

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иваново -2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Мясоедова Светлана Евгеньевна доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Шостак Надежда Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Торопцова Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией остеопороза Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой".

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «16» октября 2020 года на заседании диссертационного совета Д 001.018.01 на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» на сайте www.rheumatolog.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Дыдыкина Ирина Степановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. 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 (Насонов Е.Л., 2017). 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% (Radner H., 2016) до 39,8% (Ngeuleu A., 2017), в среднем 23,8% (Albrecht K., 2016). Содержание жировой массы у пациентов с РА ниже, чем у лиц без РА (Book C., 2011). 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 остеопороза, саркопении и/или ожирения к остеопеническому ожирению, остеопенической саркопении и остеосаркопеническому ожирению (Pich J.Z., 2016). 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 (Santo R.C.E., 2018). РК и саркопения – перекрестные синдромы, в основе которых лежит снижение мышечной массы. Саркопения – прогрессирующее и генерализованное нарушение скелетной мускулатуры, которое ассоциируется с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, инвалидность и летальный исход (Cruz-Jentoft A.J., 2018). 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 (Ngeuleu A., 2017; Doğan S.C., 2015; Delgado-Frías E., 2015). 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 (Camprodónico I., 2017) 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 (Дыдыкина И.С., 2013; Таскина Е.А., 2014).

Степень разработанности темы. В литературе по РА вопрос о фенотипах композиционного состава тела мало изучен. Имеются единичные работы, посвященные саркопеническому ожирению (Tournadre A., 2019). 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) (Engvall I.L., 2008; Elkan A.C., 2009). Российские исследования по этому вопросу отсутствуют.

В доступной отечественной литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные проблеме саркопении при РА (Шостак Н.А., Мурадянц А.А., Кондрашов А.А., 2016). Требуют дальнейшего изучения предикторы саркопении при РА, не апробированы методы немедикаментозной коррекции мышечных нарушений.

Исследователями установлены ФР развития ОП и переломов при РА (Дыдыкина И.С., 2011). 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 (Торопцова Н.В., Феклистов Н.Ю., 2016). 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 тела у 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 к ведению 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 1–2 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/остеопенией.

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 ревматологом пациенток с ревматоидным артритом 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 (Cruz–Jentoft A.J., 2018), РК (Elkan A. C., 2009; Engvall I. L., 2008). 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 1–2 степени при РА 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 (остеопеническая 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. Достоверность результатов обеспечивается тем, что общее количество пациентов, страдающих ревматоидным артритом и включенных в исследование, составило 112 человек. Результаты получены на современном сертифицированном оборудовании. Применяли общепринятые методики лабораторной и инструментальной диагностики. Использовались адекватные методы статистической обработки полученной информации. Результаты исследования представлены 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-ой Межрегиональной научно – практической конференции «Актуальные вопросы медицинской реабилитации» (сан. «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 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 глав 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.

Конкретное участие автора в получении научных результатов. 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, 42 – 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Обследованы 112 женщин с РА, наблюдающихся в городском ревматологическом центре ОБУЗ «Городская клиническая больница №4», в Клинике ИвГМА и проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении ОБУЗ «Городская клиническая больница №4» г. Иваново. Длительность заболевания $8,25 \pm 9,01$ лет (от 1,5 месяцев до 45 лет). Средний возраст пациенток составил $58,8 \pm 8,83$ лет (40-74 лет). В группу сравнения вошла 81 женщина без признаков РА в возрасте $57,4 \pm 5,3$ лет (46-67 лет).

Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице 1. Преобладал серопозитивный РА (75,5%) с 1-2 степенями активности (87,5%), II рентгенологической стадией (67%) II функциональным классом (ФК) (54,5%). Системные проявления определялись только в виде ревматоидных узелков у 6 женщин (5,4%).

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом

Характеристика		Абсолютное число (n=112)	%
Серопозитивный РА		79	70,5
Системные проявления		6	5,4
Степень активности РА, 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
Функциональный класс	I	40	35,7
	II	61	54,5
	III	11	9,8
	IV	0	0

У 100 женщин с РА (89,3%) была менопауза, в том числе ранняя менопауза (до 45 лет) выявлена у 17 пациенток (15,2%).

Критерии исключения: наличие тяжелой ИБС (3-4 ФК), хронической сердечной недостаточности (3-4 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 вторичного остеопороза, острых инфекционных и обострения хронических инфекционных заболеваний.

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), 10 женщин (8,9%) - гидроксихлорохина сульфат, 4 пациентки (3,6%) – сульфасалазин, 1 пациентка (0,9%) - циклофосфан. ГК более 3 месяцев принимали 33 женщины (29%), из них постоянно (средняя продолжительность приема 7,5 лет) – 2 пациентки (1,7%) по 5 мг в сутки. Внутрисуставные инъекции с введением ГК (дипроспан, кенолог) ранее выполнялись 26 пациентам (23,2%). 82 пациентки (73,2%) принимали селективные (мелоксикам, нимесулид) или неселективные (ацеклофенак) НПВП: 20 женщин (17,9%) – постоянно, 62 (55,4%) - по требованию. Не нуждались в препаратах НПВП 30 больных (26,8%). Также использовалась местная терапия с применением НПВП в виде мазей и гелей, аппликаций с 50% раствором димексида. 79 женщин во время стационарного лечения в ОБУЗ ГКБ №4 или клинике ИГМА выполняли лечебную физкультуру под контролем врача ЛФК и продолжали выполнение комплекса упражнений в домашних условиях. Остальные выполняли ЛФК для больных РА дома по 30 минут в день. Кроме этого 34 пациентки проходили курсы физиолечения: УВЧ, магнитотерапия на область пораженных суставов в период динамического наблюдения за пациентами - 2 раза в год.

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

Пациентки посещали ревматолога каждые 3 месяца. На каждом визите проводились индивидуальные консультации по профилактике переломов и падений, коррекция базисной противовоспалительной и антиостеопоротической терапии.

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

На втором этапе (через 1 год) обследованы 90 пациентов, в том числе 42 из них проведена остеоденситометрия и исследование композиционного состава

тела. 22 пациента не смогли прийти на повторный визит по различным причинам немедицинского характера.

На третьем этапе (через 3 года) обследованы 99 пациенток, в том числе остеоденситометрия с оценкой композиционного состава тела проведена 13 пациентам.

Методы исследования. Клиническое обследование пациента включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр. Диагноз РА устанавливался по критериям EULAR/ACR (2010). Обследование пациенток с РА проводилось в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России (2014).

Диагноз ОП, выявление факторов риска ОП и переломов, а также падений выполнялось согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу (2012, 2014). 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов и 10-летний абсолютный риск перелома проксимального отдела бедра оценивали при помощи калькулятора FRAX.

Измеряли ИМТ, объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ).

Определяли клинический анализ крови, общий клинический анализ мочи, биохимический анализ крови с определением креатинина, АЛТ, АСТ, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, общего холестерина, холестерина ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов, глюкозы, СКФ по формуле Кокрофта-Гаулта.

Оценка МПКТ позвоночника, проксимального отдела бедра (шейка бедра и весь проксимальный отдел бедренной кости), а также композиционного состава тела проводились с помощью рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии на аппарате Lunar Prodigy (General Electric). ИТМ рассчитывался как суммарная тощая масса верхних и нижних конечностей (кг)/рост (m^2), ИТМ <6 кг/ m^2 расценивался, как саркопения (Cruz-Jentoft A.J., 2018). За ожирение у пациентов с РА принимали содержание жировой массы $\geq 32\%$ от общей массы (Cruz-Jentoft A.J., 2010).

На основании данных, полученных при денситометрии и исследовании композиционного состава тела, выделяли фенотипы композиционного состава тела (Pich, J.Z. 2016): остеопеническая саркопения, остеопеническое ожирение, саркопеническое ожирение, остеосаркопеническое ожирение.

Для определения повышенного риска падений использовали тесты, рекомендованные Российской ассоциацией по остеопорозу (2014): тест «Вставание со стула», тест «Встань и иди», стояние на одной ноге с открытыми глазами, невозможность пройти без остановки 100 метров, частые падения.

Для диагностики саркопии использовали критерии Европейской рабочей группы по саркопии у лиц пожилого возраста (Cruz-Jentoft A.J. et al., 2018), включающий измерение мышечной силы кистевым динамометром, оценку содержания мышечной массы по ИТМ на основании анализа композиционного состава тела, оценку мышечной функции с помощью измерения скорости ходьбы на 4 м и/или короткой батареи тестов (скорость 4 м-ходьбы; способность сохранять равновесие - способность человека стоять ногами вместе, в полутандеме и тандеме; тест вставания со стула) и определяли скорость 6-минутной ходьбы (Guralnik J.M., 2000; Cruz-Jentoft A.J., 2018).

Ревматоидную кахексию выявляли при снижении индекса нежировой массы ниже 10% и индекса жировой массы выше 25% (Engvall L., 2008). В качестве референтных значений, при определении РК, использовали показатели в группе практически здоровых женщин в возрасте 23-40 лет.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» (Stat Soft. Inc, USA, 2001). 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). Для выяснения вклада каждой независимой переменной в предсказание зависимой переменной (определение независимых предикторов) использовался метод множественной логистической регрессии в статистической программе SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом

Композиционный состав тела был исследован у 99 пациенток РА и 81 женщины без РА. Пациенты с РА в отличие от группы сравнения имели достоверно меньший вес ($70,28 \pm 12,6$ и $76,21 \pm 14,11$ соответственно, $p < 0,05$) и ИМТ. В обеих группах преобладали женщины с избыточной массой тела и ожирением 1-2 степени, однако в группе РА чаще, чем в группе без РА встречались лица с нормальным ИМТ – 25 (25,3%) и 13 (16%) соответственно, ($p < 0,05$) (табл.2).

Таблица 2 - Показатели жирового обмена у пациенток с ревматоидным артритом в сравнении с лицами без ревматоидного артрита

Показатель	РА (N=99)	Без РА (N=81)
ИМТ, кг/м ²	$27,91 \pm 4,93^*$	$30,27 \pm 5,1$
Нормальная масса тела (ИМТ 18,5-24,9 кг/м ²), абс.(%)	25 (25,3%)*	13(16%)
Избыточная масса (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%)
Ожирением III ст. (ИМТ 40 кг/м ² и более), абс.(%)	0	2(2,5%)
ОТ, $M \pm \sigma$, см	$90,59 \pm 12,09$	$89,66 \pm 9,17$
ОТ > 80 см, абс. (%)	79(79,8%)	61 (75,3%)
ОТ/ОБ, $M \pm \sigma$, см	$0,86 \pm 0,07$	$0,83 \pm 0,07$
МНЗФ ожирения (ОТ/ОБ > 0,9), абс.(%)	33(33,3%)*	8(9,9%)
Содержание жировой массы, кг	$28,5 \pm 9,9^*$	$33,53 \pm 10,0$

* различия между группами достоверны при $p < 0,05$

Пациентки с РА и ожирением были достоверно старше, чем пациентки с РА и нормальной массой тела. У них в 2 раза реже встречались низкотравматичные переломы, был ниже риск основных остеопоротических переломов и переломов шейки бедра по FRAХ, выше МПКТ, содержание тощей (мышечной) массы, ИТМ, скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В группе РА с ожирением не встречались саркопения и РК. Однако в данной группе по сравнению с больными РА без ожирения наблюдалось повышение абсолютного риска сердечно-сосудистых заболеваний по SCORE с поправкой EULAR ($2,55 \pm 2,56$ и $1,52 \pm 1,84$ соответственно, $p < 0,05$).

У больных ревматоидным артритом ОТ, ОБ и ОТ/ОБ не отличались от группы сравнения, однако чаще встречался метаболически нездоровый фенотип (МНЗФ) ожирения.

У пациентов с РА в сравнении с контрольной группой было снижено содержание общей тощей массы, преимущественно за счет тощей массы туловища и тощей массы верхних конечностей ($p < 0,05$), имелась тенденция к снижению ИТМ (табл.3).

Таблица 3 - Показатели содержания мышечной массы у больных ревматоидным артритом

Показатель	РА (N=99)	Без РА (N=81)
Содержание общей тощей массы, кг	$38,29 \pm 5,68^*$	$40,97 \pm 5,339$
Содержание тощей массы туловища, кг	$19,004 \pm 2,806^*$	$21,252 \pm 3,125$
Содержание тощей массы верхних конечностях, кг	$4,02 \pm 0,68^*$	$4,389 \pm 0,672$
Содержание тощей массы нижних конечностях, кг	$12,62 \pm 1,77$	$13,124 \pm 1,89$
Индекс тощей массы, кг/м ²	$6,65 \pm 0,95$	$6,88 \pm 0,88$
ИТМ < 6 кг/м ² , абс.(%)	$22^*(22,2\%)$	9 (11,1%)

* - $p < 0,05$

Снижение ИТМ, соответствующее саркопении (Cruz-Jentoft A.J., 2018), при РА встречалось в 2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Следовательно, для женщин с РА по сравнению с женщинами без РА характерно снижение веса и ИМТ при сохранении нормального, избыточного веса и ожирения 1-2 степени у большинства из них. Для больных РА характерна большая частота МНЗФ ожирения по сравнению с лицами без РА, хотя содержание жировой массы было ниже во всех отделах тела. Отмечено также снижение общей тощей массы, тощей массы туловища и верхних конечностей, при отсутствии достоверных различий тощей массы нижних конечностей. ИТМ, соответствующий критериям саркопении, выявлен в 22,2% и встречался в 2 раза чаще по сравнению с лицами без РА.

Ревматоидная кахексия

Ревматоидная кахексия встречалась у 6 пациенток с РА, по критериям предложенным I.L. Engvall (2008), что составляет 6,06%.

Среди пациенток с РК преобладали женщины старше 60 лет, с ИМТ 20-25 кг/см², ранней менопаузой. Длительность РА у большинства составила более 7 лет, преобладал серопозитивный РА, 2 степени активности, поздней стадии, 4 рентгенологической стадии. У большинства выявлено снижение МПКТ, в том числе ОП.

Предиктором РК по результатам множественной логистической регрессии является ИМТ менее 25 кг/м² (ОШ – 1,24; 95% ДИ 1,09-4,412; p<0,0011).

Более низкая распространенность РК в нашем исследовании по сравнению с литературными данными (Lombard L.A., 2014; El Maghraoui A., 2010), вероятно, связана с более молодым возрастом пациентов, доминированием женщин с низкой и умеренной активностью РА, отсутствием серьезной сопутствующей патологии.

Изменения минеральной плотности костной ткани у больных ревматоидным артритом: особенности и возрастной аспект

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%) в группе сравнения. Следовательно, ОП у женщин с РА встречался в 1,7 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=5,12$; p=0,02).

Показатели МПКТ в шейке бедра были достоверно ниже (p<0,05), в поясничном отделе позвоночника не отличались от группы сравнения (Табл.4).

Таблица 4 – минеральная плотность костной ткани у пациентов с ревматоидным артритом по результатам остеоденситометрии

Показатель	РА (N=106)	Без РА (N=81)
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

* - p < 0,05

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

По результатам регрессионного анализа наиболее значимыми показателями, определяющими МПКТ в позвоночнике, являются риск основных остеопоротических переломов по FRAX (B=-0,08; p=0,02) и длительность менопаузы (B=-0,05; p=0,047); МПКТ в шейке бедра – длительность менопаузы

($B=-0,03$; $p=0,01$); МПКТ в бедре - риск основных остеопоротических переломов по FRAX ($B=-0,05$; $p=0,018$) и масса тела ($B=0,04$; $p=0,013$).

У пациентов с РА в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения выявлялись низкоэнергетические переломы ($\chi^2=5,94$; $p=0,015$). Первое место по частоте встречаемости с учетом анамнестических данных занимают переломы луча в типичном месте (13%), которые 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%). Обращают на себя внимание особенности структуры переломов при РА: отмечены единичные переломы плечевой кости и шейки бедра у женщин в возрасте 58-63 лет, характерные для сенильного ОП.

У женщин с РА, по сравнению с лицами без РА, был выше риск основных остеопоротических переломов ($p<0,05$) и 10-летний риск переломов бедра по FRAX ($p<0,05$).

Для определения возрастных особенностей МПКТ пациентки с РА были разделены на три группы: ≤ 50 лет, 51-60 лет и > 60 лет. У женщин в возрасте до 50 лет получены корреляции МПКТ с приемом препаратов кальция и витамина D ($r=0,67$), дозой метотрексата ($r=0,6$), что, очевидно, косвенно отражало влияние активности РА; в 51-60 лет – со скоростью клубочковой фильтрации ($r=0,39$), числом ФР падений ($r=-0,41$), ФК РА ($r=-0,47$); старше 60 лет - со скоростью клубочковой фильтрации ($r=0,32$), длительностью менопаузы ($r=-0,42$), длительностью утренней скованности ($r=-0,31$) и выраженностью боли по ВАШ ($r=-0,27$).

Таким образом, ОП у женщин с РА встречается в 1,7 раза чаще, чем у женщин без РА, что соответствует литературным данным (Таскина Е.А., 2014; Hauser В., 2014; Lee J.H., 2014). У пациенток до 50 лет положительное влияние на развитие ОП могут оказывать лечение метотрексатом в адекватных дозах и профилактическое применение препаратов кальция с витамином D. В возрасте 51-60 лет возрастает значение нарушенной функции почек, влияние ФР падений. У пожилых пациенток (старше 60 лет) определяющими являются функция почек, длительность менопаузы и выраженность суставного синдрома.

Фенотипы композиционного состава тела

Ожирение и остеопения/ОП как изолированные состояния встречались нечасто как у пациентов с РА, так и в группе сравнения. У большинства лиц обеих групп наблюдалось сочетание остеопении/ОП с ожирением, т.е. остеопеническое ожирение. Саркопения, оцениваемая по ИТМ, не встречалась как изолированное состояние и во всех случаях сочеталась либо с остеопенией/ОП (osteопеническая саркопения), либо с ожирением (саркопеническое ожирение), либо с обоими этими состояниями (osteосаркопеническое ожирение) (табл.5).

Следовательно, по результатам нашего исследования, как правило, саркопения сочетается с ожирением и/или снижением МПКТ, что усугубляет течение основного заболевания и приводит к неблагоприятным исходам.

Таблица 5 - Структура композиционного состава тела у больных ревматоидным артритом в сравнении с лицами без ревматоидного артрита

Состояние	Пациенты РА (N=99)	Пациенты без РА (N=81)
Остеопения/остеопороз, абс./%	10 (10,1%)	5 (6,2%)
Ожирение ($\geq 32\%$ общего жира), абс./%	17 (17,2%)	12 (14,8%)
Саркопения (ИТМ <6 кг/м ²), абс./%	0	0
Остеопеническое ожирение, абс./%	49 (49,5%)	55 (67,9%)
Остеопеническая саркопения, абс./%	10 (10,1%)	3 (3,7%)
Саркопеническое ожирение, абс./%	3 (3,03%)	2 (2,5%)
Остеосаркопеническое ожирение, абс./%	9 (9,1%)	4 (4,9%)

Диагностика саркопии, ее особенности при ревматоидном артрите и предикторы

99 пациенток с РА были обследованы согласно алгоритму по выявлению саркопии, предложенному Европейским консенсусом по саркопии от 2018 г. (рис.1). У 90 пациенток (90,9%) сила кисти была снижена (в обеих руках – 86 женщин (86,9%) или хотя бы в одной руке – 4 женщины (4%)), что соответствовало вероятной саркопии. Низкий ИТМ выявлен у 22 больных (22,2%), что квалифицировано как достоверная саркопия.

Для определения тяжести саркопии оценивали мышечную функцию в баллах с помощью батареи тестов (SPPB). Наибольшее затруднение у пациенток вызывали тесты на равновесие: стояние ноги вместе, в полутандеме и тандеме. У 5 из 22 женщин с достоверной саркопией общая сумма баллов при выполнении всех тестов составила ≤ 8 , что соответствовало тяжелой саркопии.

Мышечная функция была также исследована у остальных 77 женщин РА без достоверной саркопии. Снижение мышечной функции выявлено у 18 из них, в том числе у 13 с вероятной саркопией и у 5 без каких-либо признаков саркопии. Сравнение пациенток со сниженной мышечной функцией с пациентками без таковой показало, что первые были старше (63,67 и 59,66 лет соответственно, $p < 0,05$), у них достоверно чаще выявлялась 3 степень активности РА, был выше риск переломов шейки бедра по FRAX, МПКТ в бедре, больше вес и ОТ ($p < 0,05$).

Сумма баллов по SPPB прямо коррелировала с данными динамометрии левой руки ($r=0,47$), данными динамометрии правой руки ($r=0,38$); 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 невыполнения тестов (если сделать поправку на возраст пациентов) являются активность по DAS28 ($B=0,43$; $p=0,048$) и индекс нарушения жизнедеятельности по результатам опросника HAQ ($B=0,43$; $p=0,000007$).



Рис.1. Диагностика саркопении в соответствии с алгоритмом выявления саркопении (Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей, 2018)

Следовательно, 90,9% женщин с РА имеют вероятную саркопению. Достоверная саркопения выявлена у 22,2%, тяжелая у 5,1% пациенток. Следует отметить, что у 13 пациенток с вероятной, но недостоверной саркопенией при нормальном ИТМ также отмечено снижение мышечной функции, что требует коррекции тактики ведения этих пациентов с целью замедления прогрессирования заболевания. Предикторами снижения мышечной функции, выявляемой с помощью короткой батареи тестов, являются высокая активность РА и более высокий индекс нарушения жизнедеятельности по HAQ. Очевидно, что оценку мышечной функции с помощью короткой батареи тестов наиболее целесообразно проводить пациенткам как при достоверной, так и при вероятной

саркопении при наличии высокой активности РА и/или высокого индекса нарушения жизнедеятельности по HAQ.

У больных РА с достоверной саркопенией в отличие от больных РА без саркопении была выше рентгенологическая стадия, больше количество эрозий в суставах, выше СОЭ, число болезненных суставов. Снижение тощей массы было сопряжено со снижением СКФ, уменьшением общей жировой массы, МПКТ в позвоночнике и бедре (табл.6).

Таблица 6 - Характеристика пациентов с ревматоидным артритом и саркопенией

Показатель	Пациенты РА с саркопенией (n=22)	Пациенты РА без саркопении (n=77)	p
Рентгеновская стадия РА, М±σ	2,73±0,94	2,25±0,75	0,02
Количество эрозий по Шарпу, М±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, мл/мин, М±σ	60,28±16,58	66,41±16,66	0,013
Общая жировая масса, кг	21,77±6,8	30,59±9,86	0,000000
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
BMDбедра, г/см ²	0,792±0,12	0,872±0,13	0,013

Можно предположить, что снижение мышечной массы у пациенток с РА обусловлено, с одной стороны, тяжестью РА (рентгенологической стадией эрозивным процессом, высокой активностью), с другой стороны, связано со снижением СКФ и сопряжено с особенностями композиционного состава тела (снижение жировой массы), а также со снижением МПКТ.

В группе 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 глюкокортикоидов 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 глюкокортикоидов более 3 месяцев. Литературные

данные касаются лишь предикторов саркопении в общей популяции, среди которых отмечен ИМТ (Nasimi N., 2019).

Выделение предикторов саркопении у женщин с РА позволяют дополнить алгоритм диагностики саркопении при РА. Рекомендуется определение ИМТ с помощью двухэнергетической абсорбциометрии у женщин с РА и вероятной саркопенией, имеющих вес менее 70 кг и принимающих глюкокортикостероиды более 3 месяцев.

Факторы риска падений у пациентов ревматоидным артритом

64% пациентов с РА имели повышенный риск падений, т.е. не могли выполнить по крайней мере 2 из 4 тестов или не выполняли 1 тест и имели частые (>2 раз в год) падения. При оценке риска падений установлено, что пациентки не могли выполнить следующие тесты: стояние на одной ноге с открытыми глазами (69,6%), тест «Встань и иди» (52,7%), подняться со стула без опоры на руки (51%), пройти без остановки 100 метров (33%).

Число невыполненных тестов у пациента коррелировало с конституционными факторами: наличием ОП ($r=0,26$), возрастом ($r=0,21$), длительностью менопаузы ($r=0,21$), ВМД позвоночника ($r=-0,21$), ВМД шейки бедра ($r=-0,21$), ростом ($r=-0,26$), а также с параметрами РА: СОЭ ($r=0,31$), НАQ ($r=0,3$), количеством суженных щелей ($r=0,29$), СРБ ($r=0,26$), ФК ($r=0,23$), индексом DAS28 ($r=0,22$), рентгенологической стадией ($r=0,22$), с выраженностью боли по ВАШ ($r=0,21$), длительностью РА ($r=0,2$). По результатам регрессионного анализа наиболее значимым является наличие у пациента ОП ($B=1,1; p=0,028$).

Повышенный риск падений (число не выполненных тестов) чаще встречался при сочетании РА с РК, чем в группе РА без РК ($4\pm 1,67$ и $2,68\pm 1,81$ соответственно, $p<0,05$), а также в группе РА со снижением МПКТ по сравнению с группой РА и нормальными показателями МПКТ ($2,98\pm 1,84$ и $2,1\pm 1,73$ соответственно, $p<0,05$).

Лица с РА имели множественные ФР падений: нарушение зрения (84%), нарушение сна (72%), низкую физическую активность (58%), снижение уровня креатинина (35,7%) и прием седативных препаратов (12,5%). В среднем на одного пациента приходится 3 ФР падений. С возрастом наблюдалось нарастание числа факторов риска падений, частоты падений, увеличивалось число пациентов, не выполняющих тесты.

Нами изучены возрастные особенности риска падений. У женщин моложе 60 лет повышенный риск падений прямо коррелировал с НАQ ($r=0,64$), СОЭ ($r=0,4$), наличием головокружений ($r=0,39$), индексом DAS28 ($r=0,39$), наличием ОП ($r=0,37$), количеством суженных щелей ($r=0,35$), СРБ ($r=0,35$), ФК ($r=0,34$). По результатам регрессионного анализа наиболее значимым является наличие у пациенток ОП ($B=1,9; p=0,0016$), величина НАQ ($B=0,0001; p=0,0026$), количество суженных суставных щелей ($B=0,078; p=0,018$).

У женщин старше 61 года повышенный риск падений положительно коррелировал с абсолютным риском основных остеопоротических переломов по FRAX ($r=0,29$), длительностью РА ($r=0,28$) и обратная связь получена с приемом препаратов кальция и витамина D ($r=-0,32$). По результатам регрессионного анализа наиболее значимыми предикторами повышенного риска падений являются прием препаратов кальция и витамина D ($B=-1,21$; $p=0,022$), а также длительность РА ($B=0,004$; $p=0,04$).

Таким образом, большинство пациенток с РА имели повышенный риск падений, который связан у женщин моложе 60 лет с наличием ОП, величиной HAQ и количеством суженных щелей на рентгенограмме кистей, а у пациенток старше 61 года с приемом препаратов кальция и витамина D и длительностью РА.

Результаты обследования в ходе динамического наблюдения за пациентками с ревматоидным артритом на фоне терапии базисными противовоспалительными препаратами с включением антиостеопоротических препаратов и реабилитационных мероприятий

Пациентки с РА наблюдались нами в течение 3-х лет, каждые 3-6 мес. выполнялся осмотр ревматолога с контролем активности РА, коррекцией антиревматической и антиостеопоротической терапии, реабилитационных мероприятий. Через год проведено обследование 42 пациенток. У них снизилась активность по DAS28 с $3,96 \pm 1,15$ до $3,05 \pm 0,99$ ($p < 0,05$), уменьшилось ЧБС с $8,58 \pm 8,92$ до $3,58 \pm 4,99$ ($p < 0,05$), сократилось число лиц с высоким риском переломов по FRAX с 6 до 1 пациента ($p < 0,05$), улучшилась мышечная функция в тесте «Встань и иди» (число пациенток, не выполнивших тест, сократилось с 11 до 3, $p < 0,05$).

Отчетливая положительная динамика отмечена в группе пациенток с РА, получавших лечение по поводу ОП. При обследовании 18 из них, получавших алендроновую кислоту в комплексе с препаратами кальция и холекальциферолом, отмечено уменьшение интенсивности боли по ВАШ (с $43,06 \pm 16,55$ до $35 \pm 17,57$, $p < 0,05$), улучшение общего состояния здоровья (ОСЗ) по оценке врача (с $49,83 \pm 13,63$ до $62,27 \pm 14,75$, $p < 0,05$) и пациента (с $49,33 \pm 10,62$ до $58,55 \pm 13,54$, $p < 0,05$), улучшение функционального статуса по данным индекса HAQ (с $0,94 \pm 0,69$ до $0,84 \pm 0,51$, $p < 0,05$) и по результатам выполнения теста «Встань и иди» (уменьшилось число пациентов, не выполнивших тест, с 9 до 2, $p < 0,05$). Уменьшилось число пациентов с частыми падениями (> 2 раз/год) (с 8 до 1 пациентки, $p < 0,05$) и число факторов риска падений (с $3,06 \pm 1,7$ до $1,00 \pm 1,4$, $p < 0,05$) не выявлено новых остеопоротических переломов. В таблице 7 показана положительная динамика в области позвоночника и шейки бедра, стабильные показатели ИТМ и уменьшение числа пациентов с саркопенией.

Таблица 7 - Динамика минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела у больных ревматоидным артритом и остеопорозом на фоне комплексного лечения

Показатель	Пациенты с РА и ОП исходно (N = 18)	Пациенты с РА и ОП динамика через год (N = 18)
Т-критерий позвоночника, М±σ	-2,37±1,17	-2,15±1,18*
Т-критерий шейки бедра, М±σ	-1,99±0,74	-1,91±0,71*
ИТМ, М±σ кг/м ²	6,51±0,72	6,52±0,69
ИТМ ≤ 6кг/м ² (саркопения)	3	1*

*- p<0,05

Через 3 года были обследованы 99 пациенток с РА (табл.8). Достоверно снизилась активность заболевания (по индексу DAS28) на фоне коррекции базисной терапии РА.

Таблица8 - Динамика параметров ревматоидного артрита, функционального статуса и риска падений пациенток с ревматоидным артритом

Показатель	Исходно (N=99)	Динамика через 3 года (N=99)
DAS 28M±σ,	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, М±σ	1,2±0,84	0,85±0,63*
Число ФР падений, М±σ	2,81±1,81	1±0,96*
Число пациентов, не выполнивших тест «Встань и иди» >10 сек., абс.	51	39*
Число пациентов, стоявших на одной ноге с открытыми глазами менее 10 сек., абс.	73	18*
Число пациентов, которые не могли пройти без остановки 100 м, абс.	36	9*
Число пациентов, которые не могли подняться со стула без опоры на руки, абс.	55	5*

*-p<0,05

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 пациентов по данным индекса HAQ (табл.8).

Снизился риск падений: уменьшилось количество 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 секунд.

Денситометрия через 3 года с определением композиционного состава тела выполнена 12 пациенткам, в том числе у 3-х из них 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 показателях МПКТ не выявлено.

Таким образом, комплексный подход ревматолога к оценке пациента при систематическом (каждые 3-6 мес.) контроле активности РА, функционального статуса пациента, коррекции антиревматической, антиостеопоротической терапии и реабилитационных мероприятий позволяет улучшить показатели МПКТ, стабилизировать содержание мышечной массы и снизить риск переломов и падений у пациенток с РА.

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 фактора 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 3-6 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 диагностики 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.

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. Громова, М.А. Клиническое наблюдение пациентки с ранним ревматоидным артритом и вторичной фибромиалгией / М.А. Громова, С.Е. Мясоедова, **О.А. Рубцова**, Н.В. Корягина, А.В. Худяков // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. - Т.19. - № 4. - С.72-74.

2. Мясоедова, С.Е. Динамика функционального статуса пациентов с ревматоидным артритом на фоне лечебно-реабилитационных мероприятий в амбулаторных условиях / С.Е. Мясоедова, **О.А. Рубцова** // Вестник ивановской медицинской академии.- 2017. - Т.22. - №2. - С.26-29.

3. Мясоедова, С.Е. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите / С. Е. Мясоедова, **О. А. Рубцова**, Е. Е. Мясоедова// Клиницист.- 2016. - Т.10. -№3.– С.41-45.

4. Мясоедова, С.Е. Саркопения при ревматоидном артрите: частота, клиничко-диагностические особенности и факторы риска / С.Е. Мясоедова, **О.А.**

Рубцова // Научно-практическая ревматология.- 2017. - Т.55. - №2 (прил.1).- С.88.

5. Мясоедова, С.Е. Эффективность комплекса лечебно – реабилитационных мероприятий больных ревматоидным артритом с учетом коморбидности по остеопорозу / С.Е. Мясоедова, **О.А. Рубцова** // Курортная медицина. Специальный выпуск по материалам 4-й Межрегиональной научно – практической конференции «Актуальные вопросы медицинской реабилитации».-2016. - №2 .– С.76-79.

Другие публикации

6. Мясоедова, С.Е. Композиционный состав тела и факторы риска переломов и падений при ревматоидном артрите у женщин в пери- и постменопаузе / С.Е. Мясоедова, Н.В. Корягина, О.А. Рубцова, В.Б. Карманова, Н.В. Васильева // Материалы V Российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета, 18-20 ноября 2013 г., Москва. -2013.– С.99-100.

7. Мясоедова, С.Е. Особенности остеопороза и факторов риска его развития у пациенток с ревматоидным артритом в возрастном аспекте / С.Е. Мясоедова, О.А. Рубцова, Е.Е. Мясоедова, Н.В. Васильева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. DOI 10.17513/spno.131-24310.

8. Мясоедова, С.Е. Оценка клинической эффективности коррекции хронического болевого синдрома у больных ревматоидным артритом с помощью специального комплекса физических упражнений / С.Е. Мясоедова, Н.В. Корягина, Е.В. Торкашова, О.А. Рубцова // Материалы II межрегиональной конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской реабилитации больных», 17-18 ноября, 2014 г., Иваново. – С.89-90.

9. Мясоедова, С.Е. Саркопения и кахексия у женщин, больных ревматоидным артритом / С.Е. Мясоедова, О.А. Рубцова, Е.С. Полтырева // Всероссийский конгресс с международным участием Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2019 сборник тезисов. – 2019. - С.187-188.

10. Рубцова, О.А. Анализ первичных обращений пациентов на городской ревматологический прием / О.А. Рубцова // Областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области» Материалы 91-й ежегодной научно-практической конференции студентов и молодых ученых ИВГМА «Неделя науки – 2011», Иваново, 2011г. – С.79.

11. Рубцова, О.А. Композиционный состав тела, минеральная плотность костной ткани и предикторы саркопении у больных ревматоидным артритом / О.А. Рубцова, С.Е. Мясоедова // Всероссийский конгресс с международным участием Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018 сборник тезисов. –2018.- С.187-188.

12. Рубцова, О.А. Минеральная плотность костной ткани и композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом / О.А. Рубцова, С.Е. Мясоедова // Областной фестиваль «Молодая наука» II Всероссийская научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием

«Медико – биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» Иваново, 2015 – С. 91.

13. Рубцова, О.А. Особенности композиционного состава тела и риск переломов и падений у женщин при ревматоидном артрите / О.А. Рубцова, В.Б. Карманова // Областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области» Материалы межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека, Иваново, 2014г. – С. 98.

14. Рубцова, О.А. Особенности композиционного состава тела, минеральной плотности костной ткани и предикторы саркопении у больных ревматоидным артритом / О.А. Рубцова, С.Е. Мясоедова // Конгресс с международным участием Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2016. Сборник тезисов. – 2016. - С.200-201.

15. Рубцова, О.А. Приверженность антиостеопоротическому лечению и его эффективность у больных ревматоидным артритом / О.А. Рубцова, Т.А. Бочагова, А.А. Зайцева // Областной фестиваль «Молодая наука» II Всероссийская научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Медико – биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» Иваново, 2015 – С. 92.

16. Рубцова, О.А. Риск переломов и падений при ревматоидном артрите / О.А. Рубцова // Областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области» Материалы 93-й ежегодной научно-практической конференции студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя науки – 2013», с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Е.С. Мясоедова, Иваново, 2013г. – С.115.

17. Рубцова, О.А. Факторы риска остеопороза и переломов у больных ревматоидным артритом / О.А. Рубцова, С.Е. Мясоедова // Тезисы межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы оказания помощи больным с повреждениями и заболеваниями суставов» Иваново 14–15 сентября 2018 г.-2018.-С.54-57.

18. Рубцова, О.А. Эффективность применения препаратов кальция и витамина D в профилактике остеопороза у больных ревматоидным артритом / О.А. Рубцова, С.Е. Мясоедова // XII Областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области» Межрегиональная научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» Иваново, 2016 – С. 79-80.

19. Myasoedova, S. Peculiarities of bone mineral density and body composition in women with rheumatoid arthritis compared to women without rheumatoid arthritis/ S. Myasoedova, O. Rubtsova, E. Myasoedova // Osteoporosis International WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis? Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases 23-26 March, 2017Florence, Italy.- 2017.- P.834.

Рубцова Ольга Алексеевна

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

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских
Наук**

**Подписано в печать _____ . _____ .2020.
Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.**