulatory patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal prospective study / D. Bugdayci, N. Paker, A. Rezvani [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2013. – Vol. 33, № 10. – P. 2523–2527.
130. Furuya, T. Calcium and bone metabolism across women's life stages. Osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis / T. Furuya // *Clin Calcium.* – 2017. – Vol. 27, № 5. – P. 691–698.
131. Furuya, T. Epidemiology of bone and joint disease – the present and future. Risk factors for fractures and treatment of osteoporosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis / T. Furuya // *Clin Calcium.* – 2014. – Vol. 24, № 5. – P. 743–749.
132. GC polymorphism associated with serum 25-hydroxyvitamin D level is a risk factor for hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis: 10-year follow-up of the Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis cohort study / S. Yoshida, K. Ikari, T. Furuya [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2014. – Vol. 16, № 2. – R75. Published online 2014 Mar 20. doi: 10.1186/ar4516.
133. Gender-associated comorbidities in rheumatoid arthritis and their impact on outcome: data from GENIRA / E. Aurrecochea, J. Llorca Díaz, M. L. Diez Lizuain [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2017. – Vol. 37, № 4. – P. 479–485.
134. Gender, body mass index and rheumatoid arthritis disease activity: results from the QUEST-RA Study / D. Jawaheer, J. Olsen, M. Lahiff [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 28, № 4. – P. 454–461.
135. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era / G. Haugeberg, K. B. Helgetveit, O. Forre [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders.* – 2014. – Vol. 15. – P. 289.
136. Geusens, P. Osteoimmunology and osteoporosis / P. Geusens, W. F. Lems // *Arthritis Res Ther.* – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 242.
137. Girgis, C. M. Integrated Therapies for Osteoporosis and Sarcopenia: From Signaling Pathways to Clinical Trials / C. M. Girgis // *Calcif Tissue Int.* – 2015. – Vol. 96, № 3. – P. 243–255.

138. Glucocorticoid safety for treating rheumatoid arthritis / L. A. Rasch, I. E. Bultink, L. H. van Tuy, W. F. Lems // *Expert. Opin. Drug. Saf.* – 2015. – Vol. 14, № 6. – P. 839–844.
139. Gullick, N. J. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. / N. J. Gullick, D. L. Scott // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 469–483.
140. Haugeberg, G. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register / G. Haugeberg, R. E. Orstavik, T. Uhlig // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61 – P. 1085–1089.
141. Health ABC Study Investigators. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function / A. B. Newman, V. Kupelian, M. Visser [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2003. – Vol. 51. – P. 1602–1609.
142. Heidari, B. Bone mineral density changes during treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying-anti-rheumatic drugs / B. Heidari, M. Monadi, M. Mirsaed // *Caspian J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 354–358.
143. High frequency of vertebral fracture and low bone quality in patients with rheumatoid arthritis-Results from TOMORROW study / T. Okano, K. Inui, M. Tada [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 27, № 3. – P. 398–404.
144. High rates of obesity and greater associated disability among people with rheumatoid arthritis in Canada / I. Colmegna, C. A. Hitchon, M. C. Bardales [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2016. – Vol. 35, № 2. – P. 457–460.
145. Hoes, J. N. Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients / J. N. Hoes, I. E. Bultink, W. F. Lems // *Expert Opin Pharmacother.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 1–13.
146. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? / M. G. Giannoulis, F. C. Martin, K. S. Nair [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 314–377.

147. Identification of bone mass and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis treated with corticosteroids in order to elaborate an optimal therapeutic approach / L. Macovei, C. Ancuța, C. Pomîrleanu, R. Chirieac // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2012. – Vol. 116, № 2. – P. 470–476.
148. Ilich, J. Z. Osteosarcopenic Obesity syndrome: What is it and how can it be identified and diagnosed? / J. Z. Ilich, O. J. Kelly, J. E. Inglis // *Current Gerontology and Geriatric Research.* – 2016. – Published online 2016 Sep 7. doi: 10.1155/2016/7325973.
149. Impact of obesity on remission and disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / Y. Liu, G. S. Hazlewood, G. G. Kaplan [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2017. – Vol. 69, № 2. – P. 157–165.
150. Incidence and risk factors of falling in ambulatory patients with rheumatoid arthritis: a prospective 1-year study / M. Hayashibara, H. Hagino, H. Katagir [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1825–1833.
151. Incidence and prevalence of cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or psoriatic arthritis / H. Radner, T. Lesperance, N. A. Accortt, D. H. Solomon // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2017. – Vol. 69, № 10. – P. 1510–1518.
152. Incidence and risk factors of fractures in patients with rheumatoid arthritis: an Asian prospective cohort study / D. Kim, S. K. Cho, C. B. Choi [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2016. – Vol. 36, № 9. – P. 1205–1214.
153. Incidence of falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis / K. Yamagiwa, S. Iijima, T. Furuya [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 21, № 1. – P. 51–56.
154. Incidence rate of falls and its risk factors in patients with rheumatoid arthritis compared to controls: Four years of the TOMORROW study / K. Mamoto, K. Inui, T. Okano [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 27, № 1. – P. 8–14.
155. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis / S. G. Lee, Y. E. Park, S. H. Park [et al.] // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 289–296.

156. Indicators of walking speed in rheumatoid arthritis: relative influence of articular, psychosocial, and body composition characteristics / A. L. Lusa, I. Amigues, H. R. Kramer [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2015. – Vol. 67, № 1. – P. 21–31.
157. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis / G. Bano, C. Trevisan, S. Carraro [et al.] // *Maturitas*. – 2017. – Vol. 96. – P. 10–15.
158. Inflammatory rheumatic disorders and bone / I. E. Bultink, M. Vis, I. E. van der Horst-Bruinsma, W. F. Lems // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 224–230.
159. Inflammatory Rheumatic Disorders and Bone / I. E. M. Bultink, M. Vis, I. E. van der Horst-Bruinsma, W. F. Lems // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 224–230.
160. Influence of adult height on rheumatoid arthritis: association with disease activity, impairment of joint function and overall disability / Y. Chen, Z. Yu, J. C. Packham, D. L. Matthey // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 5. Published online 2013 May 21. doi: 10.1371/journal.pone.0064862.
161. Jacobs, J. W. Glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: are the benefits of joint-sparing effects offset by the adverse effect of osteoporosis? The effects on bone in the utrecht study and the CAMERA-II study / J. W. Jacobs, J. W. Bijlsma, J. M. van Laar // *Neuroimmunomodulation*. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 66–71.
162. Jamison, M. Correlates of falls and fear of falling among adults with rheumatoid arthritis / M. Jamison, G. B. Neuberger, P. A. Miller // *Arthritis Care Res.* – 2003. – Vol. 49. – P. 673–680.
163. Kaji, H. Adipose tissue-derived plasminogen activator inhibitor-1 function and regulation / H. Kaji // *Compr Physiol.* – 2016. – Vol. 6, № 4. – P. 1873–1896.
164. Khandelwal, S. Clinical characteristics, bone mineral density and non-vertebral osteoporotic fracture outcomes among post-menopausal U.S. South Asian Women / S. Khandelwal, M. Chandra, J. C. Lo // *Bone*. – 2012. – Vol. 51, № 6. – P. 1025–1028.

165. Kilic, G. Hand bone mass in rheumatoid arthritis: A review of the literature / G. Kilic, S. Ozgocmen // *World J. Orthop.* – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 106–116.
166. Kleyer, A. Arthritis and bone loss: a hen and egg story / A. Kleyer, G. Schett // *Curr. Opin Rheumatol.* – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 80–84.
167. Krajewska-Włodarczyk, M. Sarcopenia in rheumatoid arthritis / M. Krajewska-Włodarczyk // *Wiad Lek.* – 2016. – Vol. 69, № 3, pt. 2. – P. 542–547.
168. Lee, I. Association of sarcopenia and physical activity with femur bone mineral density in elderly women / I. Lee, C. Ha, H. Kang // *J. Exerc. Nutrition Biochem.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 23–28.
169. Lems, W. F. Are glucocorticoids harmful to bone in early rheumatoid arthritis? / W. F. Lems // *Ann. N. Y. Acad Sci.* – 2014. – Vol. 1318. – P. 50–54.
170. Leslie, W. D. Clinical factors associated with trabecular bone score / W. D. Leslie, M. A. Krieg, D. Hans // *J. Clin. Densitom.* – 2013. – Vol. 16, № 3. – P. 374–379.
171. Lombard, L. A. Body composition of rheumatoid arthritis patients in the City of Cape Town, South Africa / L. A. Lombard, L. M. du Plessis, J. Visser // *Clinical Rheumatology.* – 2014. – Vol. 33. – P. 467–476.
172. Lorentzon, M. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis / M. Lorentzon, S. R. Cummings // *J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 277, № 6. – P. 650–661.
173. Loss of metacarpal bone density predicts RA development in recent-onset arthritis / D. P. de Rooy, J. Kälvesten, T. W. Huizinga, A.H. van der Helm-van Mil // *Rheumatology (Oxford).* – 2012. – Vol. 51, № 6. – P. 1037–1041.
174. Low bone mineral density among patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis / S. R. Arain, A. Riaz, L. Nazir [et al.] // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* – 2016. – Vol. 28, № 1. – P. 175–178.
175. Low bone mineral density in middle-aged women: a red flag for sarcopenia / I. Campodónico, J. E. Blümel, E. Arteaga // *Menopause.* – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 324–328.
176. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical

- performance battery / J. M. Guralnik, L. Ferrucci, C. F. Pieper [et al.] // *J. Gerontol. A Biol Sci Med Sci.* – 2000. – Vol. 55. – P. 221–231.
177. Low Lean Mass Predicts Incident Fractures Independently From FRAX: a Prospective Cohort Study of Recent Retirees / M. Hars, I. Biver, T. Chevalley [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2016. – Vol. 31, № 11. – P. 2048–2056.
178. Low level of physical activity in women with rheumatoid arthritis is associated with cardiovascular risk factors but not with body fat mass – a cross sectional study / A. C. Elkan, N. Håkansson, J. Frostegård, I. Hafström // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2011. – Vol. 12. – P. 13.
179. Marcora, S. Dietary treatment of rheumatoid cachexia with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomised controlled trial / S. Marcora, A. Lemmey, P. Maddison // *Clin Nutr.* – 2005. – Vol. 24, № 3. – P. 442–454.
180. Maricic, M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis / M. Maricic // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 415–431.
181. Maruotti, N. Osteoporosis and rheumatic diseases / N. Maruotti, A. Corrado, F. P. Cantatore // *Reumatismo.* – 2014. – Vol. 66, № 2. – P. 125–135.
182. Matuszewska, A. Evaluation of selected bone metabolism markers in rheumatoid arthritis patients / A. Matuszewska, J. Szechiński // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 193–202.
183. Matuszewska, A. Mechanisms of osteoporosis development in patients with rheumatoid arthritis / A. Matuszewska, J. Szechiński // *Postepy Hig Med Dosw (Online).* – 2014. – Vol. 68, № 0 – P. 145–152.
184. Mechanical loading reduces inflammation-induced human osteocyte-to-osteoclast communication / J. L. Pathak, N. Bravenboer, F. P. Luyten [et al.] // *Calcif Tissue Int.* – 2015. – Vol. 97, № 2. – P. 169–178.
185. Meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials / S. Siu, B. Haraoui, R. Bissonnette [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2015. – Vol. 67, № 6. – P. 754–764.

186. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis / M. A. Lopez-Olivo, H. R. Siddhanamatha, B. Shea [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014 – Vol. 6. doi: 10.1002/14651858.CD000957.pub2.
187. Methotrexate inhibits osteoclastogenesis by decreasing RANKL-induced calcium influx into osteoclast progenitors / H. Kanagawa, R. Masuyama, M. Morita [et al.] // *J. Bone Miner. Metab.* – 2016. – Vol. 34, № 5. – P. 526–531.
188. Mineral density changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis / E. A. Hafez, H. E. Mansour, S. H. Hamza [et al.] // *Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* – 2011. – Vol. 4. – P. 87–94.
189. Mobini, M. Prevalence and associated factors of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis / M. Mobini, Z. Kashi, A. Ghobadifar // *Caspian J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 447–450.
190. Mosekilde, L. Vitamin D and the elderly / L. Mosekilde // *Clin Endocrinol.* – 2005. – Vol. 62. – P. 265–281.
191. Myostatin: more than just a regulator of muscle mass / J. M. Argilés, M. Orpí, S. Busquets, F. J. López-Soriano // *Drug. Discov. Today.* – 2012. – Vol. 17, № 13–14. – P. 702–709.
192. Occurrence and risk factors for falls in rheumatoid arthritis / C. Armstrong, C. M. Swarbrick, S. R. Pye, T. W. O'Neill // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1602–1604.
193. Ono, K. Secondary osteoporosis or secondary contributors to bone loss in fracture. Therapeutic intervention of rheumatoid arthritis bone loss / K. Ono, S. Ohashi, S. Tanaka // *Clin. Calcium.* – 2013. – Vol. 23, № 9. – P. 1345–1352.
194. Osteoporosis drug therapy strategies in the setting of disease-modifying agents for autoimmune disease / B. F. Ricciardi, J. Paul, A. Kim [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 423–432.
195. Periarticular osteoporosis is a prominent feature in early rheumatoid arthritis: estimation using shaft to periarticular bone mineral density ratio / S. J. Moon, I. E. Ahn, S. K. Kwok [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 287–294.

196. Periarticular osteoporosis of the forearm correlated with joint destruction and functional impairment in patients with rheumatoid arthritis / T. Iwata, H. Ito, M. Furu [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2016. – Vol. 27, № 2. – P. 691–701.
197. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling / Y. R. Huo, P. Suriyaarachchi, F. Gomez [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 290–295.
198. Preferential reduction of bone mineral density at the femur reflects impairment of physical activity in patients with low-activity rheumatoid arthritis / S. Sugiguchi, H. Goto, M. Inaba, Y. Nishizawa // *Mod. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 69–73.
199. Prescription for antiresorptive therapy in Mexican patients with rheumatoid arthritis: is it time to reevaluate the strategies for osteoporosis prevention? / J. I. Gamez-Nava, S. A. Zavaleta-Muñiz, M. L. Vazquez-Villegas [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 145–150.
200. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis / B. Hauser, P. L. Riches, J. F. Wilson [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2014. – Vol. 53, № 10. – P. 1759–1766.
201. Prevalence and risk factors associated with glucocorticoid-induced osteoporosis in Chinese patients with rheumatoid arthritis / C. C. Ma, S. Q. Xu, X. Gong [et al.] // *Arch. Osteoporos.* – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 33.
202. Prevalence and risk factors associated with low-impact fractures in men with rheumatoid arthritis / J. C. Filho, M. M. Pinheiro, C. H. de Moura Castro, V. L. Szejnfeld // *Clin. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 33, № 10. – P. 1389–1395.
203. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS) / A. J. Cruz-Jentoft, F. Landi, S. M. Schneider [et al.] // *Age Ageing.* – 2014. – Vol. 43, № 6. – P. 748–759.
204. Prevalence of Fracture Risk Factors in Postmenopausal Women Enrolled in the POSSIBLE US Treatment Cohort / N. Yurgin, S. Wade, S. Satram-Hoang [et al.]

- // Int. J. of Endocrinol. – 2013. – Mar 31. Article ID 715025, Published online 2013. doi: 10.1155/2013/715025.
205. Prevalence of osteoporotic vertebral fracture in Spanish women over age 45 / A. Herrera, J. Mateo, J. Gil-Albarova [et al.] // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 80, № 3. – P. 288–295.
206. Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / R. C. E. Santo, K. Z. Fernandes, P. S. Lora [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2018. – Vol. 9, № 5. – P. 816–825.
207. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS) / H. P. Patel, H. E. Syddall, K. Jameson [et al.] // *Age Ageing*. – 2013. – Vol. 42, № 3. – P. 378–384.
208. Prophylaxis and treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (ORA study) / I. Heberlein, W. Demary, H. Bloching [et al.] // *Z. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 70, № 9. – P. 793–798.
209. Quantification of periarticular demineralization and synovialitis of the hand in rheumatoid arthritis patients / L. Naumann, K. G. Hermann, D. Huscher [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2012. – Vol. 23, № 11. – P. 2671–2679.
210. Ranganathan, P. Genetics of bone loss in rheumatoid arthritis-role of vitamin D receptor polymorphisms / P. Ranganathan // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – Vol. 48, № 4. – P. 342–346.
211. Rauner, M. Local and systemic bone effects of rheumatoid arthritis / M. Rauner, L. C. Hofbauer, M. Aringer // *Z. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 71, № 10. – P. 869–873.
212. Redlich, K. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention / K. Redlich, J. S. Smolen // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2012. – Vol. 11, № 3. – P. 234–250.
213. Relationship between wrist bone mineral density and synovitis, erosion by ultrasonography in female rheumatoid arthritis patients / Y. Wang, Y. Geng, X. R.

- Deng [et al.] // *Zhang Beijing Da Xue Xue Bao.* – 2015. – Vol. 47, № 5. – P. 774–780.
214. Relationship of abdominal adiposity and body composition with endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis / E. Delgado-Frías, M. A. González-Gay, J. R. Muñiz-Montes [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 516–523.
215. Rheumatoid arthritis and falls: the influence of disease activity / C. Böhler, H. Radner, M. Ernst [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2012. – Vol. 51, № 11. – P. 2051–2057.
216. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome / G. Kerekes, M. T. Nurmohamed, M. A. González-Gay [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 10, № 11. – P. 691–696.
217. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques / A. C. Elkan, I. L. Engvall, T. Cederholm [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2009. – Vol. 48. – P. 315–322.
218. Risk factors associated with the occurrence of distal radius fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study / K. Ochi, Y. Go, T. Furuya [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 33, № 4. – P. 477–483.
219. Risk factors associated with the occurrence of hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study / T. Furuya, E. Inoue, T. Hosoi [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2013. – Vol. 24, № 4. – P. 1257–1265.
220. Risk factors associated with the occurrence of proximal humerus fractures in patients with rheumatoid arthritis: a custom strategy for preventing proximal humerus fractures / K. Ochi, T. Furuya, M. Ishibashi [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2016. – Vol. 36, № 2. – P. 213–219.

221. Risk factors for bone mineral density changes in patients with rheumatoid arthritis and fracture risk assessment / Y. Wang, Y. J. Hao, X. R. Deng [et al.] // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2015. – Vol. 47, № 5. – P. 781–786.
222. Risk factors for established vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Results from a large prospective observational cohort study / O. Ishida, T. Furuya, E. Inoue [et al.] // Mod Rheumatol. – 2015. – Vol. 25, № 3. – P. 373–378.
223. Risk factors for falls in adults with rheumatoid arthritis: a prospective study / E. K. Stanmore, J. Oldham, D. A. Skelton [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2013. – Vol. 65, № 8. – P. 1251–1258.
224. Risk factors for fragility fractures in a cohort of Spanish women / C. Tebé, L. M. del Río, L. Casas [et al.] // Gac Sanit. – 2011. – Vol. 25, № 6. – P. 507–512.
225. Risk factors for osteoporotic fractures of spine in RA patients / Y. Sun, Q. Liu, Q. Zhao [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2015. – Vol. 95, № 35. – P. 2825–2828.
226. Risk factors for treatment failure in osteoporotic patients with rheumatoid arthritis / L. Wen, J. H. Kang, Y. R. Yim [et al.] // Mod. Rheumatol. – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 194–199.
227. Risk of low bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics / K. Takahashi, T. Setoguchi, H. Tawaratsumida [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. – 2015. – Vol. 16. – P. 269.
228. Roux, C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases / C. Roux // Osteoporos Int. – 2011. – Vol. 22, № 2. – P. 421–433.
229. Sarcopenia / A. Tournadre, G. Vial, F. Capel [et al.] // Joint Bone Spine. – 2019. – Vol. 86, № 3. – P. 309–314.
230. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia / R. A. Fielding, B. Vellas, W. J. Evans [et al.] // J. Am. Med. Dir Assoc. – 2011. – Vol. 12. – P. 249–256.

231. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the iLSIRENTE study / F. Landi, R. Liperoti, A. Russo [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 31, № 5. – P. 652–658.
232. Sarcopenia in post-menopausal women: Is there any role for vitamin D? / P. Anagnostis, C. Dimopoulou, S. Karras [et al.] // *Maturitas.* – 2015. – Vol. 82, № 1. – P. 56–64.
233. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors / A. Ngeuleu, F. Allali, L. Medrere [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2017. – Vol. 37, № 6. – P. 1015–1020.
234. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis / D. Sevil Ceyhan, H. Sami, H. Emrullah [et al.] // *Eur. J. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 2, № 2. – P. 57–61.
235. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. / S. C. Doğan, S. Hizmetli, E. Hayta // *Eur. J. Rheumatol.* – 2015 – Vol. 2, № 2. – P. 57–61.
236. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A. J. Cruz-Jentoft, G. Banat, J. Bauer [et al.] // *Age and Ageing.* – 2018. – Vol. 0. – P. 1–16.
237. Schett, G. Autoimmunity as a trigger for structural bone damage in rheumatoid arthritis / G. Schett // *Mod. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 27, № 2. – P. 193–197.
238. Sex differences in assessment of obesity in rheumatoid arthritis / P. P. Katz, J. Yazdany, L. Trupin [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2013. – Vol. 65, № 1. – P. 62–70.
239. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis / P. Oelzner, A. Schwabe, G. Lehmann [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1143–1150.
240. Silva, R. G. Evaluation of body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis / R. G. Silva, M. G. Pippa, C. A. Zerbin // *Rev. Assoc Med. Bras.* – 2007. – Vol. 53, № 2. – P. 135–141.
241. Skeletal health among african americans with recent-onset rheumatoid arthritis / J. R. Curtis, T. Arora, M. Donaldson [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 61, № 10. – P. 1379–1386.

242. Soft tissue composition, axial bone mineral density, and grip strength in postmenopausal Turkish women with early rheumatoid arthritis: Is lean body mass a predictor of bone mineral density in rheumatoid arthritis? / G. Sahin, H. Guler, N. Incel [et al.] // *Fertil Womens Med.* – 2006. – Vol. 51, № 2. – P. 70–74.
243. Subesinghe, S. Key findings from studies of methotrexate tapering and withdrawal in rheumatoid arthritis / S. Subesinghe, I. C. Scott // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 8, № 6. – P. 751–760.
244. Sugioka, Y. Fall risk and fracture. Associated factors for falls in patients with inflammatory polyarthritis / Y. Sugioka, T. Koike // *Clin. Calcium.* – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 701–715.
245. Suzuki, Y. Management of osteoporosis associated with rheumatoid arthritis and glucocorticoid-induced osteoporosis / Y. Suzuki, T. Wakabayashi // *Clin. Calcium.* – 2015. – Vol. 25, № 12. – P. 1825–1834.
246. Targowski, T. Sarcopaenia and rheumatoid arthritis / T. Targowski // *Reumatologia.* – 2017. – Vol. 55, № 2. – P. 84–87.
247. Teixeira, Vde O. Mechanisms of muscle wasting in sarcopenia / O. Teixeira Vde, L. I. Filippin, R. M. Xavier // *Rev. Bras. Reumatol.* – 2012. – Vol. 52, № 2. – P. 252–259.
248. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil / L. F. Baccaro, D. M. Conde, L. Costa-Paiva, A. M. Pinto-Neto // *Clin. Interv. Aging.* – 2015. – Vol. 10. – P. 583–591.
249. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates / S. A. Studenski, K. W. Peters, D. E. Alley [et al.] // *J. Gerontol. A Biol Sci Med Sci.* – 2014. – Vol. 69, № 5. – P. 547–558.
250. The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis / J. H. Lee, Y. K. Sung, C. B. Choi [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2016. – Vol. 17. – P. 98.
251. The impact of obesity and adiposity on inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis / M. D. George, J. T. Giles, P. P. Katz [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2017. – Vol. 69, № 12. – P. 1789–1798

252. The incidence and risk factors for falls in adults with rheumatoid arthritis: A systematic review / A. Brenton-Rule, N. Dalbeth, S. Bassett [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* – 2015. – Vol. 44, № 4. – P. 389–398.
253. The influence of physical function on the risk of falls among adults with rheumatoid arthritis / W. V. Marques, V. A. Cruz, J. Rego, N. A. da Silva // *Rev. Bras. Reumatol.* – 2014. – Vol. 54, № 5. – P. 404–408.
254. The prevalence of vertebral fracture on vertebral fracture assessment imaging in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis / A. Mohammad, D. Lohan, D. Bergin [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2014. – Vol. 53, № 5. – P. 821–827.
255. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis / D. H. Solomon, J. S. Finkelstein, N. Shadick [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60, № 6. – P. 1624–1631.
256. Thrum, S. Obesity and autoimmunity: Adipose tissue as an immune organ? / S. Thrum // *Z. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 76, № 4. – P. 348–350.
257. Tight control of disease activity fails to improve body composition or physical function in rheumatoid arthritis patients / A. B. Lemmey, T. J. Wilkinson, R. J. Clayton [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2016. – Vol. 55, № 10. – P. 1736–1745.
258. Treatment with low-dose prednisolone is associated with altered body composition but no difference in bone mineral density in rheumatoid arthritis patients: a controlled cross-sectional study / I. L. Engvall, K. Brismar, I. Hafström, B. Tengstrand // *Scand. J. Rheumatol.* – 2011 – Vol. 40, № 3. – P. 161–168.
259. Value of fall-risk tests for patients with rheumatoid arthritis / H. C. Schober, K. Maass, C. Maass [et al.] // *Z. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 70, № 7. – P. 609–614.
260. Venning, G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people / G. Venning // *Br. Med. J.* – 2005. – Vol. 330. – P. 524–526.

261. Vertebral fractures affect functional status in postmenopausal rheumatoid arthritis patients / Y. Omata, F. Hagiwara, J. Nishino [et al.] // *J. Bone Miner. Metab.* – 2014. – Vol. 32, № 6. – P. 725–731.
262. Vis, M. Can bone loss in rheumatoid arthritis be prevented? / M. Vis, M. Güler-Yüksel, W. F. Lems // *Osteoporos Int.* – 2013. – Vol. 24, № 10. – P. 2541–2553.
263. Vitamin D deficiency and low bone mineral density in native Chinese rheumatoid arthritis patients / J. Chen, W. Liu, Q. Lin [et al.] // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 17, № 1. – P. 66–70.
264. Vitamin D and rheumatoid arthritis / I. Kostoglou-Athanassiou, P. Athanassiou, A. Lyraki [et al.] // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 3, № 6. – P. 181–187.
265. Vitamin D levels and bone mass in rheumatoid arthritis / M. L. Brance, L. R. Brun, S. Lioi [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2015 – Vol. 35, № 3. – P. 499–505.
266. Which is the best cutoff of body mass index to identify obesity in female patients with rheumatoid arthritis? A study using dual energy X-ray absorptiometry body composition / M. F. Guimarães, M. R. da Costa Pinto, R. G. Raid [et al.] // *Rev. Bras Reumatol.* – 2016. – Vol. 57, № 4. – P. 279–285
267. Whole body bone tissue and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis / C. Popescu, V. Bojincă, D. Opriș, R. Ionescu // *J Osteoporos.* – 2014. Published online 2014. – Apr 8. doi: 10.1155/2014/465987.