

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**КОНДРАШОВ  
АРТЕМ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ У МУЖЧИН:  
КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И  
ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ  
С УЧЕТОМ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА**

Специальность 3.1.27 – Ревматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
Шостак Надежда Александровна

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	16
1.1. Особенности клинических проявлений и прогрессирования ревматоидного артрита у мужчин .....	16
1.2. Влияние половых гормонов на риск развития ревматоидного артрита.....	18
1.3. Проблема мужского здоровья у больных ревматоидным артритом .....	20
1.4. Потеря костной массы при ревматоидном артрите у лиц мужского пола....	24
1.5. Композиционный состав тела у мужчин с ревматоидным артритом.....	32
1.6. Болевой синдром в спине при остеопорозе .....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	39
2.1. Дизайн исследования .....	39
2.2. Клиническая характеристика пациентов основной группы.....	42
2.3. Методы исследования.....	46
2.3. Методы статистической обработки .....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	53
3.1. Изучение особенностей течения ревматоидного артрита у мужчин .....	53
3.1.1. Клинико-инструментальные аспекты ревматоидного артрита .....	53
3.1.2. Качество жизни и функциональные нарушения у мужчин с ревматоидным артритом .....	57
3.2. Оценка андрогенного статуса у больных ревматоидным артритом мужского пола .....	63
3.3. Оценка композиционного состава тела у больных ревматоидным артритом мужского пола .....	78
3.3.1. Характеристика костной ткани по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у мужчин с ревматоидным артритом.....	78
3.3.2. Состояние жировой и тощей массы по данным изучения композиционного состава тела .....	86

3.3.3. Сопоставление показателей композиционного состава тела у пациентов основной группы.....	95
3.4. Показатели костного ремоделирования и факторы риска остеопороза и переломов у больных ревматоидным артритом мужского пола .....	102
3.4.1. Оценка лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена и костного ремоделирования .....	102
3.4.2. Оценка факторов риска развития остеопороза и переломов и риска переломов с помощью калькулятора FRAX.....	107
3.5. Болевой синдром в спине и морфометрические показатели позвоночника при остеопорозе у мужчин с ревматоидным артритом .....	111
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	139
ВЫВОДЫ .....	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	146
Приложение 1. ....	183

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное (иммуновоспалительное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации, снижению качества и продолжительности жизни [26; 27; 282]. РА относится к заболеваниям с относительно высокой распространенностью в популяции: поражает около 1% населения, пик заболеваемости приходится на 40-50-летний возраст [6; 8; 17; 19; 311]. Необходимо отметить, что заболеваемость у мужчин остается стабильной в возрасте 30-50 лет и повышается лишь после 50 лет [197; 251; 309].

Несмотря на ранее проведенные исследования, посвященные различиям в эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, коморбидных состояниях, течении и подходах к терапии РА в зависимости от пола, исчерпывающие знания о гендерных особенностях все еще недостаточны [129]. На сегодняшний день имеются данные, что различия в патогенезе многих неинфекционных заболеваний между мужчинами и женщинами обусловлены половыми различиями иммунного ответа [140; 213; 237; 295]. С патогенетической точки зрения, гормональные различия вместе с генетическими и средовыми факторами могут играть важную комплексную роль в предрасположенности иммунной системы к развитию РА [55; 105; 270]. Пониженные уровни таких андрогенов, как тестостерон, дигидротестостерон (ДГТ) и дегидроэпиандростерон (ДГЭА) отмечены как у мужчин, так и у женщин с РА [101; 182; 256]. Помимо прямого патогенетического воздействия половых гормонов на иммунную систему, пол человека может косвенно способствовать увеличению заболеваемости РА за счет повышения восприимчивости к влиянию факторов окружающей среды и/или поведенческих факторов [196]. Кроме того, было продемонстрировано, что хронические заболевания могут иметь различное течение, потенциально изменяющее бремя заболевания в зависимости от пола пациента [60; 193].



Хорошо известно, что при РА наряду с изменениями в околосуставной костной ткани происходит изменение костного метаболизма в целом за счет увеличения выработки провоспалительных цитокинов и/или за счет гормонально-опосредованных механизмов [96; 159; 198], что приводит к развитию генерализованного (системного) остеопороза (ОП). Помимо традиционных факторов риска развития ОП у пациентов с РА обсуждается ряд важных дополнительных факторов костных потерь: длительный анамнез заболевания, позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), высокая активность воспалительного процесса, снижение физической активности (инвалидность), неадекватное лечение, а также длительная терапия глюкокортикоидами (ГК) [47; 163; 252]. Вместе с тем большинство имеющихся данных, посвященных особенностям костного ремоделирования и развития ОП у пациентов с РА, получены на женской популяции.

Несмотря на то, что мужской пол рассматривается, как защитный фактор в развитии ОП, мужчины сталкиваются с более высоким риском повторных остеопоротических переломов, более высоким риском летального исхода после возникшего перелома и большими проблемами в лечении, чем женщины [81; 117; 201; 319].

На сегодняшний день хорошо изучена тесная связь между хроническими заболеваниями и ухудшением метаболических процессов [232]. Спектр развивающихся нарушений, вторичных по отношению к хроническим заболеваниям, в том числе РА, действительно широк. Снижение тощей (мышечной) и нарастание жировой масс – важные метаболические нарушения, и в последние несколько лет интерес к этим изменениям неуклонно растет [82; 183; 205; 316]. Основными причинами снижения тощей массы и развития саркопении у больных РА являются хроническое воспаление, снижение физической активности, хронический болевой синдром и увеличение расхода энергии в состоянии покоя. Прогрессирующее снижение мышечной массы и мышечной силы дополнительно усугубляет нарушение двигательной активности и способствует более быстрому

ухудшению качества жизни и, вероятно, сокращает продолжительность жизни. Примерно половина пациентов с РА не выполняет адекватной еженедельной физической нагрузки [203]. Малоактивный образ жизни приводит к ухудшению физического состояния и атрофии мышц, которые, в свою очередь, связаны с развитием ОП, нарушением иммунной функции, инсулинорезистентностью, потерей физической и социальной независимости и повышенной смертностью [143; 192].

Увеличение жировой массы может предрасполагать к развитию коморбидных заболеваний и состояний (сахарный диабет, артериальная гипертония, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и др.), а также сама по себе жировая ткань является мощным источником провоспалительных цитокинов, способствующих поддержанию системного воспаления [49; 109; 257; 265].

ОП и снижение тощей (мышечной) массы имеют достаточное количество общих факторов риска развития и патогенетических механизмов формирования и взаимно усугубляют течение друг друга [273], представляя собой «опасный дуэт». Недавно появившиеся термины «остеосаркопения» и «остеосаркопеническое ожирение» отражают сочетание различных вариантов изменений композиционного состава тела [162; 247]. Недостаточное количество опубликованных исследований в зарубежной и отечественной литературе, посвященных изменению композиционного состава тела у лиц мужского пола с РА, обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

### **Степень разработанности темы исследования**

Проблеме изучения особенностей течения РА у мужчин посвящены единичные российские и ряд иностранных научных исследований таких авторов как Т.Б. Прокаевой (1991 г.), А.А. Мурадянц (2000), *E.M. Camacho et al.* (2011), *K. Forslind et al.* (2007), *L. Gossec et al.* (2005), *D. Jawaheer et al.* (2010), *S. Kuiper et al.* (2001), *B. Tengstrand et al.* (2004), *C.M. Weand et al.* (1998) и др.

Изменения и особенности андрогенного статуса у больных РА мужского пола изучены в работах *J.M. Davidson et al.* (1983), *K.G. Feher et al.* (1984), *D. Gordon et*

*al.* (1986), *M. Cutolo et al.* (2002, 2009), *B. Tengstrand et al.* (2002, 2003), *E.W. Karlson et al.* (2009), *M. Pikwer et al.* (2014), *Z. Qu et al.* (2020) и др.

Оценка состояния костной ткани у больных РА изучена в основном на смешанных популяциях с преобладанием лиц женского пола, и только в единичных работах изучение данной проблемы затрагивало изолировано мужчин с РА. В последние годы активно стала изучаться проблема саркопении у больных РА и ревматоидной кахексии. В Российской Федерации подобные исследования представлены единичными работами на женской популяции.

Несмотря на ранее проведенные исследования, посвященные отдельным аспектам и особенностям течения РА у лиц мужского пола, работ, объединяющих сопоставление клинико-инструментальных и лабораторных изменений костного ремоделирования и композиционного состава тела с показателями андрогенного статуса у мужчин при РА, нами не выявлено. Смешанные гендерные исследования включают недостаточное количество мужчин, чтобы сделать убедительные выводы о гендерных особенностях заболевания. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение, направленное на изучение гендерных особенностей РА у мужчин с целью более детального и обоснованного подхода к персонифицированному ведению.

**Цель научного исследования** – выявить особенности состояния костной ткани и композиционного состава тела при РА у лиц мужского пола с учетом андрогенного статуса.

### **Задачи научного исследования**

1. Изучить клинико-инструментальные особенности РА на современном этапе у лиц мужского пола.
2. Определить андрогенный статус по опроснику возрастных симптомов мужчины (*Aging Males Symptoms – AMS*), исследованию уровня тестостерона в зависимости от активности и стадии РА.

3. Оценить композиционный состав тела по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (*DXA*) с применением программы «*Whole body*» с учетом андрогенного статуса и активности РА.
4. Уточнить особенности нарушения костного ремоделирования и провести анализ факторов риска остеопороза и переломов при РА у лиц мужского пола.
5. Описать болевой синдром в спине и морфометрические показатели позвоночника у мужчин с РА, осложненным остеопорозом.

### **Научная новизна исследования**

Представлены клиничко-лабораторные особенности течения РА у мужчин на современном этапе.

Впервые на российской популяции пациентов с РА мужского пола в возрасте 50-70 лет проведено комплексное клиничко-лабораторное изучение андрогенного статуса в зависимости от течения заболевания.

Впервые у больных РА мужского пола для скрининга возрастного андрогенного дефицита (ВАД) использован опросник *AMS*, который выявил корреляционную связь с индексом функциональных нарушений по опроснику оценки здоровья (*Health Assessment Questionnaire – HAQ*) и показателями качества жизни по опроснику *Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36)*.

Впервые на основании проведенного комплексного клиничко-инструментального и лабораторного обследования показано, что 48,9% пациентов с РА мужского пола в возрасте 50-70 лет имеют низкую тощую массу/пресаркопению, которая ассоциируется с ВАД и высокой активностью заболевания.

Впервые изучено влияние изменений андрогенного статуса (повышение глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), снижение уровня общего и свободного тестостерона) и композиционного состава тела (снижение мышечной массы) на качество жизни и мужское здоровье больных РА в возрасте 50-70 лет.

## Теоретическая и практическая значимость работы

1. Разработан гендерно-ориентированный подход для диагностики и лечения РА у лиц мужского пола. Показано, что РА может дебютировать с клинической картины моно- или олигоартрита крупных и/или средних суставов с последующим формированием в течение 18 месяцев типичного суставного синдрома, что необходимо учитывать для верификации диагноза на очень ранней и ранней стадиях заболевания.
2. У пациентов мужского пола с РА в возрасте старше 50 лет в качестве скрининга для выявления симптомов ВАД и отбора пациентов для последующего проведения лабораторного обследования может быть использован опросник *AMS*. Лабораторное обследование должно включать определение ГСПГ, общего тестостерона, альбумина с последующим расчетом свободного и биодоступного тестостерона.
3. Выявлены особенности андрогенного статуса у мужчин с РА в возрасте 50-70 лет (повышение ГСПГ, снижение концентрации свободного и биодоступного тестостерона), что необходимо учитывать при разработке программ персонализированной терапии.
4. Выделены факторы риска развития ОП у мужчин с РА: низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ), курение, прием ГК, ВАД, низкий уровень витамина D.
5. Описаны особенности «мужского ОП при РА»: преимущественное снижение МПКТ в шейке бедренной кости, степень костных потерь в проксимальном отделе бедра в целом и поясничном отделе позвоночника усиливается на фоне приема ГК. При наличии ВАД отмечено более выраженное снижение МПКТ поясничного отдела позвоночника, что можно использовать для разработки подходов к терапии на междисциплинарном уровне (врач-ревматолог, невролог, терапевт, травматолог).
6. При наличии болевого синдрома в спине у больных РА мужского пола показано проведение рентгенографии грудного отдела позвоночника с

морфометрическим анализом для исключения деформационных изменений преимущественно нижних грудных позвонков.

7. Показано, что низкая тощая масса/пресаркопения является важным индикатором активности РА и ассоциируется с повышенным риском падений, переломов и снижением качества жизни, что можно использовать для создания индивидуальных программ реабилитации больных РА мужского пола.
8. Пациентам мужского пола с продвинутой клинической стадией РА и высокой активностью заболевания требуется проведение исследования уровня витамина D.
9. Показано, что расчет индивидуальной вероятности низкотравматических переломов с использованием калькулятора *FRAX* не позволяет учитывать наличие у мужчин с РА одновременно несколько факторов риска вторичного ОП – непосредственно сам РА и ВАД, что создает предпосылки к разработке новых методов расчета вероятности переломов.
10. При сопоставлении характера и выраженности болевого синдрома в спине при РА у мужчин с данными рентгеноморфометрического анализа грудного и поясничного отделов позвоночника показано, что у пациентов с остеопеническим синдромом наиболее часто изменения выявляются на уровне нижнегрудных тел позвонков, а в клинической картине превалирует чувство усталости в спине.

### **Методология и методы исследования**

Комбинированное («случай-контроль» и поперечное (кросс-секционное)) наблюдательное (обсервационное) исследование проведено на базе ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №1 им Н.И. Пирогова ДЗМ» и Московского городского ревматологического центра. Объектом исследования явились 96 пациентов мужского пола в возрасте 50-70 лет с достоверно установленным диагнозом РА и длительностью заболевания более одного года. Предмет исследования – оценка

состояния костной ткани и композиционного состава тела в зависимости от особенностей течения РА и показателей андрогенного статуса.

Всем пациентам проведено стандартное клинико-лабораторное обследование, определение композиционного состава тела и МПКТ с помощью *DXA*, оценка лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма, состояние андрогенного статуса с применением опросника *AMS* и лабораторных данных (ГСПГ, тестостерон общий, свободный и биодоступный тестостерон); при наличии болевого синдрома в спине проведена рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции с последующим рентгеноморфометрическим анализом.

Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ *MS EXCEL* и *IBM SPSS Statistics 26*.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Течение РА у мужчин на современном этапе характеризуется развитием в дебюте заболевания картины моно- и олигоартикулярного поражения (55,2%) с последующим формированием в течение 18 месяцев типичной картины полиартикулярного суставного синдрома и наличием в 47,9% случаев внесуставных проявлений.
2. Распространенность симптомов ВАД у больных РА в возрасте от 50 до 70 лет составляет 87,5% по результатам опросника *AMS*, а при сопоставлении с данными лабораторных показателей андрогенного статуса – лишь у 49,2% пациентов.
3. У пациентов с РА выявлено статистически значимое повышение уровня ГСПГ ( $p < 0,001$ ), которое положительно коррелирует с повышением С-реактивного белка (СРБ) ( $r = 0,312$ ,  $p = 0,016$ ) и наличием эрозий по данным рентгенографии ( $p = 0,023$ ).
4. Снижение МПКТ у больных РА мужского пола составляет 71,9% (остеопения – в 60,4% и ОП – в 11,5%) и не зависит от клинических характеристик РА. Статистически значимое снижение МПКТ поясничного

отдела позвоночника ( $p < 0,001$ ) и бедра в целом ( $p = 0,036$ ) ассоциируется с приемом ГК; у пациентов с ВАД выявлено статистически значимое снижение МПКТ поясничного отдела позвоночника ( $p = 0,045$ ).

5. У больных РА мужского пола низкая тощая масса/пресаркопения выявлена у 48,9% и ассоциируется с наличием ВАД, более высокой активностью заболевания по *Disease Activity Score-28 (DAS28)*-СОЭ, большим индексом *HAQ* и большими баллами по шкалам ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным компонентами, опросника *SF-36*.
6. Снижение витамина D до уровня дефицита/тяжелого дефицита отмечено у 34,1% больных РА и ассоциируется с высокой активностью ( $p = 0,001$ ), поздней стадией ( $p = 0,037$ ), высоким индексом *HAQ* ( $p = 0,008$ ) и более высокими дозами принимаемых ГК ( $p = 0,008$ ). Нарушение костного метаболизма выявлено у 33,4% больных и ассоциируется с увеличением дозы ГК ( $p = 0,048$ ), поздней стадией РА ( $p = 0,069$ ) и высокой активностью по *DAS28*-СОЭ ( $p = 0,058$ ).
7. Наиболее частыми факторами риска ОП и переломов у больных РА мужского пола являются низкая МПКТ (71,9%), курение (58,3%), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (53,1%), ВАД (49,2%), прием ГК (44,8%) и дефицит витамина D (34,2%).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в практическую работу Московского городского ревматологического центра и ревматологического отделения ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №1 им Н.И. Пирогова ДЗМ». Полученные данные используются также в учебном процессе – при чтении лекций, на практических занятиях для студентов, ординаторов, аспирантов, включены в лекционный курс и семинарские занятия по программам дополнительного профессионального образования по специальности «ревматология» (профессиональная переподготовка, повышение квалификации врачей по специальности «ревматология»), реализуемых на кафедре



факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, проведении школ для пациентов с РА и ОП.

### **Личное участие автора в получении научных результатов**

Автором проведен анализ литературы, посвященной проблеме диссертационного исследования. Совместно с научным руководителем определены цель и задачи исследования. Самостоятельно автором проведена работа с амбулаторными историями болезни пациентов для отбора и включения в исследование. Все включенные в исследование пациенты были осмотрены лично автором в соответствии с протоколом исследования. Заполнена электронная база данных. Лично автором проведена статическая обработка данных и интерпретация полученных результатов. Автором сделаны выводы и даны практические рекомендации, которые могут быть внедрены в медицинскую практику. Автор провел работу по внедрению результатов исследования в педагогический процесс и клиническую практику. Автором лично и в соавторстве подготовлены и опубликованы научные статьи по материалам диссертационного исследования.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и репрезентативностью выборки больных РА мужского пола ( $n=96$ ), достаточно высокой информативностью современных методов обследования, соответствием примененных статистических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные по итогам научного исследования выводы и практические рекомендации аргументированы и основаны на результатах проведенного исследования.

**Апробация** диссертации состоялась 14 декабря 2021 г. на заседании кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Университетской Клиники «Терапии и Ревматологии» на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, при участии врачей

ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы и Московского городского ревматологического центра.

**Материалы диссертации доложены и обсуждены на:**

- VII Международной (XVI Всероссийской) Пироговской научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, 15 марта 2012 г.);
- VIII Международной (XVII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференция студентов и молодых ученых (Москва, 21 марта 2013 г.);
- XX Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 15-19 апреля 2013 г.);
- Международной конференции по немощности и саркопении (*International Conference on Frailty & Sarcopenia Research, ICRSR*) (Барселона (Испания), 12-14 марта 2014 г.);
- IX Международной (XVIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференция студентов и молодых ученых (Москва, 16 мая 2014 г.);
- XI Ежегодной научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» совместно с II Международным конгрессом по биоревматологии *BRIC-GARN 2014 Eurasia* (Москва, 5-7 июня 2014 г.);
- X Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 15 октября 2015 г.);
- VII Съезде ревматологов (Москва, 25-28 апреля 2017 г.);
- IX-й Международном конгрессе «Нейрореабилитация-2017» (Москва, 31 мая - 2 июня 2017 г.);
- II Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Москва, 22-23 мая 2018 г.);
- Ежегодном Европейском конгрессе ревматологов (*Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2019)*) (Мадрид (Испания), 12-15 июня 2019 г.);
- Ежегодной научно-практической конференции имени В.А. Насоновой с международным участием «Системные иммуновоспалительные

заболевания: научные исследования и реальная клиническая практика» (Москва, 9-11 декабря 2021 г.).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 6 в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на русском языке на 183 страницах машинописного текста по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, имеет 1 приложение. Работа иллюстрирована 29 таблицами, 20 рисунками, 6 фотографиями, 2 схемами и 3 клиническими примерами. Список литературы включает 339 источников, в том числе 44 отечественных и 295 иностранных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Особенности клинических проявлений и прогрессирования ревматоидного артрита у мужчин

В конце 1990-х *С.М. Weyand* с соавт. сообщили о более агрессивном течении РА у мужчин, чем у женщин с длительностью заболевания более 10 лет. В частности, мужчины чаще (но не в значительной степени) имели позитивность по РФ, течение заболевания характеризовалось наличием артрита крупных суставов, а также пациенты мужского пола имели более выраженные ранние рентгенологические признаки РА и яркую картину внесуставных проявлений (ревматоидные узелки в легких и перикарде, реже кератоконъюнктивит) [324]. По данным *А.А. Мурадянц* (2000), суставной синдром на ранней стадии РА у мужчин характеризуется моно- или олигоартритом с преимущественным вовлечением суставов нижних конечностей (коленные суставы, суставы стоп), а само заболевание имеет более тяжелое течение и менее благоприятный прогноз, обусловленные большей выраженностью воспалительного процесса, функциональной недостаточностью и частым развитием системных проявлений [25].

Однако эти данные не подтверждаются в других исследованиях. В ретроспективном анализе, проведенном на французской когорте из 133 мужчин и 133 женщин с одинаковой длительностью течения РА, не было выявлено значимых различий в клинических, биологических или рентгенологических проявлениях заболевания, несмотря на то, что у женщин значительно чаще проводился артродез дистальных суставов по сравнению с мужчинами (6,7% и 1,5% соответственно;  $p=0,03$ ) [145].

Аналогичным образом, данные исследования когорты из 292 пациентов с РА, ранее не получавших базисные противовоспалительные препараты (БПВП), показали, что мужчины ( $n=67$ ) и женщины ( $n=225$ ) имели одинаковую активность заболевания и рентгенологические проявления, несмотря на то, что со временем у

мужчин количество эрозий было больше, тогда как у женщин наблюдалось более значимое сужение суставных щелей [171].

С другой стороны, некоторые авторы сообщают о менее агрессивном течении РА у мужчин.

В проспективном обсервационном исследовании *BARFOT (Better Anti-Rheumatic FarmacOTherapy)*, проведенным в 6 ревматологических центрах Швеции в период с 1995 г. по 1999 г., показано, что мужчины через 2 и 5 лет наблюдения чаще достигали ремиссии в сравнении с женщинами (48% против 32,1% и 52,4% против 30,8% соответственно) и имели менее агрессивное течение [136]. Различие в частоте ремиссии между женщинами и мужчинами не было связано с различиями в продолжительности заболевания, возрасте или проводимой терапии. Проспективный анализ (n=4823) японской когорты пациентов с РА выявил, что активность заболевания у женщин в целом была более высокой, чем у мужчин, а кроме того, у женщин отмечено в 3 раза более быстрое прогрессирование заболевания вплоть до инвалидности, чем у мужчин [166]. Эта же проблема была рассмотрена в Программе стандартного мониторинга пациентов с РА (*QUEST-RA*) с учетом клинических и анкетных данных более 6000 пациентов из 25 стран [286]. Активность заболевания и функциональный индекс по *HAQ* оказались выше у женщин по сравнению с мужчинами: по *DAS28* – 4,3 и 3,8 баллов соответственно ( $p < 0,001$ ) и по индексу *HAQ* – 1,1 и 0,8 баллов соответственно ( $p < 0,001$ ). У курящих мужчин чаще, чем у женщин, возникали ревматоидные узелки. При этом никаких различий в распространенности РА среди женщин и мужчин выявлено не было [286]. С другой стороны, в группе из 1004 пациентов с РА, набранных Североамериканским Консорциумом по РА (*NARAC*), у пациентов мужского пола наблюдалось значительно более позднее начало заболевания, мужчины чаще имели положительные результаты определения РФ и высокие титры АЦЦП по сравнению с женщинами даже после корректировки ковариат в многомерном анализе [173]. Ретроспективный анализ, проведенный Консорциумом Исследователей Ревматических Заболеваний Северной Америки (*CORRONA*) с участием 10299 пациентов с РА, выявил, что исходный индекс клинической

активности заболевания (*CDAI*) и баллы по опроснику состояния здоровья *HAQ* был значительно выше у женщин [174].

Одной из первых отечественных работ, посвященных изучению особенностей течения РА у лиц мужского пола ( $n=56$ ) в сравнительном аспекте с женщинами ( $n=50$ ), было исследование Т.Б. Прокаевой (1991 г.). Показано, что с мужским полом ассоциируется большая выраженность системности процесса (наличие внесуставных проявлений и осложнений): развитие ревматоидного васкулита отмечено в 58,9% случаев (против 44% у женщин с РА), амилоидоза – в 50% случаев (против 37,5% у женщин), поражение ретикулоэндотелиальной системы, в т.ч. генерализованная лимфаденопатия – в 42,9% случаев (против 32% у женщин) [32].

Несмотря на более высокую активность заболевания у женщин, большинство опубликованных исследований не сообщают о гендерных различиях в прогрессировании рентгенологических признаков РА.

## **1.2. Влияние половых гормонов на риск развития ревматоидного артрита**

На взаимосвязь между ревматическими заболеваниями и функцией эндокринной системы исследователи обратили внимание еще в XIX веке, описав, например, развитие мышечной скованности и припухлости суставов при гипотиреозе [147]. Половые гормоны также участвуют в иммунном ответе при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Считается, что эстрогены являются стимуляторами гуморального иммунитета, а андрогены и прогестерон, как и ГК – естественными иммуносупрессорами.

Пониженные уровни андрогенов, таких как тестостерон, ДГТ, ДГЭА и его сульфат (ДГЭАС) отмечены у пациентов с РА обоих полов [101, 110; 182]. Большинство исследований, проведенных у лиц пожилого и старческого возраста с РА, показали существенное снижение уровня общего тестостерона в сыворотке крови и еще большее снижение уровня свободного тестостерона на фоне возрастного увеличения концентрации ГСПГ [150; 298; 301].

Один из нерешенных до конца вопросов: приводит ли воспаление к снижению уровня андрогенов (через усиление конверсии) или изменение уровня половых гормонов влияет на развитие и поддержание воспаления?

Была высказана гипотеза о том, что при РА есть нарушения в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники, приводящие к формированию неадекватно низких уровней кортизола и гонадотропина по сравнению с ожидаемыми, учитывая активность воспалительного процесса [103]. Шведское исследование по типу «случай-контроль», проведенное на выборке мужчин с ранним РА, выявило более низкий уровень тестостерона в случае более тяжелого течения заболевания, а также было отмечено, что пациенты пожилого и старческого возраста (старше 50 лет) с РА имели низкий уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), несмотря на низкие значения тестостерона, что указывает на центральный генез гормонального дефицита [298]. Более того, у пациентов отмечалась отрицательная корреляция между уровнями тестостерона и активностью заболевания [144; 297], а уровень ДГЭАС обратно коррелирует как с длительностью заболевания, так и с выраженностью клинических проявлений [144]. В исследовании Т.Б. Прокаевой было показано, что возникающий дисбаланс половых гормонов у мужчин с РА (снижение общего и свободного тестостерона, повышение эстрадиола, ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)) формируется после развития заболевания, не связан с активностью процесса и наличием внесуставных проявлений или осложнений, что позволяет рассматривать изменения гормонального статуса как проявления самого заболевания.

*L.A. Castagnetta* и соавт. на небольшой популяции пациентов с РА (n=12) оценили уровень половых гормонов в синовиальной жидкости [87]: уровни эстрогенов по сравнению с андрогенами были значительно повышены, в то время как уровень андрогенов был заметно снижен по сравнению с пациентами контрольной группой (8 пациентов с травматическим поражением коленного сустава). Этот дисбаланс, скорее всего, связан с повышенной активностью ароматазы. Таким образом, доступный предшественник стероидов, такой как ДГЭА, может быстро превращаться в провоспалительные эстрогены в

синовиальной ткани, что, в свою очередь, может стимулировать воспалительный процесс у пациентов с РА.

Имеются данные о том, что ГСПГ может быть фактором риска развития РА [260]. Данный белок сыворотки крови имеет аффинитет к половым гормонам, циркулирующим в кровотоке. Ряд рандомизированных контролируемых исследований показывает, что уровень ГСПГ в крови имеет прямую корреляцию с развитием РА [256; 260; 278].

Значительно более низкий уровень ГСПГ был выявлен *L. Mirone* и соавт. при исследовании больных РА по сравнению со здоровыми добровольцами [226]. Однако *B. Tengstrand* с соавт. сделали вывод о том, что содержание ГСПГ в крови не имеет прямой корреляции с заболеваемостью РА [298]. В клиническом исследовании, проведенном *M. Navarro* и соавт., было выявлено снижение концентрации ГСПГ в сыворотке крови у пациентов с РА, которые получали глюкокортикоидную терапию, по сравнению с контрольной группой [234]. Авторами было сделано предположение о том, что уровень ГСПГ в крови ассоциирован с активностью и тяжестью течения РА. В исследовании Т.Б. Прокаевой уровень ГСПГ у больных РА и здоровых мужчин не различался [32].

Эти исследования указывают на потенциальные половые различия в причинно-следственных связях между концентрацией ГСПГ и РА. Доказательств влияния уровня ГСПГ на риск развития РА на данный момент недостаточно.

### **1.3. Проблема мужского здоровья у больных ревматоидным артритом**

В последние годы в медицине активно развивается новое направление, нацеленное на изучение и анализ гендерных различий анатомических, физиологических, биологических, функциональных и социальных аспектов развития, течения и исходов заболеваний, а также подходов к их лечению и профилактике – гендерная медицина [63; 279; 281]. Проблема мужского здоровья в XXI веке не ограничивается заболеваниями предстательной железы и эректильной дисфункцией, а подразумевает совокупность физического, психологического,



ментального и социального благополучия мужчины, обеспечивающее его полноценное и комфортное существование [137; 325]. Количество публикаций на *PubMed* ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)), посвященных различным аспектам мужского здоровья за последние 10 лет увеличилось более чем в 3 раза, что является показателем широкого научного интереса к этой проблеме.

Однако изучению проблем мужского здоровья у больных РА по-прежнему посвящено незначительное количество работ: имеются противоречивые данные по оценке качества жизни, трудоспособности, сексуальной активности и коморбидным состояниям [134; 189; 219; 330].

*G.S. Bedi* и соавт. показали, что качество жизни не различалось между мужчинами и женщинами с РА при использовании универсального опросника качества жизни Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (*WHOQOL – World Health Organization's Quality of Life*, 1995) [72]. Однако в исследовании *G. Bączyk* и соавт. при использовании шкалы измерения воздействия артрита на качество жизни (опросник *Arthritis Impact Measurement Scale – AIMS2*), были установлены гендерные различия [62]: в частности, женщины сообщали о более низком качестве жизни, обусловленном эмоциональным состоянием, чем мужчины, тогда как мужчины сообщали о более низком качестве жизни, ассоциированном с социальной активностью.

Согласно результатам исследования *GENIRA (Gender in RA)* функциональный индекс по опроснику *HAQ* и показатели качества жизни по некоторым подшкалам опросника *SF-36* (физическое функционирование, общее состояние здоровья, психическое здоровье и суммарный физический компонент здоровья) были хуже у женщин, чем у мужчин [60]

Проведенное в Швеции проспективное исследование показало, что оценка качества жизни больными РА изменяется в зависимости от длительности заболевания [322; 323]. Мужчины с впервые установленным диагнозом РА сообщают о более низком уровне качества жизни по опроснику *SF-36*, обусловленного худшими показателями физического функционирования, интенсивности боли и социального функционирования. При последующем

наблюдении (через 2 года после начала заболевания) мужчины имели более худшие показатели физического функционирования и большие ограничения ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. При наблюдении через 6 лет от начала заболевания как мужчины, так и женщины имели улучшение общих показателей, но улучшение у мужчин было значительно выше. В группе пациентов с РА с длительным анамнезом РА (20-25 лет) значительных гендерных различий не было обнаружено [322].

Также существуют противоречивые данные относительно гендерных различий в трудоспособности. В исследовании, проведенном в Норвегии, показано, что нетрудоспособность чаще выявляется у женщин, чем мужчины (24,7% против 8,1%) [317]. Напротив, исследование, проведенное в Марокко [262], показало, что нетрудоспособность значительно чаще встречается у мужчин с РА (91% против 52%). Это может быть обусловлено тем, что мужчины выполняют более тяжелую физическую работу, чем у женщин, так как в этом исследовании 100% пациентов с тяжелым физическим трудом перестали работать.

Литература относительно гендерных различий в сексуальной активности неубедительна. *H. Rkain* и соавт. сообщили, что женщины с РА чаще отмечали «сексуальные проблемы», чем мужчины (77% и 33% соответственно) [262]. В этом исследовании «сексуальные проблемы» ассоциировались с усталостью, болью, снижением удовлетворенности или нарушениями формы тела и трудностями при выполнении определенных положений. Другое исследование, проведенное в Норвегии [160], показало, что мужчины с РА чаще сообщают о большом влиянии состояния здоровья на их сексуальную активность по сравнению с женщинами (40% и 27,8% соответственно).

#### Влияние пола на коморбидность при ревматоидном артрите

Сопутствующие заболевания (коморбидность) являются серьезной проблемой у пациентов с РА, способствуя увеличению бремени болезни [115; 224; 244]. В одном из крупных наблюдений, проведенном в Германии и включавшем 96 921 пациента с РА и 484 605 человек группы контроля, сопоставимых по возрасту и

полу, была оценена частота встречаемости 26 выбранных сопутствующих заболеваний [261]. Наряду с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее распространенными коморбидными состояниями у больных РА были остеоартрит (44% против 21% в группе контроля), депрессия (32% против 20%) и ОП (26% против 9%). Увеличение числа сопутствующих заболеваний ассоциировалось с большим количеством болезненных и припухших суставов и более значимыми функциональными нарушениями. Также в исследовании было показано, что пациенты с РА и мультиморбидностью реже получали адекватную ревматологическую помощь [261].

В 2017 г. были опубликованы результаты исследования *GENIRA (Gender in RA)* [60] (комплексный проект, направленный на изучение гендерных различий у пациентов с РА и оценку их влияния на исходы), согласно которому были обнаружены разные профили коморбидных заболеваний в зависимости от пола. Так, среди больных РА мужского пола с более высокой частотой выявлялись сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, а среди женщин – депрессия и ОП.

Стандартизованный коэффициент смертности у пациентов с РА примерно на 30-70% выше, чем в общей популяции [285]. Хотя и женщины, и мужчины с РА имеют меньшую выживаемость по сравнению с лицами без РА, пациенты мужского пола, по-видимому, имеют непропорционально более высокий абсолютный риск смертности, чем женщины [285]. *T.R. Mikuls* и соавт. выявили более чем 2-кратное увеличение риска смертности от всех причин среди ветеранов-мужчин с РА, который был связан с белой расой, более высокой активностью заболевания и воспаления, низким индексом массы тела (ИМТ), наличием внесуставных проявлений и проводимым лечением [225]. *B.R. England* и соавт. (2016) показали схожие данные: мужчины с РА имеют примерно 2-кратное увеличение смертности от всех причин и 3-кратное увеличение – от заболеваний респираторной системы [122].

#### 1.4. Потеря костной массы при ревматоидном артрите у лиц мужского пола

Наряду с формированием эрозий суставных поверхностей и развитием околосуставного ОП [12; 15; 76; 218; 222; 240; 338; 339] вовлечение костной системы при РА характеризуется развитием генерализованного ОП, с наличием которого ассоциируется повышенный риск низкотравматических (низкоэнергетических) переломов различной локализации (тела позвонков, проксимальный отдел бедра, дистальный отдел предплечья, ребра и других костей).

##### 1.4.1. Остеопороз

Данные британских исследований показывают, что распространенность ОП у больных РА составляет почти 27% [154]. По данным других авторов, частота ОП среди больных РА значительно выше, а также ОП среди пациентов с РА встречается в среднем в два раза чаще, чем в общей популяции (60% против 30%) [39; 48]. Генерализованный ОП при РА часто связан с одновременным присутствием у пациента первичных факторов риска ОП в дополнение к воспалению, иммобилизации суставов и лечению ГК. Также женский пол и постменопаузальный гормональный статус были отмечены как факторы риска развития ОП у пациентов с РА [24; 48; 212].

Было показано, что у женщин, больных РА, ОП встречается до 2,7 раза чаще, чем у мужчин, и его распространенность растет с возрастом [60; 154]. По данным же других авторов, частота ОП у мужчин при РА сопоставима с распространенностью ОП у женщин с РА [152; 198; 243; 246]. Однако в настоящее время достаточного количества данных относительно клинических характеристик ОП у мужчин с РА еще не накоплено.

В исследовании *S.M. Kweon* с соавт. (2018) показано, что у мужчин с РА в возрасте 50 лет и старше частота ОП позвонков или бедренной кости в 2,1 раза выше, чем в контрольной группе (22,4% против 10,4%) [198]. Кроме того, снижение костной массы и активность заболевания, оцененная с помощью *DAS28-COЭ*,

оказались независимыми факторами риска наличия ОП у пациентов мужского пола с РА. Интересно, что более высокий титр АЦЦП прямо коррелировал со снижением МПКТ поясничного отдела позвоночника [198].

Схожую распространенность ОП у пациентов с РА мужского пола продемонстрировали *G. Haugeberg* с соавт. [152] и *J.M. Nolla* с соавт. [243].

Также распространенность остеопении и ОП у мужчин с РА была изучена в работе *L. Stafford* и соавт.: из 50 обследованных больных РА (медиана возраста – 67 лет, медиана продолжительности заболевания – 20 лет) снижение МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости отмечено в 38% и 71% случаев соответственно [290]. По результатам данного исследования МПКТ шейки бедренной кости зависела от возраста, веса, статуса инвалидности и степени активности заболевания, а предикторами состояния МПКТ позвоночника были стаж курения и общая оценка состояния здоровья по мнению врача.

На российской популяции изучение МПКТ у больных РА мужского пола представлено ограниченным количеством работ. В исследовании Т.А. Раскиной и М.В. Летаевой [33; 35] было показано, что МПКТ у мужчин с РА достоверно ниже, чем у здоровых лиц, а частота ОП и остеопения составляет 52,5% и 38,75% случаев соответственно. Снижение МПКТ у больных РА мужского пола ассоциируется с длительностью, активностью, рентгенологической стадией заболевания и функциональным классом (ФК).

Таким образом, зависимость распространенности ОП от пола пациента может быть важным фактором при выборе терапии РА, например, для определения возможности назначения ГК, которые, как известно, увеличивают риск снижения МПКТ и переломов [47; 48].

### Патогенез костных потерь

Костная ткань постоянно находится в динамическом метаболическом равновесии за счет параллельного действия остеокластов, резорбирующих костную ткань, и остеобластов, обеспечивающих формирование новой. Этот динамический процесс отражает физиологическую основу для предотвращения

микроразрушений, связанных с переутомлением опорно-двигательного аппарата, и позволяет адаптировать костную массу и структуру костей к изменениям веса тела и мышечной массы. Баланс между степенью резорбции кости и образованием новой костной ткани определяется аутокринными и паракринными эффектами циркулирующих в крови гормонов и цитокинов, а также сигнальными молекулами, продуцируемыми в ответ на механические стимулы [334].

В отличие от женщин потеря костной массы у мужчин начинается в более позднем возрасте и составляют в среднем от 0,5% до 1% в год [56; 106]. Несмотря на то, что параллельно с возрастными потерями костной массы у лиц мужского пола происходит и снижение концентрации тестостерона, рядом авторов было показано, что дефицит эстрогена является важнейшим фактором риска развития ОП у мужчин [4; 54; 139].

Исследования *S. Khosla* с соавт. (2001) продемонстрировали, что у мужчин пожилого и старческого возраста концентрация биодоступного эстрадиола более тесно связана со снижением костной массы, чем любой показатель тестостерона [188]. В отличие от женщин, продукция и общая концентрация эстрадиола у мужчин не имеет серьезных колебаний в течение жизни и является достаточной для поддержания гомеостаза костной ткани [54; 133].

Однако тестостерон сам по себе также может влиять на риск переломов. Например, подросток с задержкой полового созревания никогда не достигает максимальной (пиковой) костной массы и, следовательно, с возрастом теряет меньше костной ткани [170]. У мужчин старшей возрастной группы снижение уровня тестостерона в сыворотке крови может сопровождаться уменьшением мышечной массы, что приводит к увеличению риска падений [70; 292]. У молодых пациентов с гипогонадизмом дополнительное введение тестостерона приводит к увеличению плотности костей. Среди мужчин пожилого и старческого возраста не проводилось достаточно крупных исследований, чтобы определить, снизит ли заместительная терапия андрогенами риск переломов [100; 148].

Однако *P.J. Snyder* с соавт. (2017) изучили более 200 мужчин (средний возраст 72 года) с уровнем тестостерона в сыворотке <275 нг/л, которые были

рандомизированы на 2 группы (заместительная терапия и плацебо). В группе пациентов, которые получали заместительную терапию, наблюдалось значимое увеличение МПКТ по сравнению с мужчинами, рандомизированными в группу плацебо. Тестостерон увеличивал прочность костей, особенно губчатых отделов позвонков, однако это не доказывает, что тестостерон может способствовать снижению риска переломов [283].

*L. Mateo* и соавт., изучая особенности андрогенного статуса и показателей МПКТ у мужчин с РА (n=99), показали снижение уровня тестостерона в слюне ( $p=0,01$ ) и концентрации андростендиона ( $p=0,007$ ) и ДГЭА ( $p=0,03$ ) в сыворотке крови; содержание тестостерона в крови было нормальным [220]. Согласно множественному регрессионному анализу, вес, концентрация тестостерона в сыворотке и кумулятивная доза ГК были значимыми предикторами МПКТ поясничного отдела позвоночника ( $r=0,41$ ;  $p=0,001$ ), а вес, возраст, концентрация андростендиона и кумулятивная доза ГК – значимыми предикторами МПКТ шейки бедренной кости ( $r=0,79$ ;  $p<0,0005$ ).

Некоторые исследования продемонстрировали, что решающую роль в развитии системного ОП при РА играет воспаление [10]. Например, цитокины, такие как фактор некроза опухоли (ФНО)-альфа, интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1 и *RANKL*, выделенные из иммунных клеток, оказывают негативное воздействие на остеобластогенез и положительно влияют на остеокластогенез [195; 293].

Показано, что наличие АЦЦП ассоциируется с системной потерей костной массы [249]. Негативное влияние АЦЦП на плотность костной ткани может предшествовать клиническим проявлениям РА, в том числе на системном уровне [190].

Более того, ОП также может быть следствием глюкокортикоидной терапии [195]. ГК в высоких дозах оказывают резорбтивное действие на костную ткань [57; 66]. Тем не менее кратковременное применение малых доз ГК оказывает значительный терапевтический эффект при РА [108]. Уменьшение системного воспаления при использовании низких доз ГК может противодействовать его неблагоприятному воздействию на костную ткань. Многие исследования и мета-

анализы продемонстрировали, что пациенты, имеющие высокую активность заболевания и принимающие низкие дозы ГК, не имеют значительных изменений МПКТ по сравнению с пациентами контрольной группы [78; 280]. В исследовании *C. Cooper* с соавт. (1995) показали, что при переломах шейки бедра как РА, так и ГК, вероятно, независимо друг от друга могут быть факторами риска резорбции костной ткани [94].

#### Мышечная и механическая нагрузка в поддержании структуры костной ткани

В рамках опорно-двигательного аппарата, кости, сухожилия и мышцы координированно выполняют функции роста и передвижения и имеют тесную метаболическую взаимозависимость. Механическая нагрузка на кости вызывает пролиферацию остеоцитов и остеобластов и в то же время ведет к высвобождению миокинов и факторов роста мышц. Остеоциты могут реагировать на механические воздействия за счет механорецепторов в их лакунарно-канальцевой сети, способной реагировать на изменения, связанные с колебаниями и циркуляцией интерстициальной жидкости [177]. Стимуляция этих рецепторов запускает остеогенные реакции, в т.ч. склеростин-зависимые. Отсутствие механической нагрузки стимулирует активацию *RANKL*, продуцируемого остеоцитами [308].

#### Роль витамина D

Дефицит витамина D возникает более, чем у половины пациентов с РА [204]. Хорошо известна корреляция между очень низким уровнем витамина D и низкой минерализацией костей у людей среднего и пожилого возраста [320], и, несмотря на небольшое количество анализируемых популяций, предполагается, что это справедливо и для пациентов с РА [83]. Помимо воздействия на кости и на метаболизм кальция, витамин D помогает регулировать иммунный ответ. Действительно, в двух мета-анализах, опубликованных в 2016 г. низкий уровень витамина D в сыворотке крови был связан с более высокой активностью заболевания и большей предрасположенностью к тяжелому течению РА [204; 209]. Назначение пациентам с РА и дефицитом витамина D больших доз



холекальциферола позволяет уменьшить проявления болевого синдрома и функциональной недостаточности [45]. Однако наличие тесной связи между низким уровнем витамина D и более тяжелыми клиническими проявлениями РА не доказывает этиопатогенетической роли витамина D в развитии заболевания. Тем не менее, измерение уровня витамина D следует проводить у большинства пациентов с РА, особенно у тех, кто подвержен риску его дефицита (например, пожилые пациенты с длительно текущим РА) [151].

Плейотропное действие витамина D затрагивает и функции яичек (в них также имеются рецепторы витамина D). Клетки Лейдига человека экспрессируют ген *CYP2R1*, кодирующий 25-гидроксилазу: следовательно, как и печень, семенники могут преобразовывать холекальциферол в 25(OH)D. В этом случае дисфункция клеток Лейдига может привести как к дефициту андрогенов, так и к снижению уровня витамина D в крови. Поскольку клетки Лейдига также экспрессируют рецептор витамина D, дополнительные данные подчеркнули возможную прямую причинную связь между гиповитаминозом D и низким уровнем тестостерона [202].

Несмотря на клинические и экспериментальные данные, эпидемиологические исследования не дали однозначных результатов: положительная связь между витамином D и тестостероном была статистически значимой в одних исследованиях [90; 107; 241; 321], но не подтвердилась в других [277; 337].

#### Биохимические маркеры ремоделирования костной ткани

Биохимические маркеры ремоделирования кости при РА зависят и от периферической, и от системной активности остеокластов и остеобластов. Определение уровней биохимических маркеров костного ремоделирования может проводиться двумя путями: за счет мониторинга активности течения РА и/или за счет мониторинга степени проявления ОП. Однако интерпретация значений маркеров костного ремоделирования при РА является сложной задачей и может значительно варьировать в зависимости от активности, длительности заболевания и от продолжительности лечения (в т.ч. ГК). Аминоконцевой пропептид проколлагена I типа, остеокальцин и щелочная фосфатаза (ЩФ) костей являются

наиболее изученными маркерами костеобразования при РА. С-концевой телопептид коллагена I типа (*b-CTx*) является наиболее изученным маркером костной резорбции. Эти маркеры не только были исследованы для прогнозирования переломов при РА [92; 194], но также рассматриваются как инструмент оценки степени потери костной массы [46; 92; 248].

В ряде исследований, оценивающих уровень ЩФ у больных РА, было показано, что в большинстве случаев ее концентрация характеризовалась незначительным увеличением или находилась в пределах нормальных значений. В отношении уровня остеокальцина у больных РА получены противоречивые данные: имеются исследования, в которых показаны как повышение, так и понижение его концентрации или его нормальный уровень [67; 274].

Было обнаружено, что повышение в крови концентрации маркеров резорбции костной ткани указывает на повышенный риск остеопоротических переломов. В настоящее время биохимические маркеры ремоделирования костной ткани применяются для оценки риска переломов у пациентов с РА, когда результаты исследования МПКТ в сочетании с оценкой факторов риска недостаточны для принятия решения о лечении [326].

#### **1.4.2. Переломы**

В среднем каждый восьмой мужчина старше 50 лет получает хотя бы один перелом, ассоциированный с ОП, и после 50 лет мужчины составляют около 30% в группе пациентов с переломами бедренной кости [106; 125; 142]. Предыдущие исследования показали, что смертность, связанная с переломами, намного выше у мужчин, чем у женщин [179; 230]. В совокупности эти данные указывают на то, что ОП может стать серьезной проблемой для здоровья не только женщин, но и мужчин.

В исследовании, проведенном О.А. Никитинской и соавт. (2018), в которое вошли 18018 пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, было показано, что 42% пациентов имели высокий риск переломов и нуждались в назначении антиостеопоротической терапии [29].

Одним из наиболее доступных и эффективных способов оценки переломов является алгоритм (калькулятор) *FRAX* (*Fracture Risk Assessment Tool*) – это свободно доступный онлайн-алгоритм, разработанный ВОЗ для расчета 10-летней вероятности основных остеопоротических переломов (шейки бедра, клинического перелома позвоночника, плечевой кости или запястья) на основании клинических факторов риска у мужчин и женщин [21; 120]. В настоящее время *FRAX* включен в большое количество национальных рекомендаций по лечению ОП [5; 84; 93; 95; 217].

Калькулятор *FRAX* используется в отдельных случаях для количественной оценки риска переломов для пациентов, не желающих принимать фармакотерапию [28]. Оценка риска перелома без *DXA* может быть широко использована в странах с малыми экономическими ресурсами, а также для применения в крупных клиниках с большим потоком пациентов. Валидность *FRAX* без *DXA* подвергалась сомнению, особенно в связи с влиянием препаратов для снижения риска переломов, назначаемых при низкой МПКТ [276]. Существуют исследования, авторы которых утверждают, что система *FRAX* может быть особенно эффективна в случае таргетной персонализированной терапии [178].

Потеря мышечной массы и мышечной силы (саркопения) нередко наблюдается у мужчин пожилого и старческого возраста. Связь саркопении с падениями, частотой возникновения переломов и снижением качества жизни получила название «синдром дисмобильности» [74]. Состояние мышечной системы измеряется мышечной массой, силой захвата и другими функциональными показателями, такими как, например, скорость походки [99; 328]. В ряде исследований сообщается о распространенности саркопении у пожилых пациентов с высокой частотой переломов и взаимосвязи между снижением мышечной массы и функционированием опорно-двигательного аппарата [14; 200]. Хотя на первый взгляд кажется, что мышечная масса и МПКТ тесно взаимосвязаны, и при коррективке МПКТ частота переломов снижается, тем не менее, сниженная мышечная сила и низкая физическая активность являются независимыми факторами риска переломов и не связаны со значениями МПКТ.

### 1.5. Композиционный состав тела у мужчин с ревматоидным артритом

Особый интерес представляют потенциальные физиологические различия между мужчинами и женщины, в том числе различия композиционного состава тела, которые могут повлиять на профилактику, диагностику и лечение РА. Старение у мужчин связано с изменением композиционного состава тела, в том числе с уменьшением массы скелетных мышц и увеличением общей массы тела за счет увеличения массы абдоминального жира [20; 53]. С возрастом уровни общего и свободного тестостерона снижаются, тогда как уровень ГСПГ увеличивается [184]. Предыдущие исследования сообщают о корреляции между более низким уровнем тестостерона и ожирением у мужчин [149; 239; 263; 302]; тем не менее, направленность этой ассоциации не определена [184], как и взаимосвязь с другими гормонами, такими как эстрадиол [138; 239; 312].

У мужчин процентное содержание общей жировой массы (ткани) в организме ниже, чем у женщин с таким же ИМТ, а также у мужчин определена относительно более низкая доля жира в бедренно-ягодичной области по сравнению с областью живота у женщин [31; 206]. Исследования показали, что распределение жировых отложений в большей степени влияет на кардиометаболические риски, чем на риск развития ожирения [11; 13]. В то время как мужской тип накопления абдоминального жира связан с повышенным кардиометаболическим риском, характер распределения жира в бедренно-ягодичной области по женскому типу может играть протективную роль [127].

*J. Machann* с соавт. (2005) проводили магнитно-резонансную томографию всего тела для оценки гендерных различий в композиционном составе тела у 150 здоровых добровольцев (90 женщин и 60 мужчин) в широком возрастном диапазоне (19–69 лет), которые входили в группу риска развития сахарного диабета 2 типа. Мужчины, сопоставимые с женщинами по возрасту и ИМТ, имели значительно менее высокий процент общей жировой массы и подкожно-жировой клетчатки и более высокий процент висцеральной жировой ткани. Также у мужчин

было меньше жировой ткани в нижних конечностях по сравнению с женщинами [216].

Последние научные сообщения указывают на развитие еще одного осложнения РА – саркопении. Это относительно новое заболевание, впервые признанное ВОЗ и отмеченное собственным кодом в МКБ-10 в 2016 г.

Саркопения – это патологическое состояние, которое обычно связано со старением и характеризуется потерей мышечной массы и мышечной силы, что приводит к нарушению мышечной функции и ассоциируется со снижением качества жизни и высоким риском неблагоприятных исходов (падения, переломы, инвалидность, смертность) [99; 266].

В настоящее время существует большое многообразие диагностических критериев саркопении [114]. Среди них наиболее часто используют диагностику по *R.N. Baumgartner* [69], критерии *EWGSOP* [98], Международной рабочей группы по саркопении (*IWGS*) [132], Азиатской рабочей группы по саркопении (*AWGS*) [89], а также рекомендации Фонда Национального института здравоохранения (*FNIH*) [291]. Однако в исследованиях состава тела при РА термин «саркопения» обычно используется для обозначения только низкой тощей (мышечной) массы (общей тощей массы, аппендикулярной тощей массы (АТМ), индекса аппендикулярной тощей массы (ИАТМ) или индекса безжировой массы) с использованием различных пороговых значений [207].

Согласно критериям саркопении, предложенным *EWGSOP* в 2010 году, выделяют три стадии: 1 стадия (пресаркопения) характеризуется снижением тощей (мышечной) массы без снижения ее силы и функции, 2 стадия (саркопения) характеризуется снижением тощей массы, ее силы или функции и 3 стадия (тяжелая саркопения) – снижением всех трех параметров [98]. В 2018 году *EWGSOP2* опубликовала обновленное определение саркопении, согласно которому в качестве основного и определяющего фактора заболевания выбрана низкая мышечная сила, а не низкая мышечная масса [99].

Саркопения чаще встречается у мужчин, чем у женщин [91], из-за нарушения выработки тестостерона. По результатам ряда рандомизированных плацебо-

контролируемых исследований, в ходе шестимесячной заместительной терапии тестостероном у мужчин пожилого возраста отмечено увеличение общей массы тела, массы туловища, а также силы рук и ног.

По данным ряда авторов, было показано, что у мужчин при РА отмечается статистически значимое снижение общей тощей массы, АТМ и/или ИАТМ [80; 123; 141; 208; 231; 307], но только по данным некоторых из них выявлена ассоциация данных изменений с клинико-лабораторными характеристиками заболевания [80; 123]. Однако *K.M. Son* и соавт. не установили связи между активностью заболевания и выраженностью болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от показателей состояния жировой и тощей масс у больных РА мужского пола [287]. По данным *A. Ngeuleu* и соавт., показано, что наличие эрозий ассоциируется с саркопенией [236].

Саркопеническое ожирение (СО) – это сочетание саркопении и ожирения, встречающееся примерно у 5-10% пациентов с РА. Частота СО увеличивается с возрастом, в особенности у лиц в возрасте 80 лет и старше [329].

Отсутствие стандартизированных диагностических подходов к СО приводит к ряду ограничений при прогнозировании рисков [187], кроме того, часто саркопения и ожирение рассматриваются, как изолированные состояния [258]. Диагностические критерии СО представляют собой комбинацию диагностических критериев саркопении и ожирения. До 2010 года диагностика СО производилась в основном на основании мышечной массы и степени ожирения. Однако *R.N. Baumgartner* (2000) рекомендовал для диагностики СО использовать *DXA* и индекс массы скелетных мышц [68]. СО диагностируется в том случае, когда относительный индекс массы скелетных мышц ниже среднего (для здоровых молодых людей) на 2 стандартных отклонения (*SD*), а процент жировой массы в организме выше, чем у 60% населения того же возраста. *K.K. Davison* с соавт. использовали антропометрические замеры и биоимпедансный анализ для определения состава человеческого тела, измеряли содержание жира в организме и, таким образом, косвенно вычисляли мышечную массу [111].

По данным *A-C. Elkan* и соавт., до 53% мужчин с РА имеют индекс жировой массы (ИЖМ), соответствующий ожирению [121]. *S.A. Turk* с соавт. показал, что ИЖМ положительно коррелировал с продолжительностью заболевания [307].

Ожирение при РА снижает шансы на достижение ремиссии и положительно коррелирует с активностью заболевания по *DAS28* и индексом *HAQ*; однако в отношении маркеров воспаления получены противоречивые результаты [210; 314].

При оценке композиционного состава тела у здоровых людей и пациентов с РА было выявлено, что РА в значительной степени связан с большей вероятностью развития саркопении, формирования избыточного веса и СО у женщин, но не у мужчин. Наибольшие различия в композиционном составе тела между здоровыми людьми и пациентами с РА были выявлены среди исследуемых с нормальным весом ( $ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$ ) [141].

Еще одним вариантом изменения композиционного состава тела при РА, характеризующегося снижением массы тела, мышечной массы с потерей или без потери жировой массы, является ревматоидная кахексия [268]. Частота ревматоидной кахексии у лиц мужского пола, по данным некоторых авторов, варьирует от 6,25% до 54,8% [118; 121; 164].

В последние годы все большее значение приобретает неблагоприятное явление совместной встречаемости ОП и саркопении, называемое остеосаркопенией [9; 162]. Существует тесная взаимосвязь между мышечной силой и МПКТ [116]. Результаты исследований показывают, что пресаркопение и саркопение связаны с аномальным снижением МПКТ. При пресаркопении риск снижения МПКТ возрастает в 8 раз, а при саркопении – в 9 раз [255].

Остеосаркопение чаще встречается у пожилых людей, резко увеличивая риск падений, переломов, госпитализаций, что влечет за собой более высокие социально-экономические издержки [40]. Риск переломов у пациентов с остеосаркопенией в 3,5 раза выше, чем у пациентов только с саркопенией или ОП [335]. Кроме того, остеосаркопение также связана с повышенным риском смертности.

*J.I. Yoo* с соавт. (2018) в своем исследовании с участием 324 пациентов показали, что ежегодный уровень смертности среди пациентов с остеосаркопенией составляет 15,1%, тогда как при ОП или только саркопении – 5% и 10,3% соответственно [333]. Годовой риск смерти после перелома шейки бедра у пациентов с остеосаркопенией в 1,8 раза выше, чем у пациентов без нее [165].

### 1.6. Болевой синдром в спине при остеопорозе

В некоторых исследованиях сообщается о высокой распространенности боли в спине (БС) при РА, что подтверждается рентгенологическими данными и степенью активности заболевания. Также была выявлена взаимосвязь психологических факторов и БС у пациентов с РА [191; 331]. Поражение шейного отдела позвоночника – хорошо известное проявление РА [235]. Однако пациенты с РА также часто испытывают боль в грудном и поясничном отделах позвоночника, но частота симптомов вовлечения этих отделов позвоночника изучается редко. *P.S. Helliwell* и соавт. показали, что из 503 амбулаторно обследованных пациентов с РА в 33% случаев наблюдалась хроническая БС [161]. *Y. Kawaguchi* и соавт. выявили наличие БС у 106 отобранных пациентов с РА; 40% этих пациентов сообщили о боли в поясничном отделе позвоночника [185]. Однако в этих исследованиях БС при РА не оценивались с точки зрения функциональной активности поясничного отдела позвоночника.

В дополнение к поражениям периферических суставов, пациенты с РА, страдающие БС, имеют значительно более высокую степень инвалидизации и более низкое качество жизни, чем пациенты без такой боли. *R. Kothe* с соавт. [191] и *R.A. Baykara* с соавт. [71] также указали, что ассоциация РА с болевым синдромом в спине вызывает значительное снижение функциональных возможностей и качества жизни пациентов.

В исследовании *K. Miura* с соавт. (2019) было выявлено, что болевой синдром в нижней части спины отмечался у 419 (32,8%) из 1276 пациентов с РА. Пациенты



данной группы были старше ( $p < 0,001$ ), имели более низкий рост ( $p < 0,001$ ), более высокий ИМТ ( $p < 0,001$ ), длительное течение заболевания ( $p < 0,001$ ), дебют РА в более старшем возрасте ( $p = 0,001$ ), а также более высокий уровень СРБ ( $p = 0,017$ ) по сравнению с пациентами без жалоб на БС [227].

Патология грудного и поясничного отделов позвоночника у пациентов с РА включает спондилит, дегенеративный сколиоз, дегенеративный спондилолистез, сужение межпозвонкового пространства, эрозивный процесс замыкательной пластинки, эрозии дугоотростчатых (фасеточных) суставов, компрессионные переломы на фоне ОП и стеноз позвоночного канала [71; 161; 167; 185].

Половые особенности, а также психосоциальные и физические факторы, связанные с определенными видами трудовой деятельности, оказывают влияние на распространенность хронического болевого синдрома любого генеза. В ходе исследования, охватившего 17 стран и 85052 взрослых пациента, распространенность любого вида хронической боли была выше у женщин (45%), чем у мужчин (31%), кроме того, у женщин с хроническим болевым синдромом распространенность коморбидной депрессии была выше, чем у мужчин [303].

В то же время боль не является типичным симптомом ОП; потеря костной массы чаще происходит бессимптомно и прогрессирует без появления болевых ощущений [181]. Механизмы возникновения скелетно-мышечной боли при ОП изучены слабо, предполагается прямое или опосредованное участие различных патогенетических механизмов, требующих уточнения.

## **Заключение**

ОП часто сопутствует РА и может иметь важные последствия, связанные не только с возникновением патологических переломов, но и с локальным разрушением и потерей костной ткани. Потеря костной ткани на системном и локальном уровнях начинается уже на ранних стадиях РА, частично даже до появления клинических проявлений основного заболевания. Однако очень важно

понимать особенности и закономерности течения заболевания в зависимости от пола пациентов.

Гендерная медицина, применительно к РА, может быть одним из ключевых моментов в управлении течением этого заболевания, а подходы, основанные на данных половых различий, могут быть включены в международные клинические рекомендации по персонализированной медицине.

Таким образом, остается актуальной необходимость уточнения особенностей течения, композиционного состава тела и потери костной массы у мужчин с РА, а также разработки диагностических и лечебных алгоритмов заболевания с учетом пола, что легло в основу нашего исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн исследования

Исследование проведено на кафедре факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова (зав. каф. – профессор Шостак Н.А.) на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы (главный врач – к.м.н. Свет А.В.) и Московского городского ревматологического центра (зав. МГРЦ – к.м.н. Бабадаева Н.М.).

Проведение диссертационной работы одобрено этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (выписка из протокола заседания ЭК РГМУ №113 от 12 декабря 2011 г.).

Дизайн работы представляет собой комбинированное («случай-контроль» и поперечное (кросс-секционное)) наблюдательное (обсервационное) исследование.

Набор пациентов осуществлялся с января 2012 г. по май 2014 г. на базе МГРЦ и ревматологического отделения ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова.

Критерии включения и невключения представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Критерии включения и невключения в исследование**

Критерии включения	Критерии невключения
1. Мужчины в возрасте от 50 до 70 лет; 2. Достоверно установленный диагноз ревматоидного артрита в соответствии с критериями ACR (1987 г.) и/или ACR/EULAR (2010 г.); 3. Длительность ревматоидного артрита более 12 месяцев; 4. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.	1. Наличие у пациента одного из следующих заболеваний или состояний: – стенокардия напряжения III-IV ФК, – хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии или III-IV ФК, – хроническая болезнь почек С3б-С5 стадии (по MDRD или СКД-EPI), – другие воспалительных заболеваний суставов и позвоночника, системные заболевания соединительной ткани, – эндокринопатия (сахарный диабет 1 и 2 типа, заболевания щитовидной и паращитовидных желез),

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– хроническая обструктивная болезнь легких II-IV степени тяжести нарушения бронхиальной проходимости (или пациенты В-D групп по классификации GOLD, 2011),</li> <li>– бронхиальная астма средней и тяжелой степени тяжести,</li> <li>– злокачественные новообразования, в т.ч. установленный ранее или впервые диагностированный рак предстательной железы (ПСА &gt; 4 нг/мл),</li> <li>– болезни органов пищеварения (мальабсорбция, гастрэктомия в анамнезе),</li> <li>– злоупотребление алкоголем,</li> <li>– эндопротезирование суставов;</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Длительный прием лекарственных средств, способных оказать влияние на костный метаболизм (препараты лития, алюминия, антиконвульсанты, антикоагулянты, гепарин, ингибиторы ароматазы, ингибиторы протонной помпы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, тиреоидные гормоны);</li> <li>3. Прием в настоящее время и/или ранее генно-инженерных биологических препаратов;</li> <li>4. Отказ больного от участия в исследовании.</li> </ol>
--	--

На подготовительном этапе был проведен ретроспективный анализ 106 амбулаторных карт пациентов мужского пола, наблюдавшихся в МГРЦ с диагнозом РА за период с 2009 г. по 2011 г., на предварительное соответствие критериям включения и невключения. По результатам анализа отобрано 52 пациента, которым было предложено участие в исследовании. Дальнейший набор пациентов осуществлялся в режиме реального времени с января 2012 г. по май 2014 г. Все пациенты перед началом процедур исследования подписали информированное согласие.

Дизайн исследования представлен на схеме 1.



**Схема 1 – Дизайн исследования**

## 2.2. Клиническая характеристика пациентов основной группы

Основную группу составили 96 мужчин с ранее установленным диагнозом РА (в соответствии с критериями *American College of Rheumatology (ACR, 1987 г.)* и/или критериями *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism (ACR/EULAR, 2010 г.)*). Клиническая и лабораторная характеристика пациентов основной группы представлена в таблице 2.

**Таблица 2 – Характеристика пациентов основной группы (n=96)**

Показатели	Значение	
	Me [25%; 75%]	n (%)
Возраст, лет	59 [54; 64,75]	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,93 [23,96; 29,4]	
Дебют РА с поражения:		
– суставов кистей/стоп		43 (44,8)
– крупных/средних суставов		53 (55,2)
Продолжительность заболевания, мес.	59,5 [25,25; 89,5]	
Характер суставного синдрома в настоящий момент:		
– полиартрит		92 (95,8)
– олигоартрит		4 (4,2)
ЧБС	9 [5; 12]	
ЧПС	3 [1; 7]	
Число пациентов с внесуставными проявлениями РА		46 (47,9)
Клиническая стадия:		
– развернутая		81 (84,4)
– поздняя		15 (15,6)
СОЭ (по Вестергрену), мм/час	24 [13,25; 33]	
СОЭ (по Вестергрену) > 20 мм/час		58 (60,4%)
СРБ, мг/л	13,2 [6,28; 19,4]	
СРБ > 5 мг/л		77 (80,2%)
DAS28-СОЭ	4,94 [4,14; 5,79]	
Активность заболевания:		
– высокая		44 (45,8)
– умеренная		37 (38,5)
– низкая		13 (13,6)
– ремиссия		2 (2,1)
РФ-позитивные		75 (78,1)
Индекс HAQ, балл	1,125 [0,53; 1,7]	
Рентгенологическая стадия:		

– неэрозивный		34 (35,4)
▪ I		1 (1)
▪ IIa		33 (34,4)
– эрозивный		62 (64,6)
▪ IIb		11 (11,5)
▪ III		39 (40,6)
▪ IV		12 (12,5)
Прием ГК		43 (44,8)
Длительность терапии ГК, мес.	22 [10; 40]	
Текущая доза ГК, мг/сутки	5 [5; 7,5]	
Синтетические БПВП		
– метотрексат		75 (78,1)
– лефлуномид		9 (9,4)
– сульфасалазин		5 (5,2)
– гидроксихлорохин		4 (4,2)
– комбинированная терапия		3 (3,1)

Все пациенты, включенные в исследование, имели длительность заболевания более 12 месяцев, медиана продолжительности заболевания составила 59,5 [25,25; 89,5] месяцев. 78,1% пациентов были положительными по РФ. Определение АЦЦП выполнено у 65 больных РА, положительный результат определен в 63,1% случаев.

Значение *DAS28-COЭ* составило 4,94 [4,14; 5,34], преобладали пациенты с высокой и умеренной активностью заболевания – 45,8% и 38,5% соответственно. 64,6% больных по данным рентгенографии суставов кистей и стоп имели признаки эрозивного процесса, при этом 12,5% соответствовали поздней стадии по классификации Штейнброкера.

Наиболее часто в качестве базисной терапии пациенты получали метотрексат (78,1%), за которым следовали лефлуномид (9,4%), сульфасалазин (5,2%) и гидроксихлорохин (4,2%), 3 пациента получали комбинированную терапию синтетическими БПВП. Практически половина пациентов с РА (44,8%) принимали ГК на протяжении более 3 месяцев (медиана длительности терапии 22 [10; 40] мес.), а медиана суточной дозы ГК составляла 5 [5; 7,5] мг/сутки.

Группу контроля составили 30 практически здоровых мужчин соответствующего возраста ( $p < 0,05$ ) и соответствующие критериям невключения в исследование.

### 2.2.1. Сопутствующие заболевания у лиц мужского пола с ревматоидным артритом

Анализ сопутствующих заболеваний у пациентов основной группы имел значимые ограничения в связи с тем, что ряд сопутствующих заболеваний был отнесен к критериям невключения.

Сопутствующие заболевания констатированы у 79 (82,3%) пациентов. В их структуре преобладали поражение почек (выявлено у 80 пациентов (83,3%)), сердечно-сосудистые заболевания (у 55 пациента (57,3%)) и поражение ЖКТ (у 37 пациента (38,5%)) (рис. 1).



**Рисунок 1 – Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у мужчин с РА, n (%)**

Артериальной гипертензией (АГ) страдало 55 (57,3%) больных РА: 1 степень АГ выявлены у 23 пациентов, 2 степень – также у 23, 3 степень – у 9 больных. Гипотензивную терапию на постоянной основе с контролем цифр АД принимали



34 пациента, оставшиеся 21 пациент принимали гипотензивную терапию эпизодически или в дозах, не обеспечивающих нормотонию. Ишемическая болезнь сердца зафиксирована у 13 пациентов, 5 из которых в анамнезе перенесли инфаркт миокарда. У всех 5 пациентов инфаркт миокарда развился после дебюта РА и на фоне высокой активности заболевания. У 46 из 55 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выявлена дислипидемия с повышением уровня общего холестерина за счет холестерина липопротеинов низкой плотности и повышением индекса атерогенности ( $p=0,041$ ). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в анамнезе было у 3 пациентов, один из которых также перенес инфаркт миокарда.

У 16 (16,7%) пациентов выявлено нарушение углеводного обмена (гипергликемия натощак (10 больных) или сахарный диабет 2 типа компенсированного течения на фоне пероральных сахароснижающих препаратов (6 больных). В 81,3% случаев нарушения углеводного обмена отмечено повышение АД до 1-2 степени АГ.

Хроническая болезнь почек (ХБП) установлена у 77 мужчин с РА: С1 стадия на момент осмотра определена у 22 пациентов, С2 стадия – у 51 и С3а стадия – у 4. 19 пациентов со снижением СКФ до С2 стадии не имели АГ или нарушения углеводного обмена. Анализ данной группы показал, что пациенты имели умеренную и высокую активность заболевания (4,92 [4,06; 5,68]) по *DAS28-СОЭ*, в качестве базисной терапии принимали метотрексат (16 пациентов) в дозе 12,5-15 мг/неделю и лефлуномид (3 пациента) в стандартной дозе. В 100% случаев отмечен длительный непрерывный прием НПВП. Мочекаменная болезнь была выявлена у 8 пациентов.

Поражение ЖКТ определялось анамнестически и с учетом данных эндоскопического исследования в пределах предшествующего года. У 42 пациентов констатировано заболевание ЖКТ: хронический гастрит/дуоденит у 23 пациентов, язвенная болезнь (ЯБ) желудка у 4 и двенадцатиперстной кишки у 13 пациентов. 31 пациент с установленным диагнозом поражения ЖКТ на момент

осмотра принимали НПВП на регулярной основе. 7 пациентов сообщили о наличии у них желчекаменной болезни (ЖКБ).

Таким образом, анализ сопутствующих заболеваний показал, что среди пациентов среднего/пожилого возраста РА выявляется в высокой частоте случаев АГ (57,3%) уже с наличием клинически-ассоциированных состояний и осложнений (ИБС с ПИКС, СД 2 типа, ОНМК) в 35,3% случаев. Развитие ХБП ассоциируется не только с наличием заболеваний, протекающих с поражением почек, но в 24,7% случаев ассоциируется с проводимой терапией (НПВП, БПВП).

### 2.3. Методы исследования

При изучении анамнеза заболевания особое внимание уделялось дебюту суставного синдрома (моно-, олиго- или полиартрит), особенностям течения заболевания (в т.ч. наличием внесуставных проявлений, осложнений), своевременности постановки диагноза и проводимой терапии (применение БПВП, ГК, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)).

Всем пациентам основной группы было выполнено стандартное клинико-лабораторное обследование, включающее исследование антропометрических данных (рост, вес, ИМТ, объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ)), полноценное физикальное обследование, оценку суставного статуса с учетом числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, оценку боли пациентом по ВАШ (в мм), общую оценку состояния здоровья пациентом и врачом по ВАШ (в мм), оценку функционального индекса по *HAQ* [1; 85; 327], оценку качества жизни по опроснику *SF-36* [44; 75]; клинический анализ крови с оценкой СОЭ по Вестергрену, развернутый биохимический анализ крови и общий анализ мочи.

Показатели фосфорно-кальциевого обмена включали оценку общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора (анализ выполнялся на автоматическом анализаторе *SYNCHRON CX4 PRO, IMAGE (Beckman coulter)*); изучение костного метаболизма включало оценку маркеров костной резорбции (*b-CTx*) и костеобразования (остеокальцин) (методом электрохемилюминисцентного

анализа на автоматическом анализаторе *ELECSYS 2010 (Roche)*. Определение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови также выполнялось методом электрохемилюминисцентного анализа на автоматическом анализаторе *ELECSYS 2010 (Roche)*. Уровень витамина D – 25(OH)D – в сыворотке крови исследовался методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «*Immunodiagnostic Systems Ltd.*» («*IDS*», США) к автоматическому многоканальному фотометру *Elx808* для микропланшетов («*BioTek Instruments*», США). Уровень витамина D соответствующий 30 нг/мл и более расценивался как нормальный, при значении от 20 до 30 нг/мл диагностировали недостаточность, от 10 до 20 нг/мл – дефицит, а при значении менее 10 нг/мл – тяжелый дефицит витамина D.

Оценка активности заболевания проводилась по индексу *Disease Activity Score-28 (DAS28)* с использованием СОЭ (по Вестергрену) и/или СРБ. Стадия РА устанавливалась на основании данных рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп по методике Штейнброекера.

Оценка БС проводилась по традиционно принятой на кафедре факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова методике, включающей опросник Мак-Гилла [223] с последующим расчетом индекса числа выбранных дескрипторов (ИЧДВ) и рангового индекса боли (РИБ) по сенсорной и аффективной шкалам и оценкой выраженности болевого синдрома по эвалютивной шкале, а также выраженность болевого синдрома по ВАШ (мм).

Пациентам, которые указали наличие БС, выполнена рентгенография грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции с дальнейшим рентгеноморфометрическим исследованием позвоночного столба (разметка тел позвонков, их измерение, расчеты и анализ полученных данных) [38]. На рентгенограммах были определены линейные размеры передних ( $A$ , мм), средних ( $M$ , мм) и задних ( $P$ , мм) отделов тел позвонков в диапазоне от  $Th_4$  до  $L_4$  с последующим расчетом индексов тел: «переднезадний» ( $A/P$ ), «среднезадний» ( $M/P$ ) и «заднезадний» ( $P/P_n$ ). При анализе использовалась методика учета рентгеноморфометрических данных, предложенная *D. Felsenberg* и *W. Growing*

(1996): если  $M/P$  составляет более 0,85, то деформация отсутствует (или соответствует возрастным изменениям); если  $M/P$  находится в пределах 0,80-0,85, то это соответствует 1 степени деформационных изменений, при  $M/P$  0,75-0,80 – 2 степень деформации; при 3.1 степени деформации, соответствующей остеопоротическому перелому,  $M/P$  меньше 0,75, при 3.2. степени (компрессионный клиновидном переломе)  $A/P$  менее 0,75 для  $Th_4-L_3$  и менее 0,85 для  $L_4$ ; 4 степень изменений характеризуется значительным уменьшением всех отделов тела позвонка («краш-перелом»).

При сборе анамнеза уточнялось наличие факторов риска развития ОП, падений и переломов: предшествующие переломы при низком уровне травме, отягощенная наследственность (семейный анамнез по ОП), курение, системный прием ГК более 3-х месяцев, гипогонадизм, склонность к падениям, недостаточное потребление кальция, дефицит витамина D, злоупотребление алкоголем, снижение клиренса креатинина и/или СКФ, низкая МПКТ, нарушение зрения, нарушения сна. Всем пациентам проводилась оценка индивидуальной 10-летней вероятности низкотравматических переломов с использованием калькулятора *FRAX* (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>) дважды: до и после проведения оценки МПКТ шейки бедра.

Изучение композиционного состава тела и МПКТ проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (*DXA*) с применением программы «*Whole body*» («Все тело») на аппарате *Stratos dR (DMS, Франция)* на базе Филиала 4 ГБУЗ «Городская поликлиника №45 ДЗМ». МПКТ в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости и проксимально отделе бедренной кости в целом оценивалась по абсолютным значениям ( $г/м^2$ ) и по Т-критерию в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1994 г.). При значении Т-критерии от  $-0,9 SD$  и выше показатели МПКТ расценивались как норма, при Т-критерии в диапазоне от  $-1,0 SD$  до  $-2,4 SD$  – остеопения, при Т-критерии от  $-2,5 SD$  и ниже – ОП.

Оценка композиционного состава тела включала определение процентного содержание костной, жировой и тощей (мышечной) масс, а также содержание тощей и жировой массы верхних и нижних конечностей, АТМ и жировой массы,

расчет ИАТМ и ИЖМ. АТМ рассчитывалась как сумма тощей массы рук и ног, предполагая, что вся нежировая и некостная ткань является скелетной мышцей [113]. Процедуры контроля качества и калибровки денситометра выполнялись ежедневно с использованием стандартных процедур, предоставленных производителем.

ИАТМ определялся как отношение АТМ (кг) к квадрату роста в метрах (м). В соответствии с критериями Европейской рабочей группы по изучению саркопении (*Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP2, 2018*) за пороговое значение снижения мышечной массы принимался ИАТМ менее 7,0 кг/м<sup>2</sup> [99]. Учитывая, что мышечная сила и мышечная функция в нашем исследовании у больных РА не оценивались, считаем целесообразным интерпретировать снижение ИАТМ менее 7,0 кг/м<sup>2</sup> как «низкая мышечная масса/пресаркопения», т.е. состояние, характеризующееся снижением мышечной массы без достоверно подтвержденного снижения ее силы и функции. Также важно подчеркнуть, что определение мышечной силы с использованием динамометрии может давать ложные результаты у пациентов с РА, протекающим с поражением суставов кистей.

ИЖМ – это отношение общей жировой масса (кг) к квадрату роста в метрах (м). Для оценки полученного значения использовалась следующая градация:  $\leq 1,7$  кг/м<sup>2</sup> – низкий, 1,8-5,1 кг/м<sup>2</sup> – нормальный, 5,2-8,2 кг/м<sup>2</sup> – избыточный,  $\geq 8,3$  кг/м<sup>2</sup> – ожирение [199; 272]. Процентное содержание общей жировой массы, определяемое по программе «*Whole body*» («Все тело») при *DXA*, расценивалось как нормальное при значениях от 10,8% до 21,6%, при значении 21,7-28,7% – как высокое значение, а свыше 28,8% – ожирение [199].

Комплексная оценка композиционного состава тела проводилась с учетом МПКТ поясничного отдела позвоночника, шейки бедра или бедра в целом по Т-критерию, ИАТМ и процентному содержанию общей жировой массы, полученных при *DXA*, с последующим определением варианта изменения композиционного состава тела (табл. 3).

**Таблица 3 – Варианты изменений композиционного состава тела по данным DXA**

Показатель	T-критерий $\leq -1,0 SD$	ИАТМ $\leq$ 7,0 кг/м <sup>2</sup>	Общая жировая масса (%) $\geq 28,8\%$
Норма	Нет	Нет	Нет
Ожирение	Нет	Нет	Да
Остеопения/ОП	Да	Нет	Нет
Остеопеническое ожирение	Да	Нет	Да
Низкая мышечная масса/пресаркопения	Нет	Да	Нет
Остеопеническая саркопения	Да	Да	Нет
Саркопеническое ожирение (СО)	Нет	Да	Да
Остеосаркопеническое ожирение	Да	Да	Да

Лабораторное исследование андрогенного статуса включало определение уровня общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке крови с последующим расчетом уровня свободного и биодоступного тестостерона с использованием электронного калькулятора (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Для получения достоверных результатов забор крови выполнялся натощак в утренние часы. Анализ выполнялся иммунохимическим методом на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе *ARCHITECT i2000 SR (Abbott)*.

Для выявления клинических признаков андрогенного дефицита все пациенты основной группы и группы контроля заполнили опросник возрастных симптомов мужчины (*Aging Males Symptoms – AMS*) (Приложение 3) [18; 158]. Опросник состоит из 17 вопросов, оценивающих психологические (вопросы № 6, 7, 8, 11 и 13 опросника), соматические (вопросы № 1, 2, 3, 4, 5, 9 и 10 опросника) и сексуальные (вопросы № 12, 14, 15, 16 и 17 опросника) симптомы дефицита андрогенов. При подсчете общей суммы баллов симптомы дефицита андрогенов считаются невыраженными (отсутствуют) при количестве баллов от 17 до 26, слабовыраженными (слабый) – от 27 до 36 баллов, средней выраженности (умеренный) – от 37 до 49, резко выраженными (выраженный) – при сумме баллов более 50.

Возрастной андрогенный дефицит (ВАД) верифицировали по снижению концентрации общего тестостерона менее 12 нмоль/л и/или свободного

тестостерона в сыворотке крови ниже 225 пмоль/л при наличии клинических признаков андрогенодефицита [214; 253].

По показаниям пациентам проводились: электрокардиография в 12 стандартных отведениях (на аппарате *Cardiofax GEM ECG-9020K 3/6-канальный Nihon Kohden*), спирометрия (на спирометре *SpiroLab III (MIR)*), рентгенография и/или компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки.

### 2.3. Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ *MS EXCEL* и *IBM SPSS Statistics 26*. Данные, содержащаяся в картах обследованных, вводились в компьютер вручную, после чего выполнена программная и визуальная проверка данных на полноту, допустимые диапазоны и логические взаимосвязи. Обнаруженные в ходе процесса контроля качества ошибки были исправлены. Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов, средним арифметическим значением ( $M$ ), стандартным отклонением ( $SD$ ) от среднего арифметического значения, медианой ( $Me$ ) и 25 и 75 перцентилями ( $Me [Q_1; Q_3]$ ).

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью  $U$ -критерия Манна-Уитни; сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью  $H$ -критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными

показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмана. Все полученные различия рассматривались на уровне значимости не ниже  $p \leq 0,05$ .



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Изучение особенностей течения ревматоидного артрита у мужчин

#### 3.1.1. Клинико-инструментальные аспекты ревматоидного артрита

Нами изучены клинические особенности РА у 96 мужчин в возрасте от 53 до 70 лет с длительностью заболевания 59,5 [25,25; 89;5] месяцев.

Несмотря на то, что РА привычно рассматривается как воспалительное заболевание, характеризующееся симметричным поражением мелких суставов, в нашем исследовании выявлено, что в 55,2% случаев дебют суставного синдрома характеризовался поражением средних и крупных суставов.Monoarthritis и олигоартрит в дебюте заболевания отмечен у 17 (17,7%) и 36 (37,5%) пациентов соответственно. У пациентов с моноартритом наиболее часто начало заболевания характеризовалось поражением коленного (7,3%) и локтевого (5,2%) суставов, в меньшей степени – плечевого (3,1%) и голеностопного (2,1%) суставов. В структуре суставного синдрома у пациентов с олигоартритом преобладали пациенты с поражением коленных суставов (13,5%), в равной степени – плечевых и голеностопных суставов (6,25%), а также сочетанное поражение локтевых и плечевых суставов (6,25%). Дебют заболевания развивался в возрасте 52 [46; 58,25] лет. На момент осмотра 92 (95,8%) пациента имели типичный полиартикулярный характер суставного синдрома и только в 4,2% случаев – олигоартрит. С момента появления первых суставных проявлений до развития типичной картины полиартрита проходило 8 [6; 12] месяцев. Верификация диагноза и назначение БПВП в 91,7% случаев осуществлялись уже на развернутой клинической стадии в период от 12 до 68 месяцев (медиана – 18 [6; 33] месяцев) с момента манифестации заболевания.

На момент включения в исследование развернутую клиническую стадию имели 81 (84,4%) пациент, позднюю стадию – 15 (15,6%) пациентов.

При рентгенографии суставов кистей и стоп у 62 (64,6%) больных выявлены эрозии. Только у 1 пациента определена 1 рентгенологическая стадия по Штейнброкеру, в 33 случаях рентгенологическая картина соответствовала II стадии. Среди пациентов с эрозивным процессом преобладали мужчины с III и IV рентгенологическими стадиями (40,6% и 12,5% соответственно). Как и следовало ожидать, риск формирования эрозий возрастал с увеличением продолжительности заболевания (ОР 1,54, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,17 – 2,02).

Частота выявления эрозий у серопозитивных пациентов была статистически выше, чем у пациентов, негативных по РФ ( $p=0,001$ ). Шансы формирования эрозий в группе серопозитивных пациентов были в 5,5 раза выше, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,94 – 15,59). Из таблицы 4 видно, что серопозитивные пациенты имели более продвинутую рентгенологическую стадию. Учитывая, что АЦЦП были определены только у 65 из 96 пациентов и в 24% случаев были отрицательными, статистически значимых различий по частоте формирования эрозий между группами не получено ( $p=0,061$ ), но была определена тенденция к более высокой встречаемости эрозий у пациентов, позитивных по АЦЦП.

**Таблица 4 – Анализ рентгенологических стадий РА в зависимости от варианта РА у лиц мужского пола**

Показатель	Рентгенологическая стадия РА (по Штейнброкеру)				p
	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	
РА, серонегативный вариант, n (%)	1 (4,76)	15 (71,43)	5 (23,81)	–	0,003*
РА, серопозитивный вариант, n (%)	–	29 (38,67)	34 (45,33)	12 (16)	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ )

Также на частоту формирования эрозий оказывало существенное влияние активность заболевания: у пациентов с эрозивным течением РА активность заболевания по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ была статистически значимо выше, чем у пациентов без эрозий суставных поверхностей ( $p=0,024$  и  $p=0,043$  соответственно).

Среди обследованных преобладали пациенты с умеренной (38,5%) и высокой (45,8%) степенью активности заболевания по *DAS28-COЭ*; низкая степень активности определена в 13,5% случаев, ремиссия – в 2,1%. Анализ суставного синдрома основной группы показал, что ЧПС составляло 3 [1; 3], ЧБС – 9 [5; 9], по данным оценки состояния здоровья пациентом по ВАШ (мм) – 50 [35,5; 62,5]. Также активность заболевания статистически значимо коррелировала с длительностью заболевания ( $p=0,021$ ).

Внесуставные проявления РА были выявлены у 46 (47,9%) больных. Следует отметить, что частота их выявления была выше у курящих пациентов (73,9% против 44%,  $p=0,004$ ). Также внесуставные проявления статистически значимо чаще выявлялись у пациентов с большей продолжительностью заболевания ( $p=0,024$ ), поздней клинической стадией ( $p=0,007$ ), серопозитивностью (95,7% пациентов с внесуставными проявлениями были позитивными по РФ против 62% пациентов без внесуставных проявлений,  $p<0,001$ ), позитивностью по АЦЦП ( $p=0,007$ ), продвинутой рентгенологической стадией ( $p=0,01$ ), более высокой активностью заболевания ( $p=0,016$ ), приемом ГК ( $p=0,027$ ). Доза и длительность приема ГК не оказывали статистически значимого влияния на наличие внесуставных проявлений (табл. 5).

Шансы возникновения внесуставных проявлений в группе серопозитивных пациентов были в 2,52 раза выше по сравнению с группой серонегативных пациентов, а в группе больных с поздней стадии – выше в 5,53 раза по сравнению с группой больных с развернутой стадией, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,11 – 5,76 и 1,45 – 21,11 соответственно).

Среди внесуставных проявлений преобладали ревматоидные узелки, которые были определены у 33 (34,8%) пациентов, у 5 пациентов – они сочетались с сухим синдромом, подтвержденным офтальмологом и в тесте Ширмера, а у 3 пациентов – с васкулитом кожи. Также среди внесуставных проявлений выявлены сочетание синдрома Шегрена и кожного васкулита без ревматоидных узелков (1 пациент), генерализованная лимфаденопатия (1 пациент), полиневропатия (1 пациент) и эписклерит (1 пациент).

**Таблица 5 – Частота выявления внесуставных проявлений в зависимости от некоторых характеристик РА**

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Внесуставные проявления РА		p
		Внесуставные проявления (-)	Внесуставные проявления (-)	
Длительность РА	мес.	43,5 [20; 80]	68 [42; 105,5]	0,024*
Клиническая стадия РА, n (%)	Развернутая стадия	47 (94)	34 (73,91)	0,007*
	Поздняя стадия	3 (6)	12 (26,09)	
Наличие РФ, n (%)	Серонегативные пациенты	19 (38)	2 (4,3)	< 0,001*
	Серопозитивные пациенты	31 (62)	44 (95,7)	
Рентгенологическая стадия РА, n (%)	I стадия	1 (2)	0 (0)	0,01*
	II стадия	29 (58)	15 (32,61)	
	III стадия	18 (36)	21 (45,65)	
	IV стадия	2 (4)	10 (21,74)	
Активность РА по DAS28-СОЭ	–	4,85 [3,06; 5;47]	5,28 [4,56; 5,9]	0,016*
Прием ГК в настоящий момент, n (%)	Прием ГК (-)	33 (62,26)	20 (37,74)	0,027*
	Прием ГК (+)	17 (39,53)	26 (60,47)	
Длительность приема ГК	мес.	14 [9; 26]	24 [11; 41,5]	0,135

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Все пациенты получали БПВП. В группе монотерапии БПВП 75 (78,1%) больных принимали метотрексат в дозе от 5 мг до 20 мг в неделю (среднее значение –  $10,9 \pm 4,3$  мг/неделю), 9 (9,4%) – лефлуномид 20 мг/сутки, 5 (5,2%) – сульфасалазин 2 г/сутки, 4 (4,2%) – гидроксихлорохин 400 мг/сутки. Случаи комбинированной терапии БПВП представлены сочетанием метотрексата и лефлуномида (2 пациента), метотрексата и сульфасалазина (1 пациент).

ГК принимали 43 (44,8%) пациента в средней дозе в пересчете на преднизолон  $6,22 \pm 2,64$  (или 5 [5;7,5]) г/сутки, средняя продолжительность приема составила  $27,67 \pm 23,72$  (или 22 [10;40]) мес. Прием ГК не влиял на активность заболевания, оцененную по DAS28-СОЭ ( $p=0,124$ ), но пациенты с умеренной и высокой активностью заболевания принимали более высокие дозы ГК.

Только у 10 мужчин с РА была достигнута ремиссия/низкая активность заболевания, а у 81 – сохранялась умеренная/высокая степень активности заболевания по *DAS28-COЭ*. 67 (72,6%) мужчин с умеренной/высокой активностью РА имели потребность в ежедневном приеме НПВП.

У пациентов, которым базисная терапия была назначена в более ранние сроки с момента развития заболевания, риск развития эрозий был статистически значимо меньше (ОР 0,56, 95% ДИ: 0,43 – 0,74)

Таким образом, анализ полученных данных показал, что в 55,2% случаев дебют РА характеризовался развитием моно- или олигоартрита с последующим формированием в течение 6-12 месяцев типичного суставного синдрома. Развитие внесуставных проявлений отмечено у 47,9% больных РА и ассоциировалось с позитивностью по РФ, высокой активностью и большей длительностью заболевания.

### **3.1.2. Качество жизни и функциональные нарушения у мужчин с ревматоидным артритом**

Анализ функциональных нарушений и качества жизни проведен с учетом данных опросников *HAQ*, *SF-36*, оценки ФК и их связи с основными характеристиками РА.

Индекс по опроснику *HAQ* составил 1,13 [0,53; 1,7] баллов. Анализ опросника показал, что в подавляющем большинстве случаев (71,9%) пациенты отмечали нарушения повседневной деятельности, связанные с функциональной способностью верхних конечностей: одевание и уход за собой (одеться, в том числе застегнуть пуговицы и зашнуровать ботинки), прием пищи (нарезать мясо на куски, вскрыть картонную упаковку молока или кефира), личная гигиена (полностью вымыться и вытереться, сесть и встать с унитаза) и хватательные движения (открыть банку с закручивающейся крышкой). Из них 42 (43,8%) пациента указали, что за прошедшую неделю выполняли данные функции с большим трудом или

были не в состоянии сделать это, а 20 (20,8%) пациентов также нуждались в посторонней помощи для выполнения хватания и открывания предметов и личной гигиены.

Важно отметить, что пациенты, указавшие на худшие показатели функциональной способности верхних конечностей, имели большее ЧПС ( $p=0,012$ ) и ЧБС ( $p=0,022$ ), а также более высокую степень активности заболевания ( $p<0,001$ ).

Характеристика пациентов с РА и мужчин группы контроля по опроснику *SF-36* представлена в таблице 6. Были выявлены достоверные различия по шкалам опросника *SF-36* и суммарным измерениям ( $p<0,001$ ). По ФК пациенты имели следующее распределение: I ФК – 11 (11,5%) пациентов, II – 55 (57,3%) пациентов, III – 24 (25%) пациента и IV ФК – 6 (6,3%) пациентов.

Среди мужчин основной группы среднее образование имели 54 (56,3%) пациента, высшее – 42 (43,8%). На момент включения 43 (44,8%) пациента не работали, при этом доля лиц, находящихся в пенсионном возрасте, составила 20,8%; 24 (25%) пациентов занимались умственной работой и 29 (30,2%) – физической работой. Инвалидность III группы имели 19 пациентов и у 32 пациентов была II группа.

**Таблица 6 – Показатели качества жизни у больных РА и лиц группы контроля по данным опросника *SF-36***

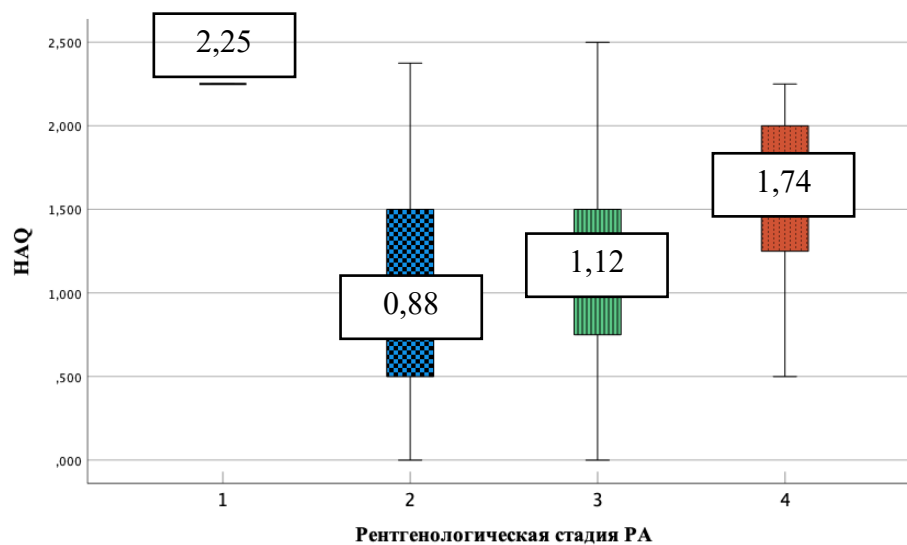
Шкала опросника <i>SF-36</i>	Пациенты с РА	Группа контроля
Физическое функционирование ( <i>PF</i> )	55,0 [40,0; 75,0]*	95,0 [95,0; 100,0]
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ( <i>RP</i> )	0 [0; 0]*	100,0 [75,0; 100,0]
Интенсивность боли ( <i>BP</i> )	41,0 [32,0; 49,25]*	100,0 [80,0; 100,0]
Общее состояние здоровья ( <i>GH</i> )	45,0 [35,0; 60,0]*	72,0 [57,0; 87,0]
Жизненная активность ( <i>VT</i> )	40,0 [35,0; 63,75]*	80,0 [60,0; 90,0]
Социальное функционирование ( <i>SF</i> )	62,5 [50,0; 87,5]*	87,5 [87,5; 100,0]
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ( <i>RE</i> )	16,67 [0; 58,34]*	100,0 [66,67; 100,0]
Психическое здоровье ( <i>MH</i> )	60,0 [48,0; 72,0]*	80,0 [68,0; 92,0]
Физический компонент здоровья	33,37 [28,99; 38,47]*	55,54 [53,49; 57,5]
Психологический компонент здоровья	42,83 [35,42; 47,81]*	54,78 [44,86; 58,39]

Примечание: \* – достоверность изменений между группами  $p<0,001$

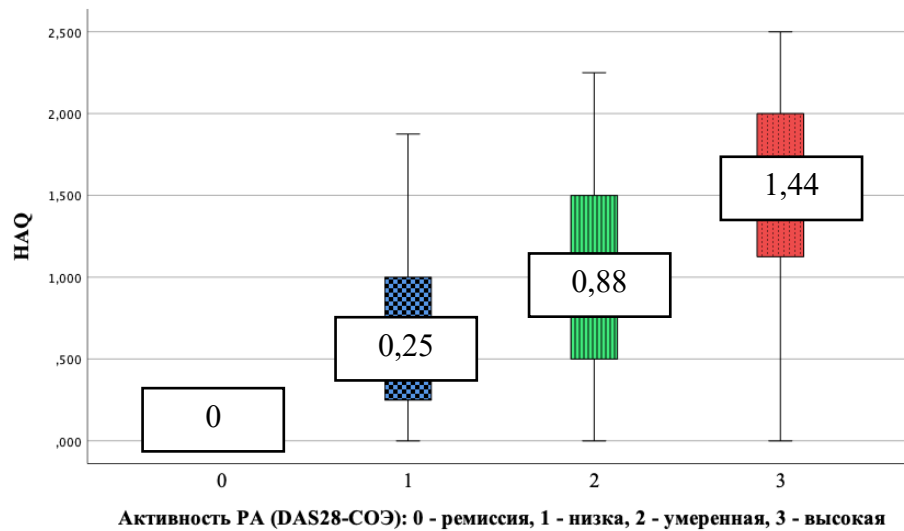
При сравнении социального статуса между лицами основной и контрольной групп установлены статистически значимые различия в доле пациентов, занятых умственным трудом (25,3% в основной группе против 46,7% в контрольной группе,  $p=0,04$ ) и долей неработающих пациентов (44,8% в основной группе против 16,7% в контрольной группе,  $p=0,005$ ).

ФК, индекс *HAQ* и качество жизни по опроснику *SF-36* не зависели от уровня образования ( $p=0,745$ ,  $p=0,458$ ,  $p \geq 0,05$ ), социального статуса ( $p=0,318$ ,  $p=0,341$ ,  $p > 0,05$ ) и семейного положения ( $p=0,408$ ,  $p=0,391$ ,  $p > 0,05$ ).

С продвинутой рентгенологической стадией и высокой степенью активности заболевания ассоциировались усиление функциональных нарушений и снижение качества жизни. При сравнении индекса *HAQ* в зависимости от рентгенологической стадии РА и степени активности по *DAS28-COЭ* с использованием критерия Краскела-Уоллиса были установлены статистически значимые различия ( $p=0,016$  и  $p < 0,001$  соответственно) (рис. 2, 3).



**Рисунок 2 – Значение индекса *HAQ* в зависимости от рентгенологической стадии РА (по Штейнброкеру) у лиц мужского пола**



**Рисунок 3 – Значение индекса *HAQ* в зависимости от степени активности РА**

Из таблицы 7 видно, что функциональный индекс *HAQ* также имел высокую корреляционную связь с продолжительностью утренней скованности, ЧПС, ЧБС, оценкой боли и состояния здоровья пациентом по ВАШ, активностью заболевания, умеренную корреляционную взаимосвязь с уровнем СРБ и низкую – с длительностью РА.

**Таблица 7 – Корреляции индекса *HAQ* с клинико-лабораторными показателями**

Показатели	Корреляции
Длительность РА, лет	$r=0,235, p=0,021^*$
Позитивность по РФ	$U=653, p=0,232$
Продолжительность утренней скованности, мин	$r=0,511, p<0,001^{**}$
Наличие внесуставных проявления РА	$U=1490, p=0,012^*$
ЧПС (из 28)	$r=0,601, p<0,001^{**}$
ЧБС (из 28)	$r=0,619, p<0,001^{**}$
Оценка боли пациентом по ВАШ	$r=0,602, p<0,001^{**}$
Оценка состояния здоровья пациентов по ВАШ	$r=0,665, p<0,001^{**}$
<i>DAS28-СОЭ</i> , баллы	$r=0,598, p<0,001^{**}$
ФК	$H=20,83, p<0,001^{**}$
Гемоглобин, г/л	$r=-0,059, p=0,157$
СОЭ, мм/час (по Вестергрену)	$r=0,146, p=0,157$
СРБ, мг/л	$r=0,402, p<0,001^{**}$

Примечание: \* – корреляция значима на уровне  $<0,05$ ; \*\* – корреляция значима на уровне  $<0,01$ ;  $r$  – коэффициент корреляции Спирмена,  $U$  – критерий Манна-Уитни,  $H$  – критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони.



Индекс *HAQ* статистически значимо различался у пациентов в зависимости от наличия/отсутствия внесуставных проявлений и ФК. В то же время взаимосвязи индекса *HAQ* с позитивностью по РФ, уровнем СОЭ и гемоглобина не выявлено.

Проведенный анализ шкал физического (*физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья*) и психологического (*жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье*) здоровья по опроснику *SF-36* в зависимости от клиничко-лабораторных характеристик РА представлен в таблицах 8, 9.

**Таблица 8 – Корреляция шкал физического здоровья по опроснику *SF-36* и клиничко-лабораторных показателей РА у лиц мужского пола**

Показатели	<i>PF</i>	<i>RP</i>	<i>BP</i>	<i>GH</i>	Физический компонент здоровья
Длительность РА, лет	r=0,089	r=-0,197	r=-0,001	r=-0,270	r=0,067
Продолжительность утренней скованности, мин	<b>r=-0,558**</b>	<b>r=-0,618**</b>	<b>r=-0,645**</b>	r=-0,215	<b>r=-0,68**</b>
Позитивность по РФ	<b>U=22,5*</b>	<b>U=21 *</b>	<b>U=25*</b>	U=60,5	<b>U=23,3***</b>
Наличие внесуставных проявлений РА	<b>U=64,5*</b>	U=80	<b>U=46,5*</b>	U=66	<b>U=54,5***</b>
ЧПС (из 28)	r=-0,293	<b>r=-0,467**</b>	<b>r=-0,530**</b>	r=-0,284	<b>r=-0,477**</b>
ЧБС (из 28)	r=-0,199	<b>r=-0,387*</b>	<b>r=-0,436*</b>	<b>r=-0,391*</b>	r=-0,289
Оценка боли пациентом по ВАШ	<b>r=-0,554**</b>	<b>r=-0,489**</b>	<b>r=-0,697**</b>	r=-0,304	<b>r=-0,627**</b>
Оценка состояния здоровья пациентом по ВАШ	<b>r=-0,507**</b>	<b>r=-0,355*</b>	<b>r=-0,686**</b>	<b>r=-0,356*</b>	<b>r=-0,567</b>
<i>DAS28</i> -СОЭ, баллы	r=-0,336	<b>r=-0,465**</b>	<b>r=-0,567**</b>	<b>r=-0,374*</b>	<b>r=-0,521**</b>
Рентгенологическая стадия РА	H=0,268	<b>H=8,318*</b>	H=1,869	<b>H=7,536*</b>	H=3,699
ФК	H=5,808	<b>H=8,365*</b>	H=6,193	<b>H=10,434*</b>	<b>H=9,28*</b>
Гемоглобин, г/л	r=-0,065	r=-0,050	r=-0,005	r=0,286	r=0,11
СОЭ, мм/час (по Вестергрену)	r=-0,315	r=-0,214	r=-0,277	r=-0,091	<b>r=-0,442*</b>
СРБ, мг/л	r=-0,309	<b>r=-0,356*</b>	<b>r=-0,509**</b>	r=-0,117	<b>r=-0,464**</b>

Примечание: *PF* – физическое функционирование, *RP* – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, *BP* – интенсивность боли, *GH* – общее состояние здоровья. \* – корреляция значима на уровне  $<0,05$ ; \*\* – корреляция значима на уровне  $<0,01$ ; *r* – коэффициент корреляции Спирмена, *U* – критерий Манна-Уитни, *H* – критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони.

**Таблица 9 – Корреляция шкал психологического здоровья по опроснику SF-36 и клиничко-лабораторных показателей РА**

Показатели	<i>VT</i>	<i>SF</i>	<i>RE</i>	<i>MH</i>	Психологический компонент здоровья
Длительность РА, лет	$r=0,148$	$r=0,236$	$r=-0,082$	$r=0,191$	$r=0,139$
Продолжительность утренней скованности, мин	$r=-0,461^{**}$	$r=-0,204$	$r=-0,354^*$	$r=-0,342$	$r=-0,294$
Позитивность по РФ	$U=51,5$	$U=63,0$	$U=29,5^*$	$U=50,5$	$U=52,3$
Наличие внесуставных проявлений РА	$U=61,5^*$	$U=106$	$U=108,5$	$U=65^*$	$U=98,4$
ЧПС (из 28)	$r=-0,437^*$	$r=-0,161$	$r=-0,241$	$r=-0,231$	$r=-0,224$
ЧБС (из 28)	$r=-0,323$	$r=-0,152$	$r=-0,294$	$r=-0,329$	$r=-0,3$
Оценка боли пациентом по ВАШ	$r=-0,489^{**}$	$r=-0,384^*$	$r=-0,370^*$	$r=-0,413^*$	$r=-0,411^*$
Оценка состояния здоровья пациентом по ВАШ	$r=-0,493^{**}$	$r=-0,452^{**}$	$r=-0,228$	$r=-0,443^*$	$r=-0,381^*$
<i>DAS28</i> -СОЭ, баллы	$r=-0,273$	$r=-0,225$	$r=-0,261$	$r=-0,183$	$r=-0,204$
Рентгенологическая стадия РА	$H=3,297$	$H=1,657$	$H=7,553^*$	$H=0,346$	$H=2,122$
ФК	$H=5,326$	$H=4,335$	$H=7,876^*$	$H=3,506$	$H=6,443^*$
Гемоглобин, г/л	$r=-0,012$	$r=0,214$	$r=0,118$	$r=-0,042$	$r=0,093$
СОЭ, мм/час (по Вестергрену)	$r=0,046$	$r=-0,059$	$r=0,051$	$r=0,025$	$r=0,11$
СРБ, мг/л	$r=-0,309$	$r=-0,144$	$r=-0,149$	$r=-0,237$	$r=-0,18$

Примечание: *VT* – жизненная активность, *SF* – социальное функционирование, *RE* – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, *MH* – психическое здоровье. \* – корреляция значима на уровне  $<0,05$ ; \*\* – корреляция значима на уровне  $<0,01$ ;  $r$  – коэффициент корреляции Спирмена,  $U$  – критерий Манна-Уитни,  $H$  – критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони.

Установлена значимая отрицательная корреляционная связь физического компонента здоровья с продолжительностью утренней скованности ( $r=-0,68$ ,  $p=0,00002$ ), оценкой боли пациентом по ВАШ ( $r=-0,627$ ,  $p=0,00012$ ), оценкой состояния здоровья пациентом по ВАШ ( $r=-0,567$ ,  $p=0,00071$ ), активностью заболевания ( $r=-0,521$ ,  $p=0,002$ ), умеренная отрицательная связь с ЧПС ( $r=-0,477$ ,  $p=0,006$ ), уровнем СОЭ ( $r=-0,442$ ,  $p=0,011$ ) и СРБ ( $r=-0,464$ ,  $p=0,007$ ), выявлены статистически значимые различия в зависимости от позитивности по РФ ( $p=0,003$ ), наличием внесуставных проявлений ( $p=0,007$ ) и ФК ( $p=0,026$ ). Психологический

компонент здоровья имел умеренную отрицательную корреляционную связь с оценкой боли пациентом по ВАШ ( $r=-0,411$ ,  $p=0,0195$ ), оценкой состояния здоровья пациентом по ВАШ ( $r=-0,381$ ,  $p=0,0314$ ) и статистически значимо отличался в зависимости от ФК ( $p=0,027$ ).

В завершении был выполнен корреляционный анализ индекса *HAQ* и шкал опросника *SF-36* (табл. 10). Выявлена значимая отрицательная корреляция между физическим компонентом здоровья по опросникам *SF-36* и *HAQ* ( $r=-0,572$ ,  $p=0,001$ ) и умеренная отрицательная корреляционная связь между психологическим компонентом здоровья и индексом *HAQ* ( $r=-0,424$ ,  $p=0,016$ ).

**Таблица 10 – Коэффициенты корреляции индекса *HAQ* с показателями качества жизни по опроснику *SF-36***

Показатели	r	p
Физическое функционирование ( <i>PF</i> )	<b>-0,546</b>	<b>0,001**</b>
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ( <i>RP</i> )	-0,339	0,058
Интенсивность боли ( <i>BP</i> )	<b>-0,645</b>	<b>&lt;0,001**</b>
Общее состояние здоровья ( <i>GH</i> )	-0,313	0,081
Жизненная активность ( <i>VT</i> )	<b>-0,568</b>	<b>0,001**</b>
Социальное функционирование ( <i>SF</i> )	<b>-0,424</b>	<b>0,016*</b>
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ( <i>RE</i> )	-0,258	0,154
Психическое здоровье ( <i>MH</i> )	<b>-0,558</b>	<b>0,001**</b>
Физический компонент здоровья	<b>-0,572</b>	<b>0,001**</b>
Психологический компонент здоровья	<b>-0,424</b>	<b>0,016*</b>

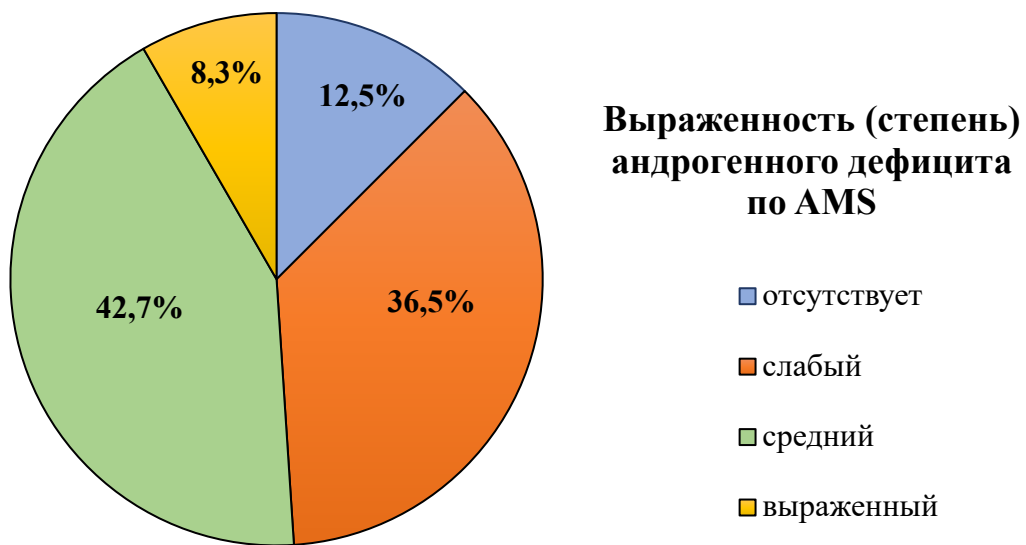
Примечание: \* – корреляция значима на уровне  $<0,05$ ; \*\* – корреляция значима на уровне  $<0,01$ .

### **3.2. Оценка андрогенного статуса у больных ревматоидным артритом мужского пола**

Нами выполнена оценка андрогенного статуса в основной и контрольной группах по опроснику *AMS* и на основании лабораторных показателей – общего тестостерона, ГСПГ и расчетного уровня свободного и биодоступного тестостерона. 100% мужчин основной и контрольной групп заполнили опросник

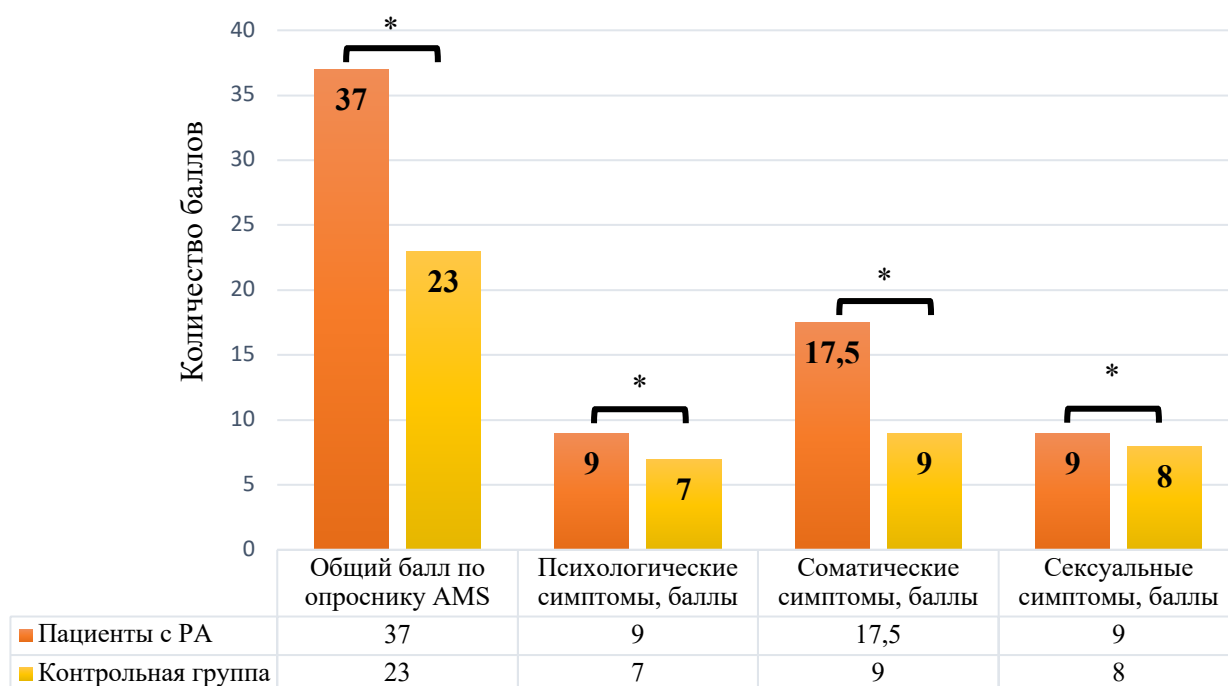
*AMS*, определение лабораторных показателей выполнено у 59 (61,5%) пациентов с РА и у 30 (100%) – контрольной группы.

По данным опросника *AMS* у 84 (87,5%) больных РА верифицирован андрогенный дефицит различной степени выраженности, у 12 (12,5%) – сумма баллов составила менее 26, т.е. симптомов андрогенного дефицита не выявлено (рис. 4). В большинстве случаев (42,7%) андрогенный дефицит имел среднюю степень выраженности и только у 8,3% – выраженную.



**Рисунок 4 – Частота встречаемости андрогенного дефицита по опроснику *AMS* у больных РА**

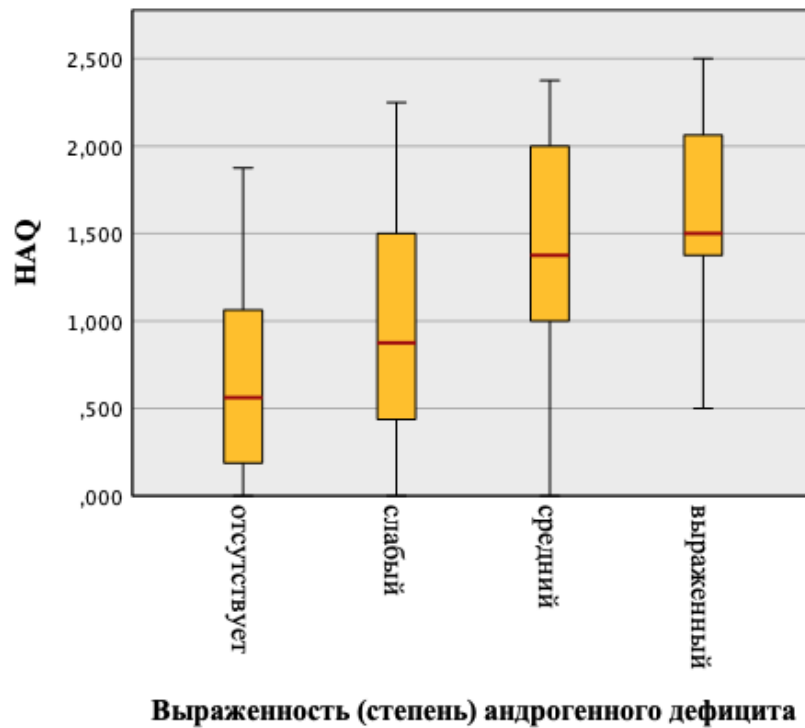
При сравнении результатов опросника *AMS* пациентов основной группы и мужчин группы контроля показано, что больные РА имели статистически значимо более высокий как суммарный балл ( $p < 0,001$ ), так более высокие значения по его отдельным компонентам – психологические, соматические и сексуальные симптомы ( $p < 0,001$ ) (рис. 5). В контрольной группе большинство мужчин (73,3%) не имели признаков андрогенного дефицита по опроснику *AMS*, в 16,7% случаев верифицирован андрогенный дефицит слабой степени, в 10% – средней степени.



**Рисунок 5 – Сопоставление выраженности симптомов старения мужчин по данным опросника *AMS* у пациентов с РА и мужчин контрольной группы**

*Примечание: данные, указанные на рисунке, представляют собой медиану; \* –  $p < 0,001$*

Результаты опросника *AMS* имели умеренную корреляционную связь с функциональным индексом по *HAQ* ( $r=0,364$ ,  $p < 0,001$ ) преимущественно за счет суммы баллов, определяющих соматические симптомы. На основании данных, представленных на рисунке 6, видно, что с нарастанием степени тяжести андрогенного дефицита отмечаются более высокие значения индекса *HAQ* ( $p < 0,001$ ). Однако с применением поправки Бонферрони установлены различия между подгруппами «отсутствует»-«средний»/«выраженный» и «слабый»-«средний».



**Рисунок 6 – Значение индекса *HAQ* в зависимости от выраженности андрогенного дефицита по опроснику *AMS***

Нами выявлена высокая отрицательная корреляционная взаимосвязь ( $r=-0,732$ ,  $p<0,001$ ) результатов, полученных по опроснику *AMS*, и показателей физического компонента здоровья по опроснику *SF-36*. При корреляционном анализе данных опросника *AMS* и психологического компонента здоровья по опроснику *SF-36* выявлена заметная отрицательная корреляционная связь ( $r=-0,484$ ,  $p<0,001$ ). Анализ корреляций между отдельными компонентами опросников *AMS* и *SF-36* представлены в таблице 11. Показана высокая информативность опросника *AMS* для оценки как андрогенного дефицита, так и качества жизни у больных РА.

При проведении корреляционного анализа между данными опросника *AMS* и активностью заболевания по *DAS28* была выявлена умеренная прямая корреляционная связь ( $r=0,324$ ,  $p=0,001$ ). При сравнении отдельных компонентов опросника с активностью заболевания имелась умеренная прямая корреляционная связь с соматическими симптомами ( $r=0,451$ ,  $p<0,001$ ) и слабая прямая корреляция с психологическими симптомами ( $r=0,213$ ,  $p=0,037$ ), связи с сексуальными симптомами установлено не было ( $p=0,479$ ).

**Таблица 11 – Корреляционный анализ показателей опросника по симптомам старения мужчин (AMS) и качества жизни SF-36**

Показатель	Физический компонент здоровья по опроснику SF-36	Психологический компонент здоровья по опроснику SF-36
Суммарный балл по опроснику AMS	<b>r=-0,732, p&lt;0,001*</b>	<b>r=-0,484, p&lt;0,001*</b>
Психологические симптомы по опроснику AMS	<b>r=-0,48, p&lt;0,001*</b>	<b>r=-0,37, p=0,003*</b>
Соматические симптомы по опроснику AMS	<b>r=-0,742, p&lt;0,001*</b>	<b>r=-0,52, p&lt;0,001*</b>
Сексуальные симптомы по опроснику AMS	<b>r=-0,459, p&lt;0,001*</b>	r=-0,237, p=0,064

Примечание: \* – корреляция значима на уровне  $p<0,01$

Однако при опросе 46 из 82 пациентов с РА, находящихся в браке, отмечено наличие ограничений при сексуальной активности и снижение числа половых контактов из-за выраженности болевого синдрома в суставах.

Статистически значимых различий по данным опросника AMS между пациентами в зависимости от наличия эрозий и рентгенологической стадии РА не получено ( $p=0,332$  и  $p=0,309$  соответственно).

В таблице 12 представлены данные сравнения лабораторных показателей андрогенного статуса больных РА и контрольной группы. Влияния возраста на лабораторные показатели андрогенного статуса не выявлено ( $p>0,1$ ).

**Таблица 12 – Сравнение лабораторных показателей андрогенного статуса у больных РА и контрольной группы**

Показатель	Больные с РА (n=59)	Контрольная группа (n=30)	p
ГСПГ, нмоль/л	<b>57,9 [50; 76,1]</b>	<b>38,1 [29,85; 40,7]</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Тестостерон общий, нмоль/л	14,94 [13,04; 20,49]	18,6 [14,81; 20,4]	0,154
Тестостерон свободный, пмоль/л	<b>227 [193; 293]</b>	<b>375 [272; 440]</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Тестостерон биодоступный, нмоль/л	<b>5,16 [4,0; 6,47]</b>	<b>8,99 [6,25; 10,6]</b>	<b>&lt;0,001*</b>

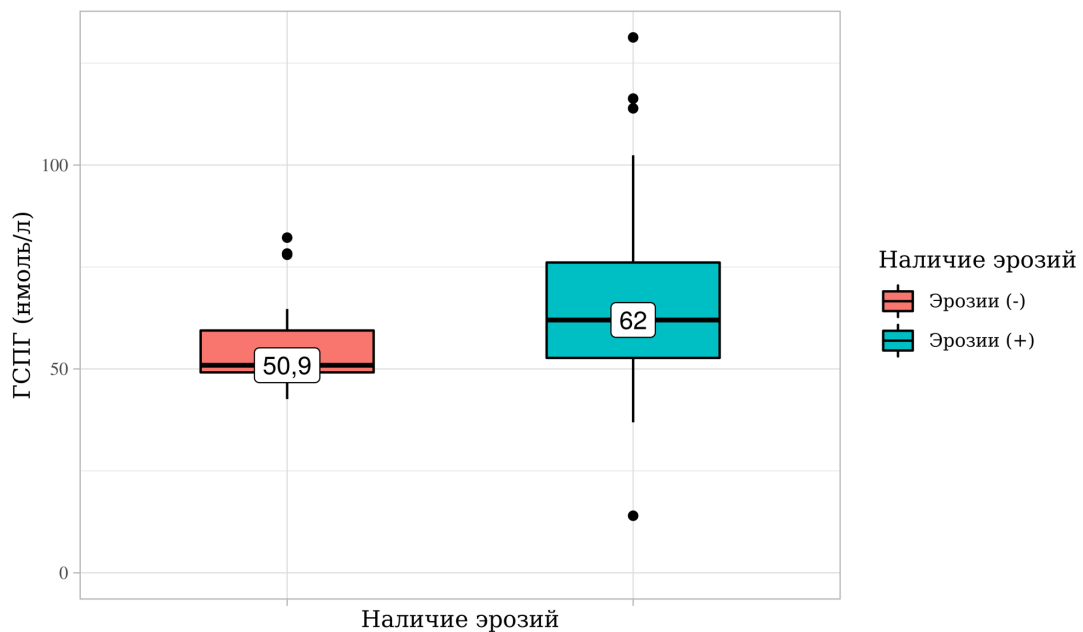
Примечание: \* – корреляция значима на уровне  $p<0,01$

Пациенты с РА имели статистически значимо более высокий уровень ГСПГ ( $p<0,001$ ). 61,9% мужчин из группы контроля имели уровень ГСПГ менее 40

нмоль/л против 5,1% в основной группе ( $p < 0,001$ ). Подавляющее большинство пациентов с РА (49,2%) имели повышение ГСПГ свыше верхней границы нормы (60 нмоль/л), в группе контроля данного повышения выявлено не было (0%).

Уровень ГСПГ у больных РА не зависел от длительности заболевания ( $p = 0,135$ ). Нами также не выявлено статистически значимых различий в уровне ГСПГ в зависимости от позитивности по РФ ( $p = 0,21$ ) и АЦЦП ( $p = 0,86$ ), степени активности заболевания ( $p = 0,511$ ) и наличия внесуставных проявлений ( $p = 0,927$ ). Но была определена умеренная прямая корреляционная взаимосвязь уровня ГСПГ и повышения СРБ ( $r = 0,312$ ,  $p = 0,016$ ).

У пациентов с эрозивным течением РА значение ГСПГ было статистически значимо выше, чем у пациентов с неэрозивными стадиями (62 [52,7; 76,1] нмоль/л и 50,9 [49,15; 59,42] нмоль/л соответственно,  $p = 0,023$ ) (рис. 7).



**Рисунок 7 – Анализ уровня ГСПГ в зависимости от наличия эрозий суставных поверхностей при РА у мужчин**

Прием ГК ( $p = 0,723$ ) и длительность терапии ГК ( $r = 0,316$ ,  $p = 0,132$ ) не оказывали существенного влияния на уровень ГСПГ, в то время как была выявлена отрицательная корреляционная связь ГСПГ с суточной дозой ГК ( $r = -0,431$ ,  $p = 0,036$ ).



Таким образом, повышение ГСПГ с большей вероятностью ассоциировалось с развитием РА и коррелировало с более высоким риском развития эрозий ( $U=507,5$ ,  $p=0,023$ ).

Уровень общего тестостерона статистически не различался между лицами основной и контрольной групп ( $p=0,154$ ). Однако у 50,8% пациентов с РА отмечено снижение общего тестостерона менее 15 нмоль/л против 28,4% у здоровых лиц ( $p=0,059$ ), при этом у 13,6% больных РА снижение уровня общего тестостерона было менее 12 нмоль/л (группе контроля данное снижение выявлено только у одного пациента). Выявлены статистически значимые различия между группами в диапазоне уровня тестостерона от 15 до 20 нмоль/л (22% в основной и 47,6% в контрольной группах соответственно,  $p=0,05$ ).

Как в основной, так и в группе контроля установлена отрицательная связь уровня общего тестостерона с возрастом ( $r=-0,283$ ,  $p=0,03$  и  $r=-0,459$ ,  $p=0,036$ ). Также у мужчин с РА уровень общего тестостерона коррелировал с ИМТ: выявлена отрицательная заметная корреляционная связь ( $r=-0,52$ ,  $p<0,001$ ).

У пациентов с серонегативным РА чаще, чем у пациентов позитивных по РФ, было отмечено снижение общего тестостерона, однако это различие не было статистически значимым ( $p=0,051$ ). Прием ГК не оказывал статистически значимого влияния на концентрацию общего тестостерона ( $p=0,192$ ).

На основании уровня общего тестостерона, ГСПГ и альбумина были вычислены значения свободного и биодоступного тестостерона в обеих группах. Значения свободного и биодоступного тестостерона по данным расчета в основной группе составили 227 [193; 293] пмоль/л и 5,16 [4; 6,47] нмоль/л и были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ). Снижение уровня свободного тестостерона до 225 пмоль/л выявлено у 49,2% больных РА против 4,8% в основной группе ( $p=0,0002$ ), а значения свободного тестостерона свыше 375 пмоль/л были статистически значимо выше в группе контроля (42,9% против 15,3%,  $p=0,01$ ).

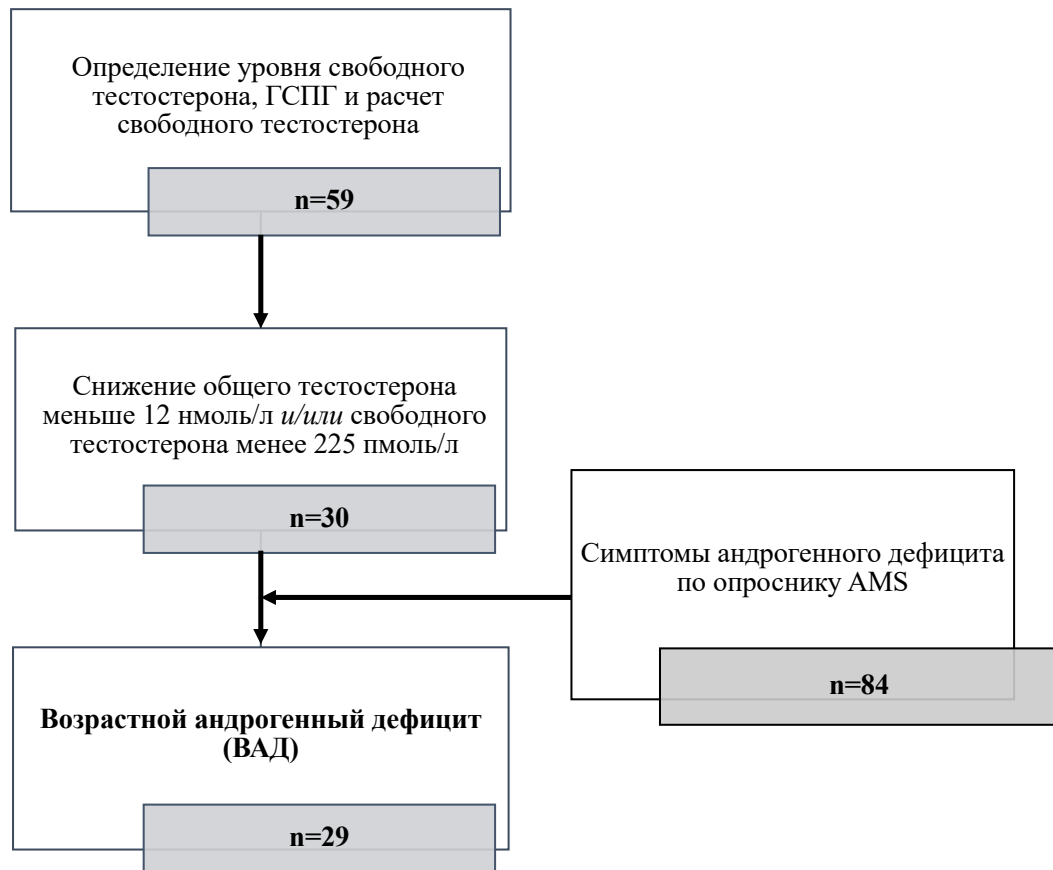
Необходимо отметить, что при проведении корреляционного анализа, нами была установлена отрицательная корреляционная связь уровня как общего, так и

свободного тестостерона с сексуальными симптомами по опроснику *AMS* ( $r=-0,39$ ,  $p=0,017$  и  $r=-0,402$ ,  $p=0,011$  соответственно).

Также нами была установлена отрицательная корреляционная связь показателей свободного и биодоступного тестостерона с оценкой состояния здоровья пациентом (по ВАШ) ( $r=-0,263$ ,  $p=0,044$  и  $r=-0,308$ ,  $p=0,018$  соответственно), но не с выраженностью болевого синдрома (по ВАШ) ( $r=-0,09$ ,  $p=0,499$  и  $r=-0,136$ ,  $p=0,304$  соответственно). Нами не было определено корреляционных связей уровня общего тестостерона и ГСПГ с оценкой боли и оценкой состояния здоровья по мнению пациента (по ВАШ).

Несмотря на то, что лабораторные показатели андрогенного статуса не различались у больных РА, получающих и не получающих ГК, нами выявлено, что у пациентов, принимающих более высокие дозы ГК (мг в сутки) вне зависимости от длительности терапии и кумулятивной дозы, имели более низкие значения общего, свободного и биодоступного тестостерона ( $r=-0,431$ ,  $p=0,036$ ,  $r=-0,485$ ,  $p=0,016$  и  $r=-0,48$ ,  $p=0,017$  соответственно).

ВАД был установлен у 29 (49,2%) пациентов мужского пола с РА на основании снижения общего тестостерона менее 12 нмоль/л и/или свободного тестостерона менее 225 пмоль/л при наличии признаков андрогенного дефицита по опроснику *AMS* (27 и более баллов) (схема 2). Частота выявления ВАД в основной группе была статистически значимо выше, чем в группе мужчин без РА ( $p=0,00001$ ). Относительный риск выявления ВАД в группе пациентов с РА составил 1,65 (95% ДИ: 1,31-2,09).



**Схема 2 – Алгоритм верификации ВАД в группе пациентов с РА**

При определении  $\chi^2$  и U-критерия Манна-Уитни для ряда клинико-лабораторных характеристик РА (длительность РА, прием ГК, клиническая и рентгенологическая стадии, активность заболевания по *DAS28-COЭ*, уровнем *СОЭ* и *СРБ*) в зависимости от наличия или отсутствия ВАД статистически значимых различий между группами получено не было.

Пациентам с верифицированным ВАД рекомендовалась консультация уролога-андролога для решения вопроса о проведении заместительной гормональной терапии.

### **Клиническое наблюдение 1.**

*Пациент К., 67 лет, пенсионер, инвалид II группы (с 2009 г.).*

*В возрасте 50 лет впервые отметил боль в плечевых и голеностопных суставах, периодическое их припухание. С течением времени суставной синдром прогрессировал: стал*

отмечать боль в плечевых, локтевых, коленных суставах, однако к врачу не обращался, приступы болевого синдрома купировал приемом пенталгина.

В связи с усилением болевого синдрома (постоянные ноющие боли средней интенсивности в плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных и голеностопных суставах, в суставах кистей; приступообразные интенсивные асимметричные боли в крупных суставах, сопровождающиеся значимыми ограничениями объема движений в них, длящиеся не более 2-3 дней, купирующиеся самостоятельно; утреннюю скованность в суставах в течение 6-8 часов, постепенно уменьшающуюся в процессе движения) в марте 2002 г. госпитализирован в КБ №2 ГУ ГМЦ МЗ РФ, где по результатам обследования проводился дифференциальный диагноз между серонегативным РА, реактивным и подагрическим артритом: с учетом повышения сывороточного уровня мочевой кислоты до 421 мкмоль/л *ex juvantibus* рекомендован прием колхицина в терапевтической дозе – прием в течение 14 дней без эффекта; в связи с чем уже в амбулаторных условиях *ex juvantibus* была начата антибактериальная терапия рокситромицином (300 мг/сутки) в течение 14 дней – тоже без эффекта. По результатам диагностического поиска клиническая картина суставного синдрома расценена как серонегативный РА – выполнено внутрисуставное введение кеналога в межфаланговые суставы кистей с выраженным положительным эффектом, в качестве базисной противовоспалительной терапии назначен гидроксихлорохин 200 мг/сутки. На фоне данной терапии частота обострений суставного синдрома стала реже, болевой синдром и продолжительность утренней скованности уменьшились.

На протяжении последующих 10 лет состояние больного было относительно стабильным, периодически проводились физиотерапевтическое лечение и локальная инъекционная терапия с положительным эффектом, увеличена доза гидроксихлорохина до 400 мг/сутки. С 2010 г. наблюдается в МГРЦ при ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова 1-2 раза в год, терапия не изменялась.

Ухудшение самочувствия с июня 2012 г., появились жалобы на боль и значимое ограничение объема движений в лучезапястных суставах, невозможность сжать кисти в кулак полностью, ревматоидные узелки в области локтевых суставов, боль в суставах стоп, утреннюю скованность в течение 1,5-2 часов с момента пробуждения, мышечную слабость, раздражительность, чрезмерную утомляемость. При осмотре состояние удовлетворительное. Рост 168 см, вес 82 кг; ИМТ 29,05 кг/м<sup>2</sup> (избыточная масса тела). ОТ – 103 см. ОБ – 92 см. Курит в течение 12 лет по 1 пачке сигарет в сутки (ИК – 10 пачка/лет). Кожный покров физиологической окраски, нормальной влажности. Периферических отеков нет. В области локтевых суставов – ревматоидные узелки размером до 3,5-4 см в диаметре. Дефигурация ПФС и проксимальных межфаланговых суставов за счет экссудативно-пролиферативных изменений, объем движений в них ограничен, при пальпации болезненность. Боль при пальпации локтевых и

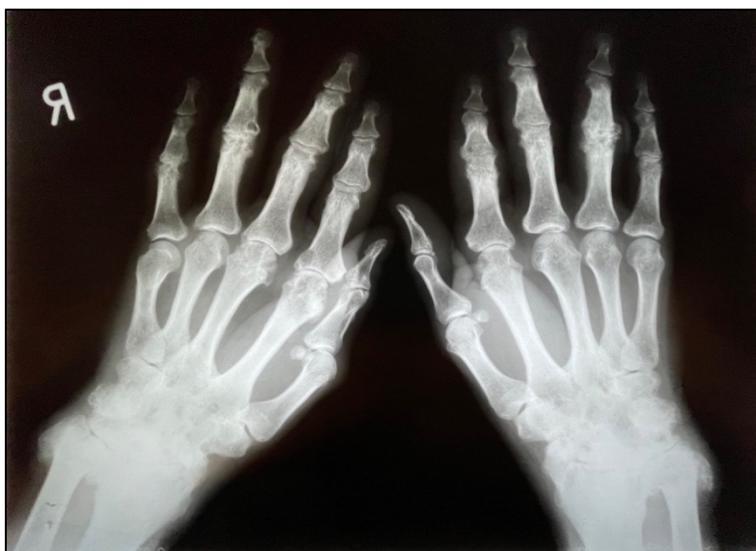
плечевых суставов. Коленные суставы деформированы за счет экссудативных изменений – положительный симптом баллотирования надколенника с 2-х сторон, ограничение при движениях в них из-за боли. Боль при пальпации голеностопных суставов. Положительный симптом поперечного сжатия стоп. ЧПС – 8 (из 28). ЧБС – 13 (из 28). Оценка состояния здоровья пациентом (по ВАШ) 68 мм. По системам органов – без особенностей. Гемодинамика стабильная.

В клиническом анализе крови от 13.06.2012 г.: гемоглобин – 118 г/л, эритроциты –  $3,8 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты –  $312 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $3,8 \times 10^9$ /л, СОЭ – 27 мм/час. В биохимическом анализе крови от 13.06.2012 г.: АЛТ – 26 Ед/л, АСТ – 18 Ед/л, общий белок – 72 г/л, креатинин – 108 мкмоль/л, мочевины – 6,9 ммоль/л, СРБ – 51,11 мг/л, кальций общий – 2,35 ммоль/л, кальций ионизированный – 1,02 ммоль/л, фосфор неорганический – 1,07 ммоль/л, ЩФ – 87 Ед/л, РФ – 31,6 МЕ/мл, АЦЦП > 200 Ед/л. Общий анализ мочи без особенностей.

Показатели костного метаболизма: остеокальцин – 67,11 нг/мл (норма 14-46 нг/мл), b-СТх – 1,596 нг/мл (норма < 0,704 нг/мл). Концентрация витамина D в сыворотке крови – 16,9 нг/мл (норма > 30 нг/мл). Уровень ПТГ – 5,9 пмоль/л (норма 1,6-6,9 пмоль/л).

Активность заболевания по DAS28-СОЭ и по DAS28-СРБ – 6,07 и 6,15 соответственно.

На рентгенограмме кистей от июня 2012 г. (фото 1): эпифизарный остеопороз фаланг, субхондральный склероз в межфаланговых и ПФС, резко сужены проксимальные межфаланговые суставы и II-III ПФС, множественные кисты разных размеров в основаниях фаланг и головках фаланг и пястных костей; анкилоз костей запястьев; в костях запястьев и лучезапястных суставов краевые эрозии, резко сужены суставные щели лучезапястных суставов, массивные костные разрастания вокруг локтевых костей. На рентгенограмме дистальных отделов стоп от июня 2012 г. (фото 2): околосуставной остеопороз, множественные кисты в головках плюсневых костей, в основаниях основных фаланг, краевые эрозии.



**Фото 1 – Рентгенография суставов кистей в прямой проекции пациента К. (июня 2012 г.):** околосуставной остеопороз, сужены ПМФС и II-III ПФС, множественные кисты, анкилоз костей запястья с обеих сторон, краевые эрозии, резко сужены суставные щели лучезапястных суставов



**Фото 2 – Рентгенография дистальных отделов стоп в прямой проекции пациента К. (июня 2012 г.):** околосуставной остеопороз, множественные кисты, краевые эрозии

*Для оценки андрогенного статуса пациент заполнил опросник AMS (рис. 8) – суммарный балл составил 50 (психологические симптомы – 15 баллов, соматические симптомы – 17 балла, сексуальные симптомы – 18 баллов), что расценено как резко выраженный андрогенный дефицит. Также пациенту одновременно выполнено определение общего тестостерона, ГСПГ, альбумина, ЛГ, с последующим расчетом свободного и биодоступного тестостерона: общий тестостерон - 11,6 нмоль/л (норма 5,41-19,34 нмоль/л), ГСПГ – 61,6 нмоль/л (норма 15-*

85 нмоль/л), альбумин – 40,5 г/л, ЛГ – 3,4 Ед/л (норма 2-10 Ед/л); тестостерон свободный расчетный – 154 пмоль/л (норма >225 пмоль/л), тестостерон биодоступный расчетный – 3,41 нмоль/л (29,4%). Результаты лабораторного обследования позволяют верифицировать ВАД.

### Опросник по симптомам старения у мужчин (AMS)

Какие из нижеперечисленных симптомов Вы испытываете в данный момент? Пожалуйста, напротив каждого симптома отметьте тот вариант ответа, который относится к Вам в наибольшей степени. Если Вы не испытываете симптом, отметьте вариант «нет».

Симптомы:	нет слабые средние сильные чрезвычайно				
	баллы = 1	2	3	4	5
1. Ухудшение общего самочувствия (состояние здоровья, субъективное восприятие здоровья).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Жалобы на суставы и мышцы (боли в пояснице, суставах, конечностях, спине).....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Сильное потоотделение (неожиданное/внезапное потоотделение, ощущение жара независимо от напряжения).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Нарушения сна (нарушение засыпания, нарушение процесса сна, слишком раннее пробуждение с чувством усталости, плохой сон, бессонница).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Повышенная потребность во сне, частая усталость.....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Раздражительность (Вы агрессивны, легко сердитесь по мелочам, находитесь в плохом настроении).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Нервозность (внутреннее напряжение, внутреннее беспокойство, невозможность усидеть на месте).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Тревожность (паника).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Физическое истощение / снижение энергии (общее снижение способности заниматься делами и достигать целей, спад активности, отсутствие желания что-либо предпринимать, ощущение, что меньше сделано и достигнуто, необходимость заставлять себя что-либо предпринимать).....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Снижение мышечной силы (чувство слабости).....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Депрессивное настроение (уныние, грусть, плаксивость, нехватка мотивации, перепады настроения, ощущение бессмысленности).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ощущение, что вершина жизненного пути позади.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Чувство физического опустошения, достигнут нижний предел.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Замедление роста волос на лице.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Снижение потенции.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Сниженное число утренних эрекции.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Ослабление полового влечения (удовольствие в сексе, желание заниматься сексом).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Есть ли у Вас другие существенные симптомы? Да..... Нет.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Если «да», пожалуйста, укажите их: _____					

**БОЛЬШОЕ СПАСИБО ЗА СОТРУДНИЧЕСТВО С НАМИ**

Рисунок 8 – Опросник AMS пациента К., 67 лет

Учитывая длительный анамнез РА, курение, ВАД, произведен расчет риска остеопоротических переломов с использованием калькулятора FRAX: 10-летний риск основных остеопоротических переломов составил 5,6%, 10-летний абсолютный риск переломов проксимального отдела бедра – 1,2%, независимо от наличия или отсутствия гипогонадизма (рис. 9).

страна: Россия    Имя / ID: \_\_\_\_\_

**анкета:**

1. Возраст (от 40 до 90 лет) или дата рождения  
 Возраст: Дата рождения: 67 год: \_\_\_\_\_ месяц: \_\_\_\_\_ день: \_\_\_\_\_

2. Пол     Мужской     женский

3. Вес (кг)    82

4. Рост (см)    168

5. Предшествующий перелом     нет     да

6. Перелом бедра у родителей     нет     да

7. Курение в настоящее время     нет     да

8. Глюкокортикоиды     нет     да

9. Ревматоидный артрит     нет     да

10. Вторичный остеопороз     нет     да

11. Алкоголь от 3 единиц и более в день     нет     да

12. Минеральная плотность кости (МПК)    Выбрать BMD \_\_\_\_\_

Очистить    Посчитать

**BMI: 29.1**  
 The ten year probability of fracture (%)  
**without BMD**

Major osteoporotic	5.6
Hip fracture	1.2

**Рисунок 9 – Оценка риска остеопоротических переломов с использованием калькулятора FRAX у пациента К., 67 лет. Добавление еще одного фактора риска ОП – гипогонадизма – не приводило к изменению риска остеопоротических переломов**

Проведена DXA поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела левого бедра: МПКТ поясничного отдела позвоночника – 0,901 г/см<sup>2</sup> (Т-критерий -1,5 SD), МПКТ шейки левой бедренной кости – 0,781 г/см<sup>2</sup> (Т-критерий -1,6 SD), МПКТ левого бедра – 1,021 г/см<sup>2</sup> (Т-критерий -0,6 SD). Данные изменения расценены, как снижение МПКТ до уровня остеопении с преимущественной потерей костной массы в шейке левой бедренной кости. Проведен повторный расчет риска переломов с помощью калькулятора FRAX: 10-летний риск основных остеопоротических переломов составил 7,0%, 10-летний абсолютный риск переломов проксимального отдела бедра – 2,0%.

Сопутствующие заболевания: АГ с максимальными цифрами АД до 150/90 мм рт.ст.; постоянно принимает периндоприл 2,5 мг/сутки, аторвастатин 20 мг/сутки.

Клинический диагноз: «Ревматоидный артрит, полиартрит, серопозитивный, поздняя стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия IV), с внесуставными проявлениями (ревматоидные узелки), активность 3 (DAS28-CPB – 6,15), АЦЦП (+). ФК 3. Остеопения с преимущественной потерей минеральной плотности костной ткани в шейке левой бедренной кости (Т-критерий -1,6 SD). 10-летний риск основных остеопоротических переломов составил 7,0%, 10-летний абсолютный риск переломов проксимального отдела бедра – 2,0%. Дефицит витамина Д. Возрастной андрогенный дефицит. Артериальная гипертензия I стадии, I степени, риск 2. ХСН I ст. ХБП С1 (СКФ 93,2 мкмоль/л/1,73м<sup>2</sup> по СКД-EPI). Дислипидемия».

Проведена коррекция терапии: в качестве базисной терапии рекомендован метотрексат в виде подкожных инъекций в дозе 15 мг/неделю с последующей эскалацией дозы, фолиевая кислота 5 мг/неделю, кальций-Д3 никомед по 1 табл. 2 раза в сутки, НПВП при усилении болевого



синдрома; с целью коррекции андрогенного дефицита рекомендована консультация уролога-андролога.

Пациенту назначен тестостерон в виде 1% трансдермального геля 1 раз в сутки (утром) под периодическим контролем уровня тестостерона в сыворотке крови на 6 месяцев.

При осмотре от 07.02.2013 г. пациентом отмечено улучшение самочувствия в виде уменьшения выраженности суставного синдрома, отсутствия утренней скованности, улучшения настроения, улучшение физической выносливости, снижения веса на 3 кг. При повторной оценке по опроснику AMS определен слабый андрогенный дефицит (33 балла против 50 баллов от июня 2012 г.).

При проведении повторной DXA отмечается положительная динамика в виде прироста МПКТ в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости: МПКТ поясничного отдела позвоночника – 0,927 г/см<sup>2</sup> (Т-критерий -1,3 SD; прирост +0,2 SD), МПКТ шейки левой бедренной кости – 0,794 г/см<sup>2</sup> (Т-критерий -1,5 SD, прирост +0,1 SD), МПКТ левого бедра – без динамики. Пациенту рекомендовано продолжить проводимую терапию.

На данном клиническом примере показана взаимосвязь РА у мужчин с изменениями андрогенного статуса: повышением концентрации ГСПГ, снижением общего, свободного и биодоступного тестостерона, их влиянием на качество жизни пациента и мужское здоровье. Продемонстрирована роль заместительной терапии ВАД на МПКТ и качество жизни. Также показано, что использование калькулятора FRAX в определении риска переломов не позволяет учитывать наличие нескольких ассоциированных с остеопорозом заболеваний.

Таким образом, проведенная оценка показателей андрогенного статуса у больных РА и мужчин группы контроля показала, что у лиц основной группы частота андрогенного дефицита по данным опросника AMS, лабораторных данных была статистически выше. Повышение уровня ГСПГ в сыворотке крови больных РА с высокой степенью вероятности ассоциировалось с фактом развития заболевания, а не показателями активности.

### **3.3. Оценка композиционного состава тела у больных ревматоидным артритом мужского пола**

Оценка композиционного состава тела проводилась по данным *DXA* с использованием программного обеспечения «*Whole body*», анализ полученных данных осуществлялся в несколько этапов. На первом этапе выполнено изучение общего состояния костной, жировой и тощей массы и их отдельных показателей у больных РА и лиц контрольной группы в сравнительном аспекте. В последующем проведено сопоставление показателей композиционного состава тела и корреляционный анализ с рядом клинико-лабораторных характеристик течения РА и состоянием андрогенного статуса для выявления факторов, потенциально оказывающих влияние на состояние костной, жировой и тощей массы. На завершающем этапе были выделены фенотипы композиционного состава тела и частота их выявления в исследуемой группе.

#### **3.3.1. Характеристика костной ткани по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у мужчин с ревматоидным артритом**

Оценка МПКТ по данным *DXA* проведена у 96 пациентов основной и у 30 человек контрольной групп. Помимо стандартных областей для оценки МПКТ (поясничный отдел позвоночника, шейка бедренной кости и бедро в целом) нами выполнен анализ показателей состояния костной ткани грудного отдела позвоночника и процентного содержания костной ткани.

Из таблицы 13 видно, что МПКТ поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и проксимального отдела бедренной кости в целом у пациентов с РА была статистически значимо ниже, чем у мужчин без РА ( $p < 0,001$ ), на уровне грудного отдела позвоночника статистических различий МПКТ и Т-критерия не выявлено ( $p = 0,535$  и  $p = 0,306$  соответственно). Наиболее значимое снижение МПКТ отмечалось в области шейки бедренной кости  $0,821 [0,736; 0,952]$  г/см<sup>2</sup>, что соответствует  $-1,3 [-1,9; -0,5]$  SD по Т-критерию. В основной группе и группе

контроля процентное содержание костной ткани статистически не различалось ( $p=0,591$ ).

**Таблица 13 – Характеристика МПКТ различной локализации в основной и контрольной группах**

Показатели	Основная группа (n=96)	Контрольная группа (n=30)	U- критерий	p
Поясничный отдел позвоночника				
МПКТ, г/см <sup>2</sup>	<b>0,942 [0,839; 1,078]</b>	<b>1,128 [1,009; 1,241]</b>	<b>2242,0</b>	<b>&lt;0,001*</b>
T-критерий, SD	<b>-1,2 [-1,9; -0,2]</b>	<b>0,5 [-0,9; 0,95]</b>	<b>2259,5</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Шейка бедра				
МПКТ, г/см <sup>2</sup>	<b>0,821 [0,736; 0,952]</b>	<b>1,023 [0,988; 1,056]</b>	<b>2454,5</b>	<b>&lt;0,001*</b>
T-критерий, SD	<b>-1,3 [-1,9; -0,5]</b>	<b>0,0 [-0,3; 0,7]</b>	<b>2488,5</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Бедро				
МПКТ, г/см <sup>2</sup>	<b>1,002 [0,918; 1,098]</b>	<b>1,124 [1,107; 1,225]</b>	<b>2322,0</b>	<b>&lt;0,001*</b>
T-критерий, SD	<b>-0,6 [-1,2; -0,1]</b>	<b>0,05 [-0,1 – 0,7]</b>	<b>2392,0</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Грудной отдел позвоночника				
МПКТ, г/см <sup>2</sup>	0,818 [0,725; 0,975]	0,883 [0,76; 1,023]	1194,0	0,535
T-критерий, SD	-1,8 [-2,45; -0,75]	-0,75 [-2,8; 0,125]	794,0	0,306
% костной ткани	3,18 [2,95; 3,63]	3,2 [2,92; 3,64]	1361,0	0,537

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,01$ )

Статистически значимых корреляций показателей МПКТ различной локализации с возрастом в группе больных РА нами не получено, тогда как в группе контроля выявлена умеренная прямая корреляционная взаимосвязь МПКТ поясничного отдела позвоночника с возрастом ( $r=0,42$ ,  $p=0,021$ ). Вероятно, что отсутствие корреляционной связи среди пациентов основной группы обусловлено более значимым влиянием особенностей течения РА и состоянием андрогенного статуса в данной группе.

Процентное содержание костной ткани было статистически выше у пациентов с нормальным ИМТ, чем с избыточным весом и ожирением ( $p=0,004$  и  $p<0,001$  соответственно), что, по-видимому, связано с большим вкладом в значение ИМТ жировой массы; достоверных различий между подгруппами с избыточным весом и ожирением по содержанию костной массы не выявлено ( $p=0,683$ ).

Также в основной группе определена слабая положительная корреляционная связь ИМТ и показателей состояния костной ткани шейки бедра и проксимального отдела бедра в целом (табл. 14), что позволяет предполагать определенное протективное влияние жировой ткани на качество костной ткани данных локализаций.

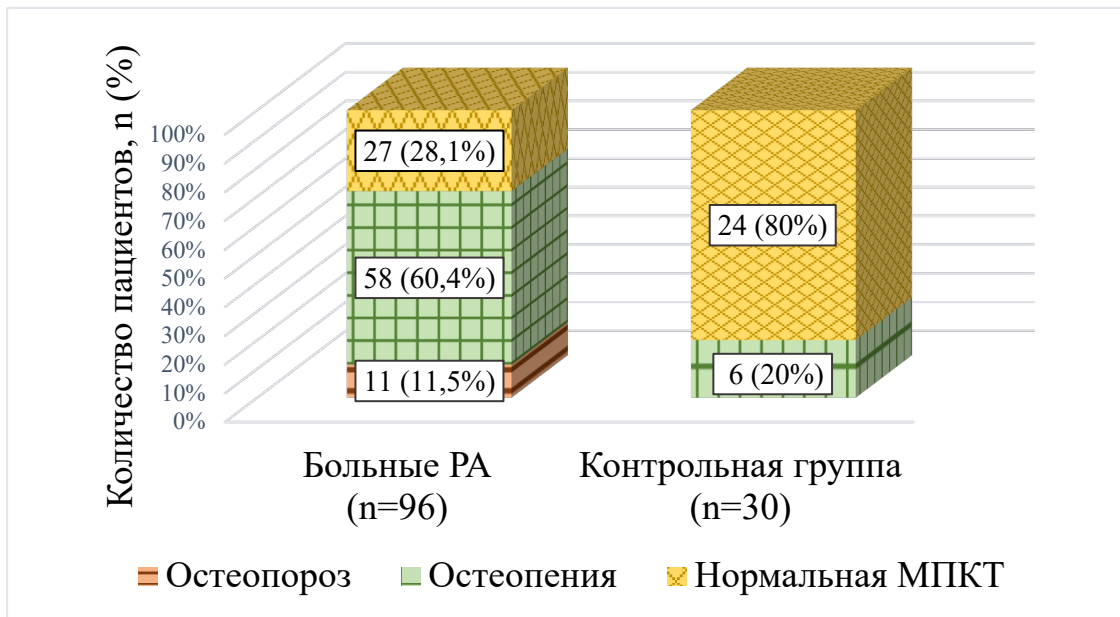
**Таблица 14 - Коэффициенты корреляции ИМТ с показателями МПКТ у больных РА**

Показатели	r (p)
МПКТ поясничного отдела позвоночника, г/см <sup>2</sup>	r=0,087, p=0,404
Т-критерий поясничного отдела позвоночника, SD	r=0,085, p=0,415
МПКТ грудного отдела позвоночника, г/см <sup>2</sup>	r=-0,016, p=0,882
Т-критерий грудного отдела позвоночника, SD	r=0,003, p=0,980
МПКТ шейки бедра, г/см <sup>2</sup>	<b>r=0,256, p=0,012*</b>
Т-критерий шейки бедра, SD	<b>r=0,282, p=0,005**</b>
МПКТ проксимального отдела бедра в целом, г/см <sup>2</sup>	<b>r=0,265, p=0,009**</b>
Т-критерий проксимального отдела бедра в целом, SD	<b>r=0,273, p=0,007**</b>

Примечание: \* – корреляция значима на уровне  $p < 0,05$ , \*\* – корреляция значима на уровне  $p < 0,01$

Остеопенический синдром (остеопения или ОП) на основании Т-критерия верифицирован у 69 (71,9%) больных РА. Снижение МПКТ до уровня остеопении выявлено у подавляющего большинства (60,4%) пациентов основной группы, снижение до уровня ОП – у 11 (11,5%). В 6 случаях остеопороза диагностически значимая потеря МПКТ по Т-критерию ( $\leq -2,5 SD$ ) отмечена в поясничном отделе позвоночника, в 3 случаях – в шейке бедренной кости и в 2 случаях – снижение МПКТ до уровня ОП диагностировано по двум участкам исследования (поясничный отдел позвоночника и шейка бедра). Нормальные показатели МПКТ во всех трех отделах исследования имели 27 (28,1%) мужчин основной группы.

В контрольной группе остеопенический синдром выявлен статистически значимо в меньшем проценте (20%,  $p < 0,001$ ), случаев ОП не было (рис. 10).



**Рисунок 10 – Частота встречаемости остеопении и остеопороза в основной и контрольной группах**

Проведен сравнительный и корреляционный анализы показателей МПКТ с учетом клинико-лабораторных характеристик течения РА. Нами не установлено достоверных корреляционных связей показателей МПКТ различных локализаций с длительностью РА, клинической стадией, наличие внесуставных проявлений, активностью заболевания по *DAS28-COЭ*, наличием эрозий и рентгенологической стадией. Однако следует отметить, что частота выявления остепенического синдрома была выше у пациентов, имевших более 8 (из 28) болезненных суставов ( $p=0,04$ ), и в группе пациентов с высокой активностью заболевания по *DAS28-CРБ* (50% против 22,2%,  $p=0,02$ ). Пациенты, позитивные по АЦЦП, имели достоверно более низкие значения МПКТ и Т-критерия в поясничном ( $p<0,001$  для обоих показателей) и грудном ( $p=0,003$  и  $p=0,01$  соответственно) отделах позвоночника. Несмотря на то, что достоверных различий в значении Т-критерия для шейки бедра и бедра в целом в зависимости от АЦЦП не получено, определена тенденция к более низким показателям у пациентов, позитивных по АЦЦП (-1,29 [-1,56; -1,02] *SD* против -0,83[-1,24; -0,41] *SD*,  $p=0,074$  и -0,9 [-1,37; -0,4] *SD* против -0,5 [-1,0; -0,2] *SD*,  $p=0,06$  соответственно).

Особый интерес представляет изучение влияния приема ГК, продолжительности терапии и дозы ГК на показатели МПКТ. Нами выявлена тенденция к развитию остеопенического синдрома в зависимости от приема ГК: частота остеопенического синдрома в подгруппе пациентов, принимающих ГК, составила 81,4%, а в подгруппе пациентов без ГК – 64,2% ( $p=0,062$ ). Из данных, приведенных в таблице 15, видно, что на фоне приема ГК МПКТ и Т-критерий были достоверны ниже в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедра. Необходимо отметить, что у 27 (46,6%) пациентов с остеопенией и принимающих ГК выявлено снижение Т-критерия  $\leq -1,5 SD$ . Однако степень костных потерь не зависела от суточной и кумулятивной дозы и длительности терапии ГК.

**Таблица 15 – Показатели МПКТ различной локализации у больных РА мужского пола в зависимости от приема ГК**

Показатели	ГК (-) (n=53)	ГК (+) (n=43)	U- критерий	p
Поясничный отдел позвоночника				
МПКТ, г/см <sup>2</sup>	<b>0,999 [0,901; 1,109]</b>	<b>0,875 [0,817; 0,942]</b>	<b>660,5</b>	<b>&lt;0,001**</b>
Т-критерий, SD	<b>-1,5 [-0,8; -0,1]</b>	<b>-2,18 [-1,6; -1,2]</b>	<b>666,5</b>	<b>&lt;0,001**</b>
Шейка бедра				
МПКТ, г/см <sup>2</sup>	0,848 [0,744; 0,943]	0,798 [0,736; 0,941]	975,5	0,227
Т-критерий, SD	-1,8 [-1,1; -0,5]	-1,5 [-1,9; -0,55]	921,5	0,108
Бедро				
МПКТ, г/см <sup>2</sup>	<b>1,038 [0,942; 1,158]</b>	<b>0,975 [0,882; 1,065]</b>	<b>854,5</b>	<b>0,036*</b>
Т-критерий, SD	<b>-1,0 [-0,4; 0,1]</b>	<b>-0,9 [-1,4; -0,4]</b>	<b>828,0</b>	<b>0,022*</b>
Грудной отдел позвоночника				
МПКТ, г/см <sup>2</sup>	0,865 [0,774; 0,982]	0,796 [0,72; 0,95]	750,0	0,181
Т-критерий, SD	-2,0 [-1,5; -0,7]	-2,0 [-2,5; -1,2]	426,5	0,084
% костной ткани	3,28 [3,02; 3,73]	3,09 [2,81; 3,54]	742,5	0,062

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ), \*\* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,01$ )

Дополнительный анализ когорты больных с ОП (11 пациентов), показал, что 8 из них принимали ГК на протяжении 23 [15; 32,5] месяцев в дозе 5 [5; 6,25] мг/сутки и имели умеренную и высокую степень активности заболевания по DAS28-СОЭ (медианное значение соответствовало 4,94 [4,46; 5,77]). Однако при сопоставлении

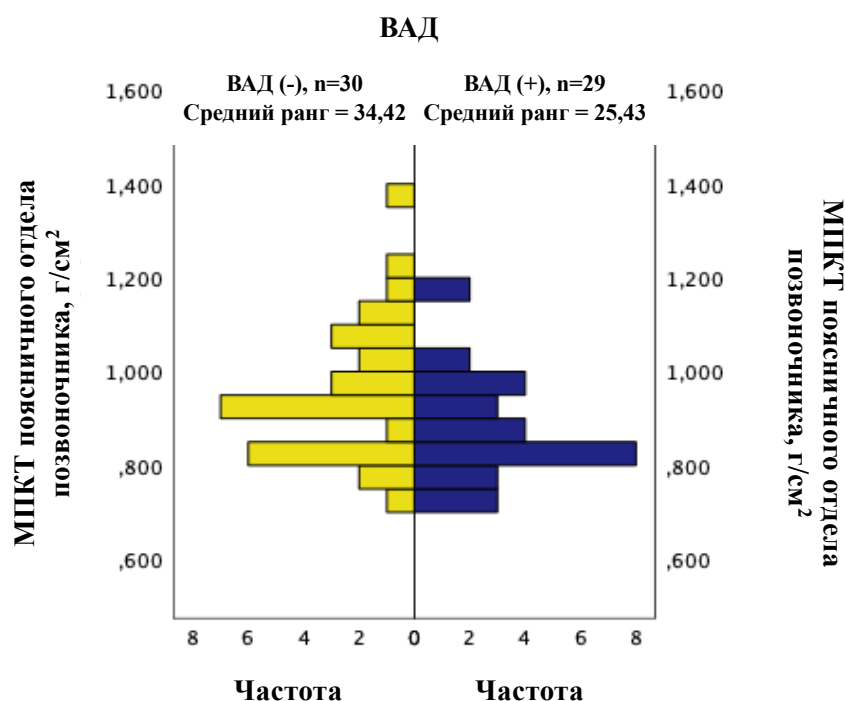
длительности заболевания, рентгенологической стадии и активности процесса с данным пациентами без ОП статистически значимых различий не получено.

Нами изучена зависимость МПКТ от лабораторных показателей андрогенного статуса (ГСПГ, общий, свободный и биодоступный тестостерон). По результатам проведенного корреляционного анализа выявлена взаимосвязь процентного содержания костной массы с уровнем ГСПГ ( $r=0,393$ ,  $p=0,004$ ), общим ( $r=0,456$ ,  $p<0,001$ ), свободным ( $r=0,339$ ,  $p=0,013$ ) и биодоступным тестостероном ( $r=0,303$ ,  $p=0,027$ ). Прямая корреляционная взаимосвязь костной массы и ГСПГ не совсем понятная и требует дополнительного изучения.

Учитывая, что с возрастом в общей популяции отмечается постепенное повышение уровня ГСПГ, снижение общего и, следовательно, свободного и биодоступного тестостерона, а также снижение МПКТ, нами проведена попытка выявить силу этих взаимосвязей с помощью корреляционного анализа. В контрольной группе были получены результаты, которые противоречат общепринятым представлениям о взаимосвязи андрогенного статуса и костной ткани: у пациентов с более высоким уровнем общего, свободного и биодоступного тестостерона выявлено более низкое значение МПКТ поясничного отдела позвоночника ( $r=-0,478$ ,  $p=0,028$ ;  $r=-0,559$ ,  $p=0,008$  и  $r=-0,498$ ,  $p=0,022$  соответственно). У пациентов мужского пола с РА установлена прямая корреляция слабой силы между МПКТ поясничного отдела позвоночника и уровнем свободного тестостерона ( $r=0,292$ ,  $p=0,025$ ). Достоверных корреляций МПКТ грудного отдела позвоночника, шейки бедра и проксимального отдела бедра в целом с уровнем лабораторными показателями андрогенного статуса (ГСПГ, общего и свободного тестостерона) нами не установлено.

Схожие данные получены при определении критерия Манна-Уитни и *p-value* в зависимости от наличия или отсутствия ВАД. Так у пациентов с верифицированным ВАД статистически значимо чаще отмечено снижение МПКТ и Т-критерия поясничного отдела позвоночника, чем у пациентов без ВАД:  $0,86$  [ $0,802$ ;  $0,958$ ] г/см<sup>2</sup> против  $0,942$  [ $0,842$ ;  $1,065$ ] г/см<sup>2</sup> ( $p=0,045$ ) и  $-1,8$  [ $-2,2$ ;  $-1$ ] SD против  $-1,2$  [ $-1,9$ ;  $-0,325$ ] SD ( $p=0,038$ ) соответственно (рис. 11). Также выявлены

достоверные различия в МПКТ и Т-критерии грудного отдела позвоночника в зависимости от статуса ВАД.



**Рисунок 11 – Показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника при РА у мужчин в зависимости от статуса ВАД (*U*-критерий Манна-Уитни)**

Несмотря на выявленную достоверную зависимость МПКТ поясничного отдела позвоночника от наличия ВАД и наибольшую частоту встречаемости ОП данной локализации (8 из 11 случаев, в т.ч. 2 случая сочетанного значимого снижения Т-критерия), нами не выявлено зависимости остеопении и ОП от статуса по ВАД ( $p=0,501$ ).

Однако, принимая во внимание, что критериями ВАД является снижение общего тестостерона менее 12 нмоль/л и/или свободного тестостерона менее 225 пмоль/л в сочетании с признаками андрогенного дефицита по опроснику *AMS*, нами была выделена отдельно группа больных РА, которым определены лабораторные показатели андрогенного статуса и изучены корреляции между данными опросника *AMS* и показателями МПКТ (табл. 16).



**Таблица 16 – Частота выявления андрогенного дефицита по опроснику *AMS* у больных со сниженным общим и/или свободным тестостероном в зависимости от показателя МПКТ**

Интерпретация показателей МПКТ (n=59)	Снижение общего тестостерона менее 12 нмоль/л и/или свободного тестостерона менее 225 пмоль/л (n=30)	Андрогенный дефицит по опроснику <i>AMS</i>			
		Слабый	Умеренный	Выраженный	Суммарно
Норма (n=9)	3 (33,3)%	55,6%	33,3%	-	88,9%
Остеопения (n=40)	20 (50%)	27,5%	47,5%	12,5%	87,5%
Остеопороз (n=10)	7 (70%)	30%	40%	30%	100%

В группе РА с ОП у 100% больных выявлялись признаки андрогенного дефицита по опроснику *AMS*, причем на долю умеренного/выраженного приходится 70% случаев. В группе РА с остеопенией признаки андрогенного дефицита по опроснику выявлены у 87,5%, причем также значимую долю составили пациенты с умеренным/выраженным андрогенным дефицитом (60%). Несмотря на то, что и в группе больных РА без остеопенического синдрома выявлен андрогенный дефицит на основании опросника, однако случаев выраженного дефицита установлено не было; наиболее значимый процент составили пациенты с незначительными симптомами. Выявлена обратная корреляционная связь уровня свободного тестостерона и выраженности андрогенного дефицита по опроснику *AMS* ( $r=-0,42$ ,  $p=0,007$ ).

Таким образом, анализ состояния костной ткани показал, что больные РА мужского пола имеют достоверно более низкие показатели МПКТ, чем пациенты без РА во всех основных областях исследования. Наиболее значимы потери костной ткани выявлены в шейке бедренной кости. Прием ГК оказывал достоверное влияние на МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедра в целом. Снижение уровня свободного тестостерона и наличие ВАД у больных РА достоверно ассоциировалось с потерей костной ткани в поясничном отделе позвоночника.

### 3.3.2. Состояние жировой и тощей массы по данным изучения композиционного состава тела

Оценка жировой и тощей массы по данным *DXA* была выполнена у 88 больных РА и у 29 мужчин контрольной группы.

В связи с тем, что нами были установлены различия по показателям МПКТ шейки бедра и бедренной кости в зависимости от ИМТ, мы провели сравнительный анализ указанных данных между основной и контрольной группами: ИМТ в основной группе составил 25,93 [23,98; 29,39] кг/м<sup>2</sup> и был статистически значимо меньше, чем в группе контроля – 28,26 [25,25;30,83] кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,013$ ). Нормальный ИМТ имели 44,8% мужчин с РА и 23,3% здоровых мужчин ( $p=0,05$ ), частота ожирения в обеих группах не имела статистических различий (21,9% против 36,7%). Следует отметить, что в контрольной группе корреляционных связей между МПКТ шейки бедра и проксимального отдела бедра в целом, так же как и T-критерия данных локализаций с ИМТ нами не установлено в отличие от основной группы. С другой стороны, в отличие от пациентов основной группы среди мужчин без РА выявлена значимая корреляционная связь МПКТ грудного отдела позвоночника с ИМТ ( $r=-0,678$ ,  $p<0,001$ ).

Считается, что наиболее информативными методами оценки состояния жировой массы являются определение процентного содержания жировой ткани и ИЖМ. При использовании данных показателей нами отмечено увеличение доли обследованных мужчин, имеющих ожирение (табл. 17). Наибольшая доля больных РА с ожирением определена при оценке содержания жировой массы в процентах – 63,6%, в меньшем проценте случаев (44,3%) ожирение выявлено при расчете ИЖМ. При сравнении общего содержания жировой массы (кг и %), жировой массы верхних и нижних конечностей и ИЖМ между основной и контрольной группами статистических различий нами не выявлено ( $p=0,162$ ,  $p=0,74$ ,  $p=0,472$ ,  $p=0,405$  и  $p=0,144$  соответственно).

**Таблица 17 – Распределение пациентов с РА по уровню содержания жировой ткани в зависимости от методов определения**

Метод оценки	Интерпретация	n (%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (n=96)	Нормальный	43 (44,8%)
	Избыточный вес	32 (33,3%)
	Ожирение	21 (21,9%)
Общая жировая масса (%) (n=88)	Нормальное значение	14 (15,9%)
	Высокое значение	18 (20,5%)
	Ожирение	56 (63,6%)
ИЖМ, кг/м <sup>2</sup> (n=88)	Низкий	2 (2,3%)
	Нормальный	13 (14,8%)
	Избыточный	34 (38,6%)
	Ожирение	39 (44,3%)

Содержание жировой массы увеличивалось с возрастом, но степень взаимосвязи у пациентов основной группы и группы контроля различались: у больных РА выявлена положительная корреляционная связь ИМТ ( $r=0,277$ ,  $p=0,06$ ), общего содержания жировой массы (%) ( $r=0,233$ ,  $p=0,029$ ) и ИЖМ ( $r=0,275$ ,  $p=0,009$ ) с возрастом; в контрольной – корреляционная взаимосвязь имела более высокую силу связи ( $r=0,464$ ,  $r=0,484$ ,  $r=0,43$  соответственно).

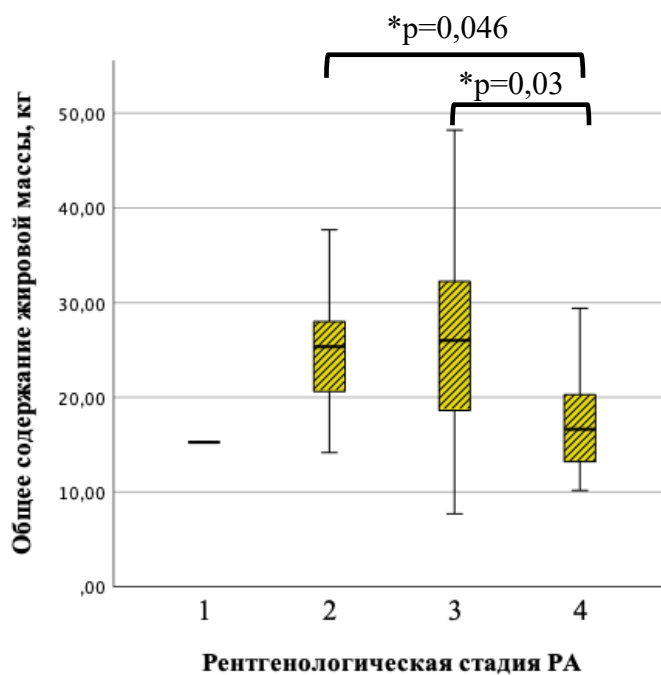
Учитывая, что статистических различий между группами в показателях состояния жировой массы не выявлено, а сила взаимосвязи различалась, следует ожидать, что показатели жировой ткани в основной группе зависят не только от возраста.

Нами выполнен анализ, направленный на выявление статистических различий между показателями состояния жировой массы в зависимости от особенностей течения РА.

Пациенты с развернутой и поздней клиническими стадиями не имели достоверных различий по ИМТ ( $p=0,096$ ), но пациенты с поздней стадией РА имели статистически значимо более низкий ИЖМ (5,82 [3,86; 6,55] кг/м<sup>2</sup> против 8,33 [6,1; 10,0] кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,03$ ). При сравнении показателей состояния жировой массы (ИМТ, общее содержание жировой массы в кг и %, ИЖМ) в зависимости от наличия/отсутствия РФ, АЦЦП, степени активности заболевания по DAS28-СОЭ нам не удалось выявить статистически значимых различий. Также нами не

установлено достоверных корреляционных связей ИМТ, общей жировой массы и ИЖМ с уровнем СРБ.

Проведен анализ общей жировой массы (кг) и ИЖМ в зависимости от рентгенологической стадии РА. При сравнении общей жировой массы (кг) в зависимости от рентгенологической стадии выявлены статистически значимые различия ( $p=0,02$ ). Однако при использовании поправки Бонферрони статистически значимые различия сохранились только между пациентами с IV-II и IV-III рентгенологическими стадиями (рис. 12). Также в зависимости от рентгенологической стадии нами установлены значимые различия в ИЖМ ( $p=0,033$ ).



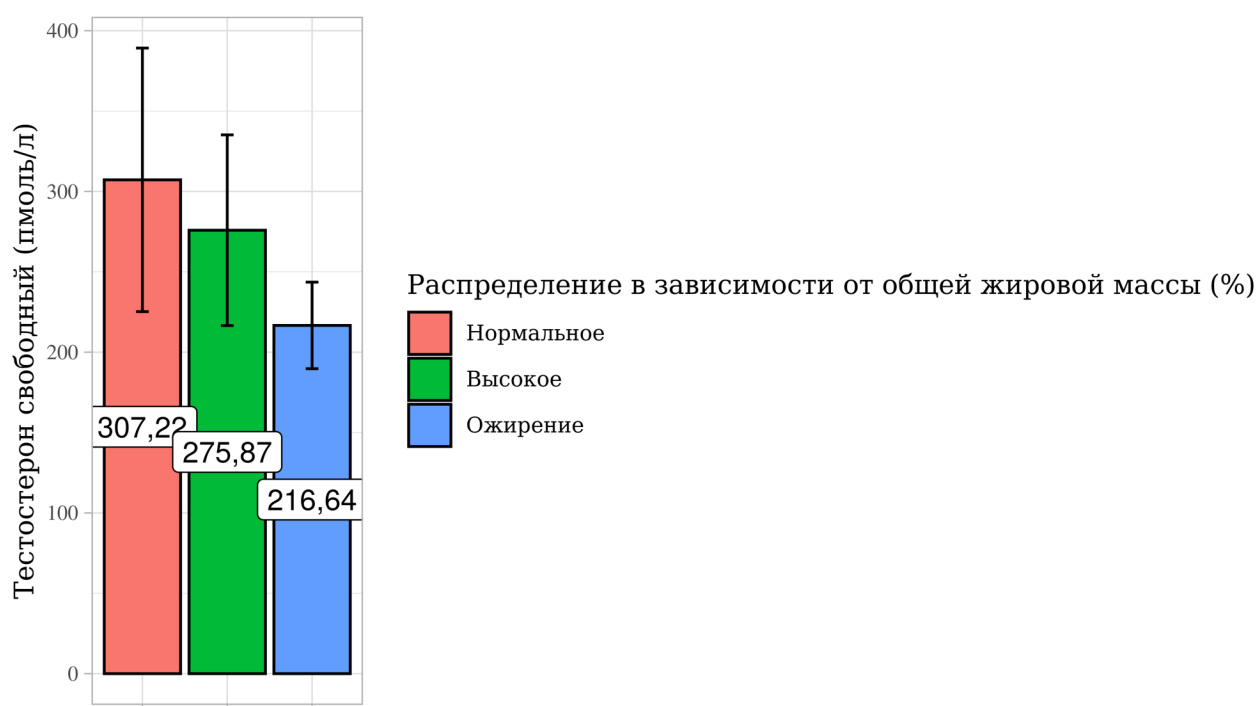
**Рисунок 12 – Общее содержание жировой ткани (%) в зависимости от рентгенологической стадии РА**

Нами не получено достоверных различий показателей состояния жировой массы в зависимости от индекса *HAQ* и ФК.

При проведении оценки состояния жировой массы у больных РА в зависимости от приема ГК не выявлено статистически значимых различий по общему содержанию жировой ткани ( $p=0,209$ ), ИЖМ ( $p=0,194$ ), но процентное содержание

жировой массы у больных, получающих ГК была выше, чем у пациентов без терапии ГК (33,83 [28,61; 37,74] % против 28,7 [24,44; 32,8] %,  $p=0,02$ ), что может объясняться уменьшением снижения костной и мышечной массы у больных на фоне терапии ГК.

Известно, что в общей популяции при увеличении содержания жировой массы отмечается снижение общего и свободного тестостерона, а также увеличение уровня ГСПГ. В группе контроля, как и ожидалось, выявлена положительная значимая корреляционная связь уровня ГСПГ и общей жировой массы (кг) ( $r=0,616$ ,  $p=0,004$ ) и значимая отрицательная корреляционная связь свободного и биодоступного тестостерона с ИМТ ( $r=-0,471$ ,  $p=0,031$  и  $r=-0,552$ ,  $p=0,01$  соответственно) и полной тощей массой ( $r=-0,541$ ,  $p=0,014$  и  $r=-0,499$ ,  $p=0,025$  соответственно); с ИЖМ достоверных ассоциаций лабораторных показателей андрогенного статуса не установлено. При проведении корреляционного анализа лабораторных показателей андрогенного статуса и жировой массы у больных РА выявлены схожие результаты: установлена заметная отрицательная корреляционная связь уровня общего тестостерона с ИМТ ( $r=-0,512$ ,  $p<0,001$ ), общей жировой массой ( $r=-0,522$ ,  $p<0,001$ ), но также была выявлена взаимосвязь общего тестостерона с ИЖМ ( $r=-0,541$ ,  $p<0,001$ ). Как видно на рисунке 13 и по данным, приведенным в таблице 18, с увеличением показателей содержания жировой массы отмечалось снижение свободного и биодоступного тестостерона.



**Рисунок 13 – Анализ уровня свободного тестостерона у больных РА в зависимости от степени содержания общей жировой массы (%)**

**Таблица 18 – Коэффициенты корреляции показателей состояния жировой массы со свободным и биодоступным тестостероном у больных РА**

Показатели состояния жировой массы	Свободный тестостерон, пмоль/л	Биодоступный тестостерон, нмоль/л
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$r=-0,36$ ; $p=0,005^{**}$	$r=-0,312$ ; $p=0,016^*$
Общая жировая масса, %	$r=-0,346$ ; $p=0,011^*$	$r=-0,29$ ; $p=0,035^*$
Общая жировая масса, кг	$r=-0,307$ ; $p=0,026^*$	$r=-0,258$ ; $p=0,062$
ИЖМ, кг/м <sup>2</sup>	$r=-0,357$ ; $p=0,009^{**}$	$r=-0,304$ ; $p=0,027^*$

Примечание: \* – корреляция значима на уровне  $<0,05$ ; \*\* – корреляция значима на уровне  $<0,01$ .

Несмотря на выявленные корреляционные связи между отдельными лабораторными показателями андрогенного статуса и состоянием жировой массы, статистически значимых различий между пациентами с РА и ВАД и без ВАД по ИМТ, общей жировой массе и ИЖМ не получено.

Анализ состояния тощей массы проведен с оценкой следующих показателей: общая тощая масса (кг, %), тощая масса верхних и нижних конечностей, АТМ, ИАТМ.

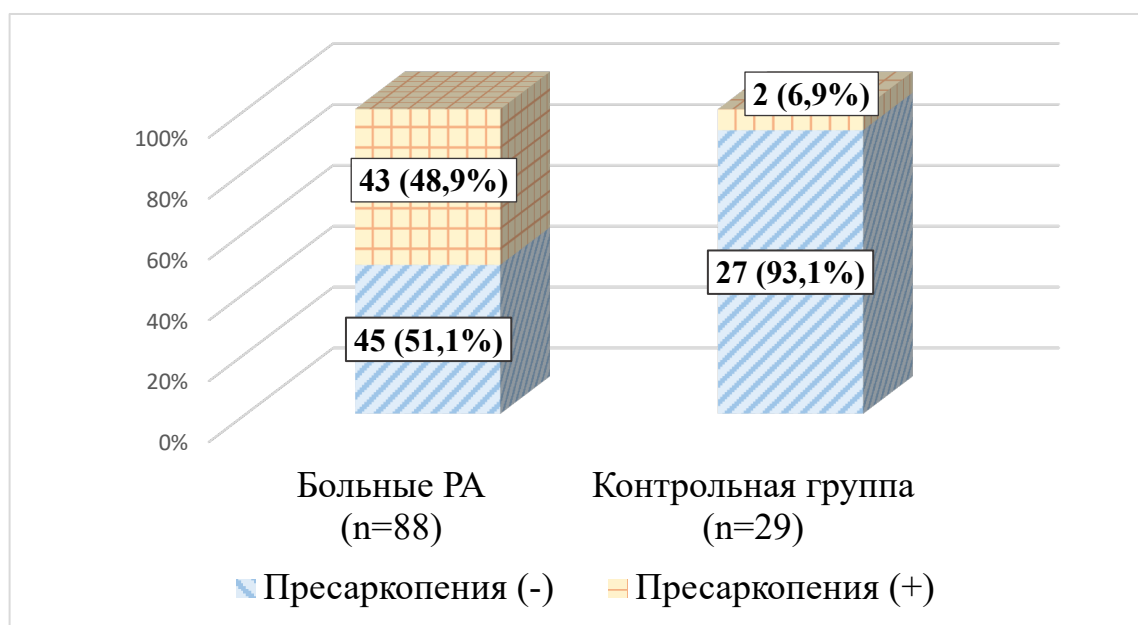
Общая тощая масса у лиц мужского пола, страдающих РА, была статистически значимо меньше, чем у представителей контрольной группы, и составила 48,32 [45,53;54,58] кг против 54,58 [46,81;56,81] кг соответственно ( $p=0,047$ ). Достоверных различий в процентном содержании тощей массы между группами нами не установлено ( $p=0,677$ ). Сравнение АТМ, в т.ч. отдельно тощей массы верхних и нижних конечностей, показало статистически значимые различия между больными РА и здоровыми мужчинами (табл. 19). АТМ свыше 25 кг достоверно чаще выявлялась в группе контроля (48,3% против 23,9%,  $p=0,02$ ), в диапазоне от 20 до 25 кг – практически в одинаковом проценте случаев отмечена в обеих группах (51,7% и 54,5% соответственно), а снижение менее 20 кг определено только в группе пациентов с РА (21,6%).

**Таблица 19 – Показатели тощей массы у больных РА**

Показатели	Больные РА (n=88)	Контрольная группа (n=29)	U-критерий	p
Тощая масса верхних конечностей, кг	<b>6,16</b> [5,32;7,07]	<b>6,83</b> [6,14; 8,23]	<b>1700,5</b>	<b>0,007**</b>
Тощая масса нижних конечностей, кг	<b>16,37</b> [15,05;18,31]	<b>17,35</b> [16,3; 19,64]	<b>1655,5</b>	<b>0,017*</b>
Аппендикулярная тощая масса, кг	<b>22,42</b> [20,68;24,88]	<b>23,99</b> [22,36; 27,27]	<b>1742,5</b>	<b>0,003**</b>
Общая тощая масса, кг	<b>48,32</b> [45,43; 54,54]	<b>54,58</b> [46,69; 57,16]	<b>1590,0</b>	<b>0,047*</b>
Общая тощая масса, %	64,95 [61,3; 71,38]	64,73 [59,54; 69,1]	1210,0	0,677

*Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ), \*\* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,01$ )*

Низкая тощая масса/пресаркопении (по ИАТМ) достоверно чаще выявлялась в группе пациентов с РА (48,9% против 6,9%,  $p<0,001$ ) (рис. 14). Шансы наличия низкой тощей массы /пресаркопении в контрольной группе были в 14,79 раза ниже по сравнению с группой больных РА, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,068; 95% ДИ: 0,015 – 0,302).



**Рисунок 14 – Частота низкой тощей массы/пресаркопении в группе больных РА и контрольной группе**

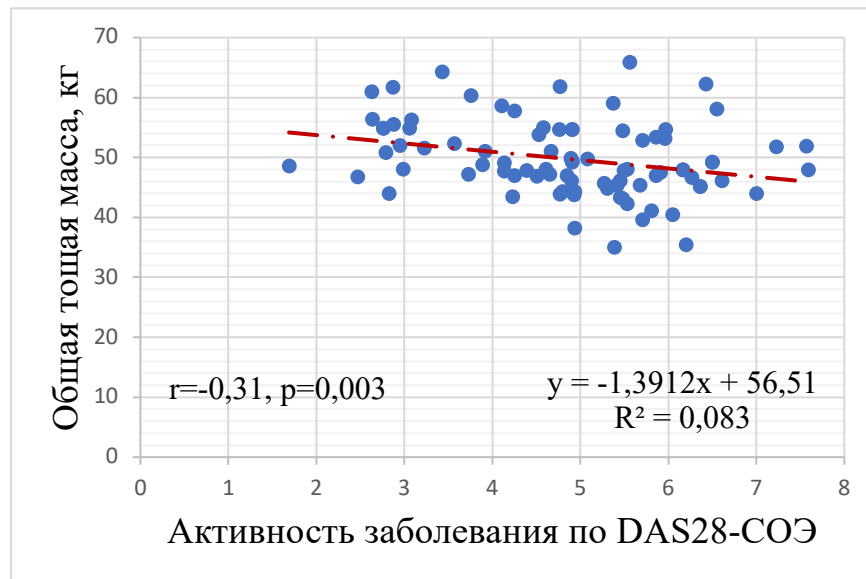
Выявленные изменения в показателях тощей массы в группе больных РА по сравнению с группой контроля позволяют предполагать, что данные показатели в той или иной степени зависят от наличия РА и его клинико-лабораторных особенностей течения.

Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий показателей тощей массы в зависимости от длительности РА, позитивность по РФ и АЦЦП, клинической стадии, наличия эрозий и рентгенологической стадией. Также прием ГК не оказывал статистически значимого влияния на показатели состояния тощей массы. И хотя шансы наличия низкой тощей массы/пресаркопении в группе пациентов с РА, принимающих ГК, были выше в 1,45 раза по сравнению с группой пациентов без приема ГК, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,63 – 3,37).

Были получены достоверные различия показателей тощей массы в зависимости от активности заболевания. Так, пациенты с более высоким индексом активности заболевания (умеренным/высоким) по *DAS28-COЭ* имели статистически значимо более низкую общую тощую массу (47,95 [45,33; 52,62] кг), чем пациенты с ремиссией или низкой активностью (54,92 [50,84; 56,22] кг) ( $p=0,007$ ) (рис. 15).



Также нами была выявлена отрицательная корреляционная связь тощей массы (кг) и АТМ с уровнем СРБ ( $r=-0,254$ ,  $p=0,018$  и  $r=-0,232$ ,  $p=0,031$  соответственно).



**Рисунок 15 – Корреляция общей тощей массы (кг) и активности заболевания по DAS28-СОЭ**

Тощая масса верхних конечностей у пациентов с РА составила 6,16 [5,32;7,07] кг и имела отрицательную корреляционную связь с числом припухших ( $r=-0,218$ ,  $p=0,041$ ) и болезненных ( $r=-0,222$ ,  $p=0,037$ ) суставов, активностью заболевания по DAS28-СОЭ ( $r=-0,214$ ,  $p=0,045$ ), функциональными нарушениями по *HAQ* ( $r=-0,295$ ,  $p=0,005$ ), уровнем СРБ ( $r=-0,22$ ,  $p=0,04$ ) и положительную умеренную корреляционную связь со шкалами ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием ( $r=0,485$ ,  $p=0,005$ ) и эмоциональным состоянием ( $r=0,388$ ,  $p=0,028$ ) по опроснику *SF-36*. Тощая масса нижних конечностей также имела отрицательную корреляцию слабой силы с активностью заболевания ( $r=-0,226$ ,  $p=0,034$ ) и умеренную положительную корреляцию с теми же шкалами ролевого функционирования по опроснику *SF-36*, что и тощая масса верхних конечностей ( $r=0,447$ ,  $p=0,01$  и  $r=0,372$ ,  $p=0,036$  соответственно). Полученные данные, подчеркивают особую роль в поддержании тощей массы верхних (в большей степени) и нижних конечностей большей функциональной активности пациента и необходимости достижения ремиссии/низкой активности заболевания.

На основании полученной корреляционной связи умеренной силы между значением ИАТМ и психологическим компонентом здоровья по опроснику *SF-36* ( $r=0,408$ ,  $p=0,02$ ), можно судить о существенном влиянии низкой тощей массы/пресаркопии на психологический комфорт пациента.

Необходимо отметить и важную роль андрогенного статуса в поддержании тощей массы среди пациентов с РА. Анализ корреляционной взаимосвязи АТМ позволил установить положительную корреляционную связь с рядом лабораторных характеристик андрогенного статуса: уровнем общего ( $r=0,288$ ,  $p=0,037$ ), свободного ( $r=0,338$ ,  $p=0,013$ ) и биодоступного ( $r=0,314$ ,  $p=0,022$ ) тестостерона.

Как видно из данных, представленных в таблице 20, пациенты с РА в зависимости от наличия или отсутствия ВАД имели статистически значимые различия по состоянию тощей массы верхних и нижних конечностей, суммарной АТМ и ИАТМ. Шансы наличия низкой тощей массы/пресаркопии среди больных РА и с наличием ВАД были в 4,91 раза выше по сравнению с больными без ВАД (62,1% против 37,9%,  $p=0,012$ ), различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,49 – 16,14).

**Таблица 20 – Показатели тощей массы у больных РА в зависимости от наличия/отсутствия ВАД**

Показатели	Наличие ВАД	Отсутствие ВАД	U-критерий	p
Тощая масса верхних конечностей, кг	<b>5,6</b> [4,99; 6,06]	<b>6,4</b> [5,56; 6,93]	<b>228,5</b>	<b>0,033*</b>
Тощая масса нижних конечностей, кг	<b>15,2</b> [13,7; 16,89]	<b>16,63</b> [15,52; 18,28]	<b>213,5</b>	<b>0,016*</b>
Аппендикулярная тощая масса, кг	<b>20,74</b> [19,35; 22,29]	<b>23,01</b> [21,21; 24,78]	<b>197,5</b>	<b>0,007**</b>
Общая тощая масса, кг	46,78 [44,62; 48,81]	48,05 [45,72; 51,95]	268,5	0,155
ИАТМ, кг/м <sup>2</sup>	<b>6,9</b> [6,35; 7,31]	<b>7,4</b> [6,86; 7,72]	<b>229,5</b>	<b>0,034*</b>

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ), \*\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,01$ )

Таким образом, проведенный анализ композиционного состава тела показал, что у больных РА статистически значимо чаще выявлялся нормальный ИМТ, чем у мужчин группы контроля (44,8% против 23,3%,  $p=0,05$ ), однако достоверных различий по общему содержанию жировой массы (кг и %) между группами не получено ( $p=0,162$  и  $p=0,74$  соответственно), что обусловлено более низким уровнем тощей массы и более высокой распространенностью низкой тощей массы/пресаркопении у пациентов основной группы ( $p=0,047$  и  $p<0,001$  соответственно). Тощая масса верхних и нижних конечностей имела обратную корреляционную связь с активностью заболевания. АТМ у больных РА с ВАД была статистически значимо меньше, чем при отсутствии ВАД ( $p=0,007$ ), а частота низкой тощей массы/пресаркопении встречалась в достоверно более высоком проценте случаев ( $p=0,012$ ). Также со снижением тощей массы ассоциировались более высокий индекс по *HAQ* и снижение качества жизни по опроснику *SF-36*.

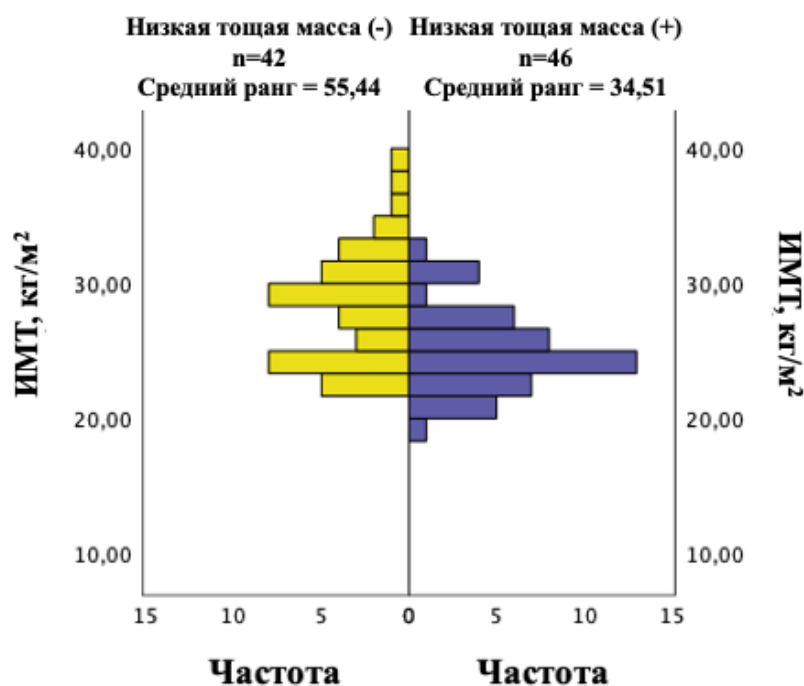
### **3.3.3. Сопоставление показателей композиционного состава тела у пациентов основной группы**

При сопоставлении показателей состояния костной, тощей и жировой тканей у больных РА мужского пола были определены фенотипы композиционного состава тела, представленные в таблице 21. В 25% случаев было выявлено изменение всех трех компонентов композиционного состава тела, соответствующие фенотипу остеосаркопенического ожирения, характеризующегося снижением МПКТ по Т-критерию  $\leq -1,0 SD$ , ИАТМ  $\leq 7,0$  кг/м<sup>2</sup> и повышением общей жировой массы (%)  $\geq 28,8\%$ . В меньшем проценте случаев выявлено остеопеническое ожирение (21,6%) и остеопеническая саркопения (14,8%). Нормальный фенотип установлен только у 6 (6,8%) пациентов с РА.

**Таблица 21 – Фенотипы композиционного состава тела больных РА (n=88)**

Фенотипы композиционного состава тела	n (%)
Нормальный фенотип	6 (6,8%)
Ожирение	9 (10,2%)
Остеопения/остеопороз	8 (9,1%)
Остеопеническое ожирение	19 (21,6%)
Низкая тощая масса/пресаркопения	5 (5,7%)
Остеопеническая саркопения	13 (14,8%)
Саркопеническое ожирение (СО)	6 (6,8)
Остеосаркопеническое ожирение	22 (25%)

При сравнении ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) в зависимости от наличия/отсутствия низкой тощей массы/пресаркопении у больных РА нами установлено, что пациенты с нормальной тощей массой имеют статистически значимо более высокий ИМТ ( $28,54 [24,71; 30,94] \text{ кг}/\text{м}^2$ ), чем лица с низкой тощей массой/пресаркопенией ( $24,62 [22,84; 26,7] \text{ кг}/\text{м}^2$ ) ( $p < 0,001$ ) (рис. 16).



**Рисунок 16 – Распределение ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) в зависимости от ИАТМ у больных РА мужского пола (U-критерий Манна-Уитни)**

Приводим клиническое наблюдение одного из возможных фенотипов композиционного состава тела у больных РА.

## **Клиническое наблюдение №2.**

*Пациент Б., 51 год, инвалид III группы (с 2011 г.), не работает.*

*В возрасте 25 лет после перенесенного ОРЗ появилась боль во 2-м ПФС левой кисти. В течение последующего месяца присоединилась боль в лучезапястных, локтевых и плечевых суставах, утренняя скованность до 1,5 часов с момента пробуждения. В анализах крови при обследовании в поликлинике по месту жительства выявлены повышение СОЭ, положительный СРБ (++++) и положительный ревматоидный фактор (латекс-тест), установлен диагноз РА; проведено 2 курса физиотерапевтического лечения, пероральный прием полькортолона 4 мг/сутки и в/м инъекции кризанола 100 мг 1 раз в 5 дней в течение 3-х месяцев с положительным эффектом. После третьего в/м введения увеличенной дозы кризанола (200 мг 1 раз в 5 дней) развился стоматит, в анализе крови – анемия, лейкопения, в связи с чем дальнейшая терапия препаратами золота прекращена. В качестве базисной противовоспалительной терапии назначен хлорохин 250 мг/сутки с достижением длительной клинико-лабораторной ремиссии.*

*В 2003 г. на фоне психоэмоционального стресса отметил вновь появление болевого синдрома в суставах кистей, утреннюю скованность; к терапии хлорохином добавлен индометацин по 50 мг 3 раза/сутки с положительным эффектом. В декабре 2005 г. самостоятельно прекратил прием хлорохина, на фоне чего в феврале 2006 г. – артрит суставов кистей и стоп, лучезапястных, локтевых, коленных и голеностопных суставов, в анализах крови значимое повышение СОЭ и СРБ. Проводимое лечение в течение нескольких последующих лет: метилпреднизолон 8 мг/сутки, кальций-Д3 никомед по 2 табл./сутки, диклофенак 100 мг/сутки, периодически внутрисуставные инъекции триамцинолона; базисная терапия не назначалась.*

*В октябре 2012 г. в связи с ухудшением самочувствия, значительным ограничением объема движений в суставах пациент обратился на консультацию в МГРЦ при ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. При обследовании – высокая активность заболевания, внесуставные проявления (ревматоидные узелки). Назначена базисная терапия лефлуномидом 20 мг/сутки, мелоксикамом 7,5 мг/сутки, доза метилпреднизолона постепенно снижена до 4 мг/сутки, препараты кальция и витамина D в прежней дозе с положительным эффектом.*

*Очередное ухудшение самочувствия в январе 2014 г., предъявлял жалобы на боль в суставах кистей и стоп, невозможность сжать кисть в кулак, боль при жевании в левом височно-нижнечелюстном суставе, утреннюю скованность в течение 30 минут, подкожные образования в области локтевых суставов и суставов кистей. Курит в течение 35 лет по 10 сигарет в сутки (ИК 17,5 пачка/лет). При осмотре состояние удовлетворительное. Ходит с тростью. Скорость ходьбы снижена. Рост 175 см, вес 67 кг; ИМТ 21,2 кг/м<sup>2</sup> (норма). Объем талии 81 см. Объем бедер 85 см. Кожный покров физиологической окраски, нормальной*

влажности. Периферических отеков нет. Ульнарная девиация пальцев кисти, болезненность при пальпации ПФС, здесь же определяются ревматоидные узелки. Деформация проксимальных межфаланговых суставов 2-5 пальцев обеих кистей за счет экссудативно-пролиферативных изменений, боль при их пальпации и движении. Гипотрофия интеркостальных мышц. Кисти в кулак сжимает на  $80^{\circ}$ , сила сжатия снижена. Деформация обоих лучезапястных суставов за счет экссудативно-пролиферативных изменений, боль при пальпации, объем движения ограничен в них. Гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей. Сгибательная контрактура обоих локтевых суставов. В области локтевых суставов определяются ревматоидные узелки. Боль при пальпации плечевых суставов; сгибание и отведение в них в пределах  $90-100^{\circ}$ . Боль при пальпации левого височно-нижнечелюстного сустава. Деформация правого коленного сустава за счет экссудативных изменений (положительный симптом баллотирования надколенника), боль в нем при максимальном сгибании. Боль при пальпации голеностопных суставов. Симптом поперечного сжатия кистей положительный с обеих сторон. ЧПС – 8 (из 28). ЧБС – 17 (из 28). Оценка состояния здоровья пациентом (по ВАШ) – 43 мм. По системам органов – без особенностей.

В анализах крови от 22.01.2014 г.: гемоглобин – 136 г/л, СОЭ – 30 мм/час, общий белок – 66,8 г/л, альбумин – 36,7 г/л, креатинин – 71 мкмоль/л, СРБ – 19,2 мг/л, ЩФ – 66 Ед/л, кальций общий – 2,4 ммоль/л, кальций ионизированный – 1,11 ммоль/л, фосфор неорганический – 1,32 ммоль/л. РФ – 158,4 МЕ/мл, АЦЦП >200 Ед/л. Общий анализ мочи без особенностей.

Показатели костного метаболизма: остеокальцин – 19 нг/мл (норма 14-46 нг/мл), b-СТх – 0,476 нг/мл (норма < 0,704 нг/мл). Концентрация витамина D в сыворотке крови – 24 нг/мл (норма > 30 нг/мл). Уровень ПТГ – 4,8 пмоль/л (норма 1,6-6,9 пмоль/л).

Андрогенный статус: общий тестостерон – 17,2 нмоль/л (норма 5,41-19,34 нмоль/л), ГСПГ – 59,1 нмоль/л (норма 15-85 нмоль/л), тестостерон свободный расчетный – 227 пмоль/л (норма > 225 пмоль/л), тестостерон биодоступный расчетный – 5,19 нмоль/л (30,1%).

Активность заболевания по DAS28-СОЭ и по DAS28-СРБ – 6,08 и 5,74 соответственно.

Индекс HAQ – 1,875.

Опросник по симптомам старения у мужчин (AMS): суммарный балл составил 31 (слабо выраженный андрогенный дефицит), психологические симптомы – 10 баллов, соматические симптомы – 16 баллов, сексуальные симптомы – 5 баллов. Максимальный компонент суммарного балла обусловлен соматическими симптомами, ассоциированными с РА.

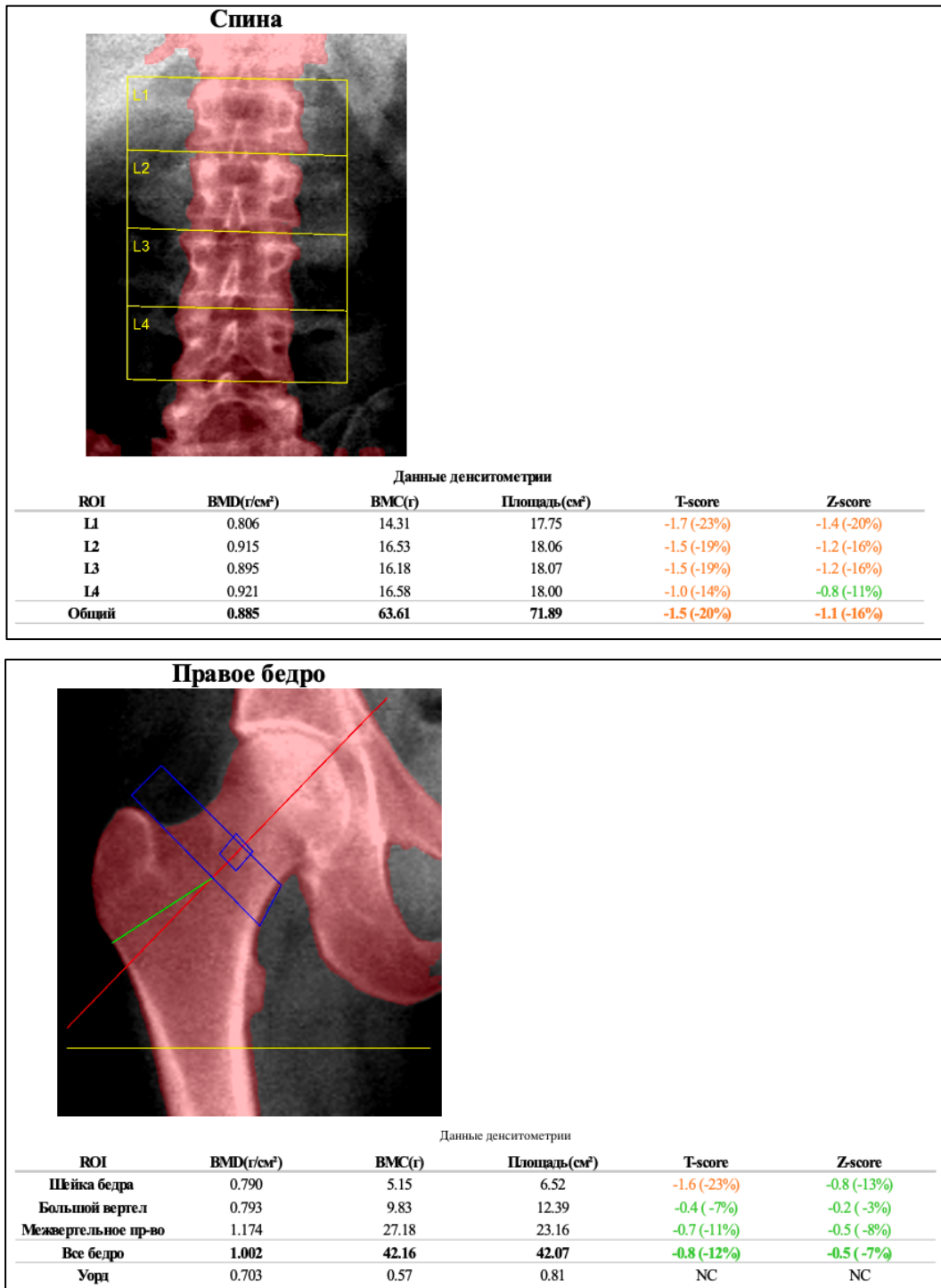
На рентгенограмме кистей от января 2014 г. (фото 3): локальный остеопороз, подвывихи основных фаланг всех пальцев; множественные кисты в головках пястных костей, эрозии; кисты в костях запястья; выраженный субхондральный склероз всех суставов кистей и лучезапястных суставов; изменены кости запястья, уплотнены, деформированы, резко сужены

суставные щели лучезапястных суставов. На рентгенограмме дистальных отделов стоп от января 2014 г.: околосуставной остеопороз, вывихи основных фаланг II-IV пальцев левой стопы; множественные кисты и эрозии в головках плюсневых костей; *hallux valgus* левой стопы.



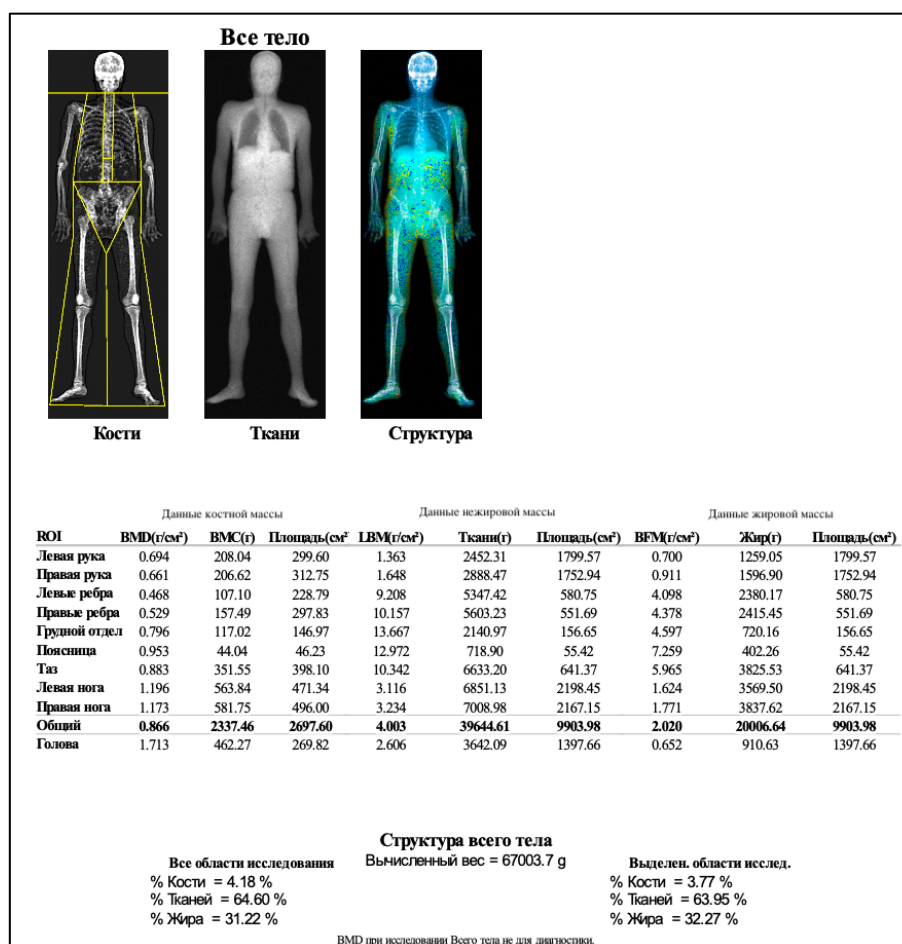
**Фото 3 – Рентгенография суставов кистей в прямой проекции пациента Б.: локальный остеопороз, подвывихи основных фаланг всех пальцев, множественные кисты, эрозии; резко сужены суставные щели лучезапястных суставов**

Проведена DXA с оценкой МПКТ и композиционного состава тела по программе «Whole body» (рис. 17, 18): МПКТ поясничного отдела позвоночника –  $0,885 \text{ г/см}^2$  (Т-критерий  $-1,5 \text{ SD}$ ), МПКТ шейки правой бедренной кости –  $0,790 \text{ г/см}^2$  (Т-критерий  $-1,6 \text{ SD}$ ), МПКТ правого бедра –  $1,002 \text{ г/см}^2$  (Т-критерий  $-0,8 \text{ SD}$ ); тощая масса верхних конечностей – 5,34 кг, тощая масса нижних конечностей – 13,86 кг, АТМ – 19,2 кг, ИАТМ –  $5,29 \text{ кг/м}^2$ ; % жировой массы – 32,27%, ИЖМ –  $6,53 \text{ кг/м}^2$ , соотношение жировой массы туловища/жировая масса конечностей – 0,95. Полученные данные позволяют верифицировать у пациента наличие остеопении с максимальной потерей МПКТ в шейке правой бедренной кости, а снижение ИТМ менее  $7,00 \text{ кг/м}^2$  в отсутствии данных оценки мышечной силы и мышечной функции позволяет судить о наличии снижения мышечной массы (низкой тощей массы/пресаркопении).



**Рисунок 17 – Данные DXA поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела правого бедра пациента Б.**





**Рисунок 18 – Данные DXA по программе «Whole body» пациента Б.**

Проведен расчет риска остеопоротических переломов с помощью калькулятора FRAX и учетом МПКТ шейки бедра по T-критерию: 10-летний риск основных остеопоротических переломов составил 12,0%, 10-летний абсолютный риск переломов проксимального отдела бедра – 3,6%. Учитывая риск остеопоротических переломов проксимального отдела бедра более 3%, пациент имеет высокий риск.

Клинический диагноз: «Ревматоидный артрит, полиартрит, серопозитивный, поздняя стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия IV), с внесуставными проявлениями (ревматоидные узелки), активность 3 (DAS28-COЭ – 6,08), АЦЦП (+). ФК 3. Остеосаркопения: остеопения с преимущественной потерей минеральной плотности костной ткани в шейке правой бедренной кости (T-критерий -1,6 SD), пресаркопения (снижение АТМ). 10-летний риск основных остеопоротических переломов составил 12,0%, 10-летний абсолютный риск переломов проксимального отдела бедра – 3,6%. Недостаточность витамина Д».

Проведена коррекция лечения: к терапии лефлуномидом 20 мг/сутки в качестве базисной терапии добавлен метотрексат в дозе 10 мг/неделю в виде подкожных инъекций, фолиевая кислота 5 мг/неделю, алендроновая кислота 70 мг/неделю, холекальциферол 7000 Ед/сутки в

*течение 4-х недель, доза мелоксикама увеличена до 15 мг/сутки, постепенное снижение дозы метилпреднизолона; в остальном терапия прежняя – кальций-Д3 никомед по 1 табл. 2 раза в день; рекомендована консультация кинезиотерапевта для разработки индивидуальной программы реабилитации, направленной на увеличение мышечной массы и профилактику падений.*

Таким образом, на данном клиническом примере продемонстрирован один из возможных фенотипов композиционного состава тела при РА у лиц мужского пола. Показано, что низкая тощая масса/пресаркопения ассоциируется с высокой активностью РА, приемом ГК, большим значением индекса *HAQ*, что особенно важно учитывать у пациентов с потерей МПКТ. Важным аспектом диагностики саркопении у больных РА является тот факт, что проведение теста для оценки мышечной силы с помощью динамометра представляется сложной задачей с учетом наличия артрита и/или деформации суставов кистей.

### **3.4. Показатели костного ремоделирования и факторы риска остеопороза и переломов у больных ревматоидным артритом мужского пола**

#### **3.4.1. Оценка лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена и костного ремоделирования**

Результаты оценки фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма, а также ПТГ, витамина D, маркеров костной резорбции (*b-CTx*) и костеобразования (остеокальцин, ЩФ) мужчин с РА и лиц группы контроля приведены в таблице 22. У больных РА выявлены статистически значимо более низкие уровни ионизированного кальция ( $p=0,044$ ), неорганического фосфора ( $p=0,049$ ) и остеокальцина ( $p=0,022$ ), а уровни ЩФ и *b-CTx* были статистически значимо выше, чем в контрольной группе ( $p=0,016$  и  $p=0,029$  соответственно).

**Таблица 22 – Показатели фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма больных РА и мужчин контрольной группы**

Лабораторные показатели	Пациенты с РА	Контрольная группа	U-критерий	p
Кальций общий, ммоль/л	2,32 [2,2; 2,41]	2,33 [2,16; 2,38]	1208,5	0,706
Кальций ионизированный, ммоль/л	<b>1,12 [1,08; 1,16]</b>	<b>1,16 [1,11; 1,18]</b>	<b>1359,5</b>	<b>0,044*</b>
Фосфор неорганический, ммоль/л	<b>1 [0,93; 1,09]</b>	<b>1,04 [0,99; 1,16]</b>	<b>1476,5</b>	<b>0,049*</b>
ПТГ, пмоль/л	5,94 [4,3; 7,86]	6,0 [5,25; 6,85]	449,0	0,826
Витамин D, нг/мл	<b>25,1 [17; 33,75]</b>	<b>30,1 [22,9; 36,55]</b>	<b>1546,5</b>	<b>0,041*</b>
Щелочная фосфатаза, Ед/мл	<b>83,5 [60,25; 102,75]</b>	<b>62 [49; 86]</b>	<b>898,5</b>	<b>0,015*</b>
b-СТх, нг/мл	<b>0,348 [0,232; 0,432]</b>	<b>0,279 [0,233; 0,313]</b>	<b>419,5</b>	<b>0,029*</b>
Остеокальцин, нг/мл	<b>18,9 [14,25; 25,85]</b>	<b>24,8 [18,9; 29,27]</b>	<b>501,0</b>	<b>0,022*</b>

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

И хотя между лабораторными показателями лиц основной и контрольной групп были получены статистически значимы различия по некоторым показателям, стоит подчеркнуть, что в подавляющем большинстве случаев даже среди пациентов с РА не выявлено отклонений от референсных значений. Так, снижение уровня общего кальция ниже нижней границы нормы было выявлено у 7 (7,4%) из 94 пациента основной группы, ионизированного кальция – у 8 (8,7%) из 92, а неорганического фосфора – у 4 (4,3%) из 94. В группе контроля отклонений показателей фосфорно-кальциевого обмена не зафиксировано.

Уровень ПТГ у лиц основной и контрольной групп составил 5,94 [4,3; 7,86] пмоль/л и 6,0 [5,25; 6,85] пмоль/л соответственно и не имел достоверных различий; частота гиперпаратиреоза в сравниваемых группах также не имела статистических различий (39,2% против 23,5%,  $p=0,102$ ).

Представляется интересным, что у пациентов с РА сывороточная концентрация витамина D была статистически значимо ниже, чем здоровых мужчин ( $p=0,041$ ): его снижение до степени дефицита/тяжелого дефицита (менее 20 нг/мл) у больных РА отмечено в 34,1% случаев против 6,9% в группе мужчин без РА ( $p=0,006$ ), а

частота снижения уровня витамина D до степени недостаточности достоверно не различалась между группами (30,6% против 41,4%).

На основании оценки лабораторных показателей костного метаболизма у пациентов с РА выявлено усиление процессов костной резорбции и замедление костеобразования в сравнительном аспекте с мужчинами контрольной группы: уровень ЩФ и *b-CTx* в основной группе составили 83,5 [60,25; 102,75] Ед/л и 0,348 [0,232; 0,432] нг/мл соответственно и были статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p=0,015$  и  $p=0,029$ ), а уровень остеокальцина был достоверно ниже ( $p=0,022$ ). Уровень *b-CTx* свыше референсных значений зафиксирован только у 3 (5,9%) из 51 больных РА, а ЩФ – у 4 (4,3%) из 94. Важно подчеркнуть, что среди пациентов основной группы в 27,5% случаев отмечено снижение уровня остеокальцина ниже нижней границы нормы (в группе контроля данных отклонений не выявлено). Пациентов, имеющих одновременно повышение *b-CTx* выше нормы и снижение остеокальцина ниже нормы, в основной группе выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа между отдельными показателями фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма в основной группе определены следующие взаимосвязи: более высокий уровень ионизированного кальция ассоциировался с более высоким содержанием витамина D ( $r=0,235$ ,  $p=0,001$ ), а более высокие значения маркера костной резорбции *b-CTx* и неорганического фосфора положительно коррелировали с более высоким уровнем остеокальцина ( $r=0,317$ ,  $p=0,023$  и  $r=0,318$ ,  $p=0,023$  соответственно).

Интересно, что в контрольной группе выявленные схожие корреляции имели более высокую силу связи между ними: уровень ионизированного кальция имел умеренную положительную корреляционную связь с витамином D ( $r=0,435$ ,  $p=0,038$ ), а *b-CTx* – сильную взаимосвязь с остеокальцином ( $r=0,787$ ,  $p<0,001$ ), что, вероятнее всего, отражает большую сбалансированность (уравновешенность) процессов костного ремоделирования. Также в группе контроля был выявлен ряд ожидаемых корреляций, имеющих сильную силу взаимосвязи: уровень ЩФ с уровнем ПТГ ( $r=0,756$ ,  $p<0,001$ ) и витамина D ( $r=-0,487$ ,  $p=0,012$ ); уровня

ионизированного кальция также с ПТГ ( $r=-0,576$ ,  $p=0,025$ ), остеокальцином ( $r=-0,658$ ,  $p=0,038$ ).

Выявлены значительные положительные корреляционные связи уровня общего кальция с общим тестостероном ( $r=0,677$ ,  $p=0,001$ ) и уровня витамина D с общим ( $r=0,633$ ,  $p=0,003$ ), свободным ( $r=0,545$ ,  $p=0,013$ ) и биодоступным ( $r=-0,524$ ,  $p=0,018$ ) тестостероном в контрольной группе, что не было показано для больных РА.

При сопоставлении лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма с клинико-лабораторными характеристиками РА выявлено несколько статистически значимых корреляций и различий.

Уровень ионизированного кальция и уровень витамина D были статистически значимо ниже у пациентов с поздней клинической стадией РА, чем с развернутой: 1,08 [1,05; 1,14] ммоль/л против 1,13 [1,08; 1,17] ммоль/л ( $p=0,028$ ) и 19,9 [13,51; 25,8] нг/мл против 26,75 [19,7; 33,9] нг/мл ( $p=0,037$ ) соответственно. Учитывая, что пациенты с развернутой и поздней стадиями достоверно не различались по возрасту ( $p=0,832$ ) и активности заболевания по *DAS28-COЭ* ( $p=0,789$ ), что могло бы оказать влияние на сывороточные уровень ионизированного кальция и витамина D, нами проведена оценка влияния функциональных нарушений, как фактора снижающего длительность пребывания на солнце. При проведении корреляционного анализа продемонстрирована отрицательная связи функциональных нарушений по *HAQ* с ионизированным кальцием ( $r=-0,337$ ,  $p=0,001$ ) и витамином D ( $r=-0,286$ ,  $p=0,008$ ). Также необходимо отметить, что 86,7% пациентов с поздней стадией указали на значимое снижение пребывания на солнце (до нескольких часов в неделю) из-за функциональных ограничений против 60,5% пациентов с развернутой стадией.

Также отмечена ассоциация более низких уровней ионизированного кальция и неорганического фосфора с большей продолжительностью РА ( $r=-0,21$ ,  $p=0,044$  и  $r=-0,228$ ,  $p=0,027$ ); выявлена слабая отрицательная связь повышения уровня СРБ и концентрации общего и ионизированного кальция ( $r=-0,248$ ,  $p=0,017$  и  $r=-0,283$ ,  $p=0,006$ ). Однако взаимосвязи показателей фосфорно-кальциевого обмена с

активностью заболевания ни по *DAS28-СРБ* ни по *DAS28-СОЭ* не выявлено. С другой стороны, у больных РА с более высокой активностью процесса по *DAS28-СОЭ* и по *DAS28-СРБ* отмечено снижение концентрации витамина D ( $r=-0,342$ ,  $p=0,001$  и  $r=-0,338$ ,  $p=0,002$  соответственно). В результате сопоставления уровня витамина D в зависимости от степени активности РА, были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,019$ ): так у пациентов с умеренной и высокой активностью РА по *DAS28-СОЭ* уровень витамина D составил соответственно 30,9 [20,52; 38,38] нг/мл и 20,15 [14,3; 28,76] нг/мл. Частота недостаточности и дефицита витамина D в подгруппе пациентов с высокой активностью составила 30% и 46,5% соответственно.

Уровень витамина D также был статистически значимо ниже у пациентов с эрозивным течением РА ( $p=0,031$ ) и более поздней рентгенологической стадией ( $p=0,05$ ). Полученные корреляции еще раз подтверждают роль активности заболевания и рентгенологической стадии на функциональные ограничения и длительность пребывания на солнце как одного из факторов поддержания концентрации витамина D.

Интересно, что различий в показателях фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у пациентов в зависимости от приема ГК выявлено не было, но определена отрицательная корреляционная связь умеренной силы между концентрацией витамина D и дозой ГК ( $r=-0,434$ ,  $p=0,008$ ), а продолжительность терапии ГК коррелировала с уменьшением концентрации *b-CTx* ( $r=-0,459$ ,  $p=0,048$ ) и остеокальцина ( $r=-0,651$ ,  $p=0,003$ ). На основании полученных корреляций показано, что ГК в большей степени угнетают процессы костеобразования, тем самым уменьшая МПКТ (ранее были продемонстрированы различия в МПКТ и T-критериях поясничного отдела позвоночника и бедренной кости в зависимости от приема ГК). У пациентов на поздней клинической стадии выявлена тенденция к повышению *b-CTx* ( $p=0,069$ ). При оценке зависимости маркеров костного метаболизма определена тенденция к повышению *b-CTx* ( $p=0,058$ ) и остеокальцина ( $p=0,086$ ) у пациентов с умеренной/высокой активностью заболевания по сравнению с пациентами, достигшими низкой активности или ремиссии.

Таким образом, проведенный анализ лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена не выявил достоверных различий между лицами основной и контрольной групп, но более низкий уровень ионизированного кальция у пациентов с РА ассоциировался с большей продолжительностью заболевания ( $p=0,044$ ), в т.ч. с поздней клинической стадией ( $p=0,028$ ), а также повышением СРБ ( $p=0,006$ ) и снижением концентрации витамина D ( $p=0,001$ ). Уровень витамина D у лиц основной группы был достоверно ниже, чем в группе контроля ( $p=0,041$ ). У 34,1% больных РА снижение витамина D соответствовало дефициту/тяжелому дефициту и также ассоциировалось с более тяжелым течением РА (высокой активностью ( $p=0,001$ ), поздней стадией ( $p=0,037$ ), высоким значением индекса *HAQ* ( $p=0,008$ )) и более высокими дозами ГК ( $p=0,008$ ). Изменения показателей костного метаболизма у больных РА в сравнительном аспекте с группой контроля свидетельствовали о повышении процессов костной резорбции и замедлении костеобразования; достоверное влияние на усиление костной резорбции оказывала доза ГК ( $p=0,048$ ), а также определена тенденция к усилению костной резорбции на основании *b-CTx* на поздней стадии ( $p=0,069$ ) и при высокой активности РА ( $p=0,058$ ).

### **3.4.2. Оценка факторов риска развития остеопороза и переломов и риска переломов с помощью калькулятора *FRAX***

Нами проведен частотный анализ основных факторов риска ОП, переломов и падений у пациентов с РА мужского пола (табл. 23, 24) в сравнительном аспекте с мужчинами контрольной группы. Как видно из таблицы 23, ведущими факторами риска развития ОП и переломов были низкая МПКТ (71,9%), курение на момент оценки (58,3%), снижение СКФ, соответствующая ХБП С2 ст. (53,1%), ВАД (49,2%), прием ГК в течение 3-х месяцев и более (44,8%) и дефицит витамина D (34,2%). Однако при сопоставлении их с факторами риска ОП у мужчин без РА статистически значимые различия выявлены только по частоте наличия ВАД ( $p<0,001$ , ОШ = 0,588, 95% ДИ: 0,468 – 0,74), низкой МПКТ ( $p<0,001$ , ОШ = 0,098,

95% ДИ: 0,036 – 0,266) и дефициту витамина D ( $p=0,04$ , ОШ = 0,143, 95% ДИ: 0,032 – 0,644). Необходимо подчеркнуть, что 39 (90,7%) из 43 пациентов с РА, принимающих ГК, получали профилактику костных потерь препаратами кальция и витамина Д с момента начала терапии ГК. Лиц, принимающих ГК, среди контрольной группы не было.

В структуре причин падений у пациентов с РА преобладали низкая тощая масса/пресаркопении (52,3%), нарушение зрения (52,1%), наличие падений в течение года (36,5%), дефицит витамина D (34,2%) и нарушение сна (30,2%). При сравнении частот выявленных факторы риска падений у больных РА с факторами, выявленными у лиц контрольной группы, достоверные различия были получены по частоте выявления низкой тощей массы/пресаркопении ( $p<0,001$ , ОШ = 0,068, 95% ДИ: 0,015 – 0,302), использованию вспомогательных средств ( $p=0,042$ , ОШ = 0,737, 95% ДИ: 0,66 – 0,822) и дефициту витамина D ( $p=0,04$ ).

**Таблица 23 – Факторы риска развития ОП и переломов у больных РА мужского пола (основная группа) и группы контроля**

Факторы риска	Основная группа, %	Группа контроля, %	p
Возраст старше 65 лет	25	23,3	0,902
Предшествующие низкоэнергетические переломы <sup>1</sup>	13,5	3,3	0,185
Наследственность	27,1	20	0,358
Перелом бедра у родителей <sup>1</sup>	8,3	3,3	0,685
Прием ГК более 3х месяцев <sup>1</sup>	<b>44,8</b>	-	-
Гипогонадизм <sup>1</sup>	<b>49,2</b>	<b>0</b>	<b>&lt;0,001**</b>
Курение в настоящее время <sup>1</sup>	58,3	50	0,58
Дефицит витамина D	<b>34,2</b>	<b>6,9</b>	<b>0,043*</b>
ИМТ <20 кг/м <sup>2</sup> <sup>1</sup>	2,1	0	0,455
Снижение скорости клубочковой фильтрации (ХБП С2-С3а стадии)	57,3	25	0,317
Низкая МПКТ	<b>71,9</b>	<b>20</b>	<b>&lt;0,001**</b>

Примечание: <sup>1</sup> - факторы риска ОП, включенные в калькулятор FRAX. \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ), \*\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,01$ )



**Таблица 24 – Факторы риска падений у больных РА мужского пола (основная группа) и группы контроля**

Факторы риска	Основная группа, %	Контрольная группа, %	p
Низкая тощая масса/пресаркопения (n=88)	<b>48,9</b>	<b>6,9</b>	<b>&lt;0,001**</b>
Нарушение зрения	52,1	53,3	1
Нарушение сна	30,2	20	0,353
Снижение скорости клубочковой фильтрации (ХБП С2-С3а стадии)	57,3	25	0,317
Падения в течение года	36,5	20	0,119
Дефицит витамина D	<b>34,2</b>	<b>6,9</b>	<b>0,043*</b>
Головокружение	25	26,7	0,815
Использование вспомогательных средств	<b>12,5</b>	<b>3,3</b>	<b>0,042*</b>
Прием седативных препаратов	2,1	3,3	0,24

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ), \*\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,01$ )

Проведенный анализ индивидуальной 10-летней вероятности переломов бедра (%) и основных низкотравматических переломов (%) с использованием алгоритма *FRAX* как с учетом, так и без учета МПКТ шейки бедра по Т-критерию выявил статистически значимо более высокую вероятность переломов у больных РА (табл. 25). По результатам алгоритма *FRAX* в основной групп выявлено 27,1% пациентов, имеющих высокий риск основных низкотравматических переломов, и 7,3% пациентов, имеющих высокий риск переломов бедра; в контрольной группе мужчин с высоким риском переломов не выявлено.

**Таблица 25 – 10-летний риск остеопоротических переломов у больных РА (основная группа) и мужчин без РА (контрольная группа)**

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	U- критерий	p
10-летний риск перелома проксимального отдела бедра (без учета МПКТ), %	<b>0,9</b> [0,6; 1,5]	<b>0,4</b> [0,3; 0,5]	<b>298,5</b>	<b>&lt;0,001*</b>
10-летний риск перелома проксимального отдела бедра (с учетом МПКТ), %	<b>1,45</b> [0,63; 3,43]	<b>0,2</b> [0,1; 0,3]	<b>227,0</b>	<b>&lt;0,001*</b>
10-летний риск основных остеопоротических переломов (без учета МПКТ), %	<b>7,6</b> [6,03; 9,2]	<b>4,3</b> [3,98; 4,6]	<b>152,5</b>	<b>&lt;0,001*</b>

10-летний риск основных остеопоротических переломов (с учетом МПКТ), %	<b>8,75</b> [6,8; 12,0]	<b>4,0</b> [3,46; 4,33]	<b>142,0</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Число больных с высоким риском основных остеопоротических переломов по <i>FRAX</i> , абс. (%)	7 (7,3%)	0 (0%)		-
Число больных с высоким риском переломов бедра по <i>FRAX</i> , абс. (%)	26 (27,1%)	0 (0%)		-

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,01$ )

Учитывая, что статистически значимых различий в частоте наличия ряда факторов риска переломов, включенных в алгоритм *FRAX*, таких как низкий ИМТ, предшествующие переломы, переломы бедра у родителей, курение, между группами не выявлено, то более высокая вероятность переломов у мужчин с РА обусловлена основным заболеванием. Включение в алгоритм данным по МПКТ шейки бедра достоверно повышало вероятность переломов любой локализации ( $p < 0,001$ ). Прием ГК также статистически значимо повышал вероятность низкоэнергетических переломов в алгоритме *FRAX* ( $p < 0,001$ ).

Однако необходимо отметить, что дополнительное внесение в калькулятор *FRAX* данных о наличии у больных РА ВАД (гипогонадизма) не влияло на значение рассчитанной 10-летней вероятности низкотравматических переломов. Таким образом, алгоритм *FRAX* не позволяет достоверно рассчитать вероятность переломов с учетом нескольких факторов риска – РА и других вторичных причин ОП.

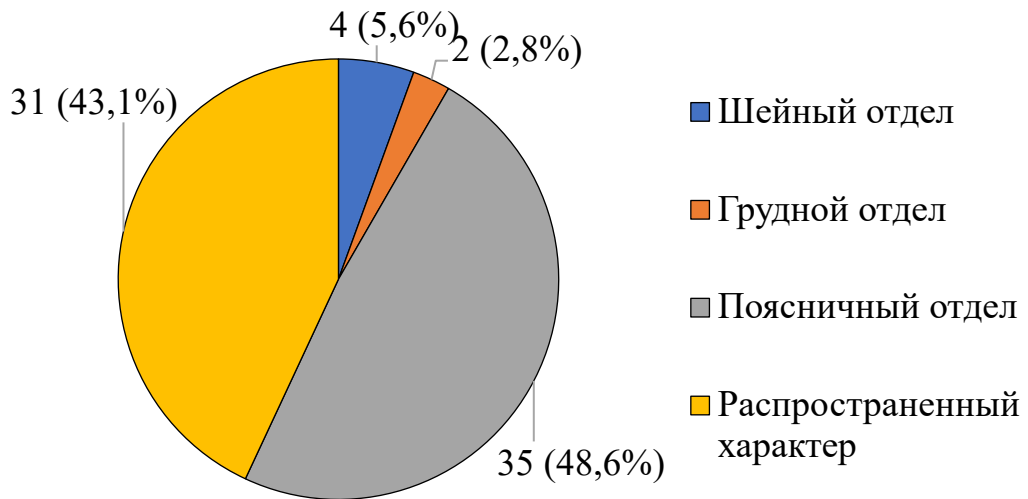
Дополнительный анализ композиционного состава тела у пациентов с высокой 10-летней вероятностью низкотравматических переломов ( $n=27$ ) показал, что в данной когорте пациентов отмечается статистически значимо меньшая тощая масса нижних конечностей ( $p=0,033$ ) и ИАТМ ( $p=0,043$ ), чем у пациентов с низким риском переломов.

### **3.5. Болевой синдром в спине и морфометрические показатели позвоночника при остеопорозе у мужчин с ревматоидным артритом**

Проведенный анализ частоты распространенности БС у лиц основной и контрольной групп показал, что у больных РА статистически значимо чаще присутствовала БС, чем у здоровых мужчин – 72 (75%) и 13 (43,3%) соответственно ( $p = 0,001$ ). Шансы наличия БС в контрольной группе были ниже в 4,15 раза по сравнению с группой пациентов с РА, различия шансов между группами были статистически значимыми (ОШ = 0,241; 95% ДИ: 0,102 – 0,57).

Интенсивность болевого синдрома по ВАШ в группе больных РА составила 41 [34,5; 49] мм против 36 [30; 46] мм в контрольной группе ( $p=0,207$ ). У 61,1% больных РА и у 61,5% мужчин контрольной группы БС имела хроническое интермиттирующее течение ( $p=0,38$ ). Интенсивность БС не зависела от социального статуса ( $p=0,345$ ). Нами не выявлено статистически значимых различий по продолжительности и активности РА, а также рентгенологической стадии между пациентами с болевом синдромом в спине и без него.

Структура болевого синдрома в спине у пациентов основной группы представлена на рисунке 19. Наиболее часто боль была отмечена в поясничном отделе позвоночника (люмбалгия) – у 67 (93,1%) из 72 пациентов, из которых в 30 (41,7%) случаях она сочеталась с болью в других отделах позвоночника (в сочетании с торакалгией – у 21 (29,2%) пациента, с цервикалгией – у 5 (6,9%) пациентов и у 4 (5,6%) пациентов болевой синдром протекал с вовлечением поясничного, грудного и шейного отделов позвоночника). Изолированная цервикалгия имела место у 4 больных, а торакалгия – у 2.



**Рисунок 19 – Структура болевого синдрома в спине у больных РА**

Необходимо отметить, что у всех пациентов с РА и у мужчин контрольной группы БС имела механический характер, а воспалительный ритм болевого синдрома не был отмечен ни у одного из обследованных.

При обследовании у 10 больных РА и БС отмечено усиление грудного кифоза. При пальпации по паравертебральным линиями в проекции дугоотростчатых суставов у 66 (91,7%) пациентов выявлена болезненность на уровне поясничного и/или грудного отделов позвоночника; латентные триггерные точки в различных мышцах спины выявлены у 64 (88,9%) пациентов (табл. 26). Наиболее часто мышечно-связочные нарушения выявлены в области паравертебральных мышц на уровне поясничного и грудного отделов позвоночника, а также в трапециевидной, надостной и малой круглой мышцах, что свидетельствует о вкладе миофасциального синдрома в генез БС.

**Таблица 26 – Частота определения латентных триггерных точек среди больных РА и БС (n=72)**

Локализация латентных триггерных точек	Частота встречаемости
Трапецевидная мышца	49 (68,1%)
Мышца, поднимающая лопатку	20 (27,8%)
Надостная	29 (40,3%)
Подостная	18 (25%)
Малая круглая мышца	22 (30,6%)
Ромбовидная	14 (19,4%)
Паравerteбральные: шейный отдел	13 (18,1%)
грудной отдел	33 (45,8%)
поясничный отдел	63 (87,5%)
Широчайшая мышца спины	9 (12,5%)
Квадратная мышца поясницы	12 (16,7%)

Всем пациентам с РА и БС проведена оценка болевого синдрома по опроснику Мак-Гилла, которая представлена в таблице 27. Наиболее часто для описания боли по сенсорной шкале пациенты использовали слова «тянущая» и/или «ноющая» (в 82,6% случаев), а по аффективной шкале для описания чувства, которое вызывает боль, и оказываемого воздействия на психику – «изматывает» или «утомляет» (70,6%).

**Таблица 27 – Характеристика болевого синдрома по опроснику Мак-Гилла у пациентов с РА (n=72)**

Характеристика	Больные РА и БС (n=72)
Сенсорная шкала – индекса числа выбранных дескрипторов (ИЧДВ) – рангового индекса боли (РИБ)	2,0 [1,0; 3,0] 4,0 [3,0; 7,25]
Аффективная шкала – индекса числа выбранных дескрипторов (ИЧДВ) – рангового индекса боли (РИБ)	1,0 [1,0; 2,0] 2,0 [1,0; 6,0]
Эвалютивная шкала	слабая – 14 (19,4%) умеренная – 48 (66,7%) сильная – 10 (13,9%)

Всем пациентам с РА, которые указали на наличие БС, проведена рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой

проекции с последующим морфометрическим анализом (n=72), данные которого представлены в таблице 28.

**Таблица 28 – Показатели рентгеноморфометрического анализа у пациентов с РА и БС (n=72)**

Позвонок	A, мм	M, мм	P, мм	A/P	M/P
Th <sub>4</sub>	23 [22; 23,5]	23 [22; 24]	25 [24; 26]	0,92 [0,88; 0,95]	0,926 [0,904; 0,943]
Th <sub>5</sub>	23 [22,5; 24]	24 [22,5; 24,5]	26 [25; 26]	0,915 [0,865; 0,94]	0,94 [0,894; 0,96]
Th <sub>6</sub>	24 [22,5; 25]	24,5 [23,5; 25,5]	27 [26; 27,5]	0,906 [0,857; 0,927]	0,926 [0,904; 0,96]
Th <sub>7</sub>	23 [22; 24,5]	24,5 [24; 25,5]	27 [26,5; 28]	0,839 [0,786; 0,904]	0,903 [0,887; 0,929]
Th <sub>8</sub>	24 [22,5; 25,5]	25,5 [24; 27]	28 [27,5; 29]	0,857 [0,815; 0,906]	0,911 [0,887; 0,947]
Th <sub>9</sub>	25,5 [24; 27]	26 [25,5; 27,5]	29 [28; 30]	0,887 [0,821; 0,918]	0,911 [0,871; 0,954]
Th <sub>10</sub>	27 [25,5; 28]	28 [26; 29]	30 [29; 31]	0,897 [0,875; 0,919]	0,929 [0,906; 0,966]
Th <sub>11</sub>	27,5 [27; 28,5]	30 [28; 31]	32 [30,5; 32,5]	0,875 [0,839; 0,908]	0,938 [0,909; 0,967]
Th <sub>12</sub>	30 [28; 31,5]	32 [30; 33]	33,5 [33; 34]	0,906 [0,855; 0,933]	0,943 [0,912; 0,971]
L <sub>1</sub>	32 [31; 34]	33,5 [32; 34]	35 [34; 36,5]	0,915 [0,877; 0,934]	0,944 [0,929; 0,961]
L <sub>2</sub>	34,5 [33; 35]	34,5 [34; 36]	37 [35; 37]	0,932 [0,911; 0,946]	0,944 [0,918; 0,973]
L <sub>3</sub>	35 [34; 37]	35 [34; 36,5]	37 [35,5; 39]	0,958 [0,921; 0,974]	0,958 [0,933; 0,972]
L <sub>4</sub>	36,5 [35; 38]	36 [35; 38]	35 [35; 38]	1,014 [0,971; 1,056]	1,0 [0,972; 1,059]

*Примечание: A – передний размер тела позвонка, M – средний размер тела позвонка, P – задний размер тела позвонка*

Рентгенологические признаки остеопенического синдрома - повышенная рентгенопрозрачность тел позвонков (симптом «рубашки регбиста», симптом «оконной рамы») и деформационные изменения тел позвонков – выявлены у 30 (41,7%) больных РА с БС. У 17 (56,7%) пациентов с РА при анализе снимков по методике учета рентгеноморфометрических данных, предложенной Felsenberg D., определена деформация 1-3 степени: 1 степень – у 6 пациентов, 2 степень – у 5 пациентов, 3 степень – у 6 пациентов, в том числе у 4 пациентов изменения

соответствовали переднему компрессионному перелому (в двух случаях –  $Th_7$ , в одном случае –  $Th_{10}$  и еще в одном –  $L_1$ ). Деформаций тел позвонков 4 степени («краш-переломов») выявлено не было.

Рентгенологические признаки остеопенического синдрома, а также деформации тел позвонков 1-3 степени наиболее часто выявлены в нижнегрудных позвонках (по степени убывания):  $Th_8$  (7 пациентов),  $Th_9$  (6 пациентов),  $Th_7$  (5 пациентов),  $Th_{10}$  (3 пациента) и  $Th_{11}$  (3 пациента).

Дополнительный анализ когорты пациентов с рентгенологическими признаками остеопенического синдрома (n=30) показал, что у 18 (60%) пациентов отмечено снижение роста на 2 и более сантиметров по сравнению с ростом в возрасте 25 лет, в 50% случаев отмечен прием ГК и курение. Пациенты с БС и рентгенологическими признаками остеопении/ОП наиболее часто указывали на наличие чувства усталости в нижнегрудном отделе позвоночника (63,3% против 11,9%), усиливающегося при длительном сидении или стоянии, уменьшающегося после отдыха, а также более часто использование для описания характера боли по опроснику Мак-Гилла терминов «боль-помеха», «тянущая», «утомительная» боль. У больных РА определена тенденция к более низкому ИЧВД по сенсорной шкале – 1,5 [1; 3] против 3 [2; 4] ( $p=0,053$ ) у пациентов с БС без рентгенологических признаков остеопенического синдрома; различий в значениях ИЧВД по аффективной шкале, а также по значениям РИБ по сенсорной и аффективной шкалам не выявлено.

### **Клиническое наблюдение №3.**

*Пациент Д., 63 лет, инвалид II группы, не работает.*

*Начиная с возраста 25 лет периодически (2-4 раза в год) беспокоит боль в нижней части спины с иррадиацией в правую ягодичную область и правую ногу, возникающая после длительных и чрезмерных физических нагрузок и купирующаяся в течение 7-10 дней на фоне терапии НПВП, миорелаксантов и витаминов группы В. В течение долгих лет наблюдается у невролога с диагнозом «Остеохондроз поясничного отдела позвоночника, ретролистез L5, правосторонняя люмбашиалгия».*

С 1992 года в возрасте 43 лет стала беспокоить периодически возникающая боль в лучезапястных суставах, позднее отметил их припухание и ограничение объема движений в них. В 1996 г. находился на стационарном обследовании в НИИ Ревматологии РАМН с диагнозом «Остеоартроз лучезапястных суставов», проводилось внутрисуставное введение ГК в лучезапястные суставы с положительным эффектом. После выписки рекомендовано принимать НПВП при усилении болевого синдрома в суставах. В течение последующих 10 лет болевой синдром в лучезапястных суставах рецидивировал с периодичностью 2-3 раза в год, на фоне приема НПВП купировался в течение 2-3 недель; к врачам не обращался.

В середине 2006 г. отметил появление боли в голеностопных и коленных суставах преимущественно в утренние часы и после продолжительного отдыха, с весны 2007 г. – боль и припухание суставов кистей и стоп, утренняя скованность в кистях до получаса с момента пробуждения. При обследовании в поликлинике по месту жительства выявлено повышение СОЭ, СРБ и РФ; направлен на консультацию в МГРЦ при ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, где поставлен диагноз «Ревматоидный артрит, серопозитивный, АЦЦП (+), активность 2, II стадия, ФК I», назначена терапия – метотрексат 7,5 мг/неделю (с последующей эскалацией дозы до 15 мг/неделю), фолиевая кислота 5 мг/неделю, НПВП. На фоне проводимой терапии достигнута низкая активность заболевания, пациент отказался полностью от приема НПВП.

В феврале 2011 г. при падении с высоты собственного роста возник низкоэнергетический перелом дистального отдела левого предплечья (перелом нижней трети левой лучевой кости со смещением), проводилось консервативное лечение. С этого же времени стал отмечать появление тянущей, ноющей боль в межлопаточной области, нижней части грудного отдела и в поясничном отделе позвоночника при длительной ходьбе и пребывании в вынужденной позе, чувство мышечной усталости в спине; связывал данные симптомы с «остеохондрозом» позвоночника.

В октябре 2011 г. после возвращения с отдыха из Турции отметил «обострение» суставного синдрома: усилилась боль в суставах кистей, стоп, лучезапястных, плечевых и голеностопных суставах, появилась их деформация, увеличилась продолжительность утренней скованности до 1,5 часов. В декабре 2011 г. при консультации в МГРЦ определена высокая активность РА, доза метотрексата увеличена до 20 мг/сутки (внутримышечные инъекции).

При осмотре в марте 2012 г. предъявляет жалобы на боль, припухание в лучезапястных, плечевых суставах с двух сторон и правом коленном суставе, боль в суставах стоп, а также на ноющую, сжимающую, мозжащую боль в грудном и поясничном отделе позвоночника умеренной интенсивности. При осмотре состояние удовлетворительное. Рост 172 см (в возрасте 25 лет – рост 175 см), вес 76 кг. ИМТ 25,68 кг/м<sup>2</sup>. В настоящее время не курит (курил с 18 до 35 лет по 1 пачке сигарет в день). Кожный покров и слизистые оболочки физиологической окраски,



нормальной влажности. Ульнарная девиация пальцев кистей (больше выраженная справа), деформация проксимальных межфаланговых суставов 2-4 пальцев обеих кистей за счет пролиферативных изменений, пальпация их безболезненная. Боль при пальпации 2-3 ПФС обеих кистей. Деформация левого лучезапястного сустава, боль при пальпации обоих лучезапястных суставов. Боль при пальпации обоих плечевых суставов, объем движений в них ограничен. Деформация правого коленного сустава за счет экссудативных изменений, боль в нем при движении и пальпации. Симптом поперечного сжатия стоп положительный с 2-х сторон. Пальпация остистых отростков позвонков на всем протяжении безболезненная; пальпируются болезненные участки в мышцах спины по паравертебральным линиям на уровне грудного и верхней трети поясничного отделов позвоночника. ЧБС – 15 (из 28). ЧПС – 3 (из 28). Оценка состояния здоровья пациентом (по ВАШ, мм) – 46. По системам и органам без особенностей. Гемодинамика стабильная.

Индекс НАQ – 0,875.

Для оценки БС пациент заполнил опросник Мак-Гилла: среди описательных характеристик боли по сенсорной шкале пациент отметил «буравящая», «щемящая», «тянущая», «ноющая», «сводящая» (ИЧВД – 5, РИБ – 11), по аффективной шкале – «изматывает», «раздражает», «боль-досада» (ИЧВД – 3, РИБ – 6), по эвалютивной шкале – «умеренная». При оценке БС по ВАШ – 43 мм.

В анализах крови от 13.03.2012 г.: гемоглобин – 143 г/л, СОЭ – 22 мм/час, общий белок – 75 г/л, альбумин – 42,3 г/л, креатинин – 73,3 мкмоль/л, СРБ – 11,48 мг/л, ЩФ – 112 Ед/л, кальций общий – 2,45 ммоль/л, кальций ионизированный – 1,12 ммоль/л, фосфор неорганический – 0,87 ммоль/л. РФ – 1440 МЕ/мл, АЦЦП > 200 Ед/л. Общий анализ мочи без особенностей.

Показатели костного метаболизма: остеокальцин – 34 нг/мл (норма 14-46 нг/мл), b-СТх – 0,488 нг/мл (норма < 0,704 нг/мл). Концентрация витамина D в сыворотке крови – 18,7 нг/мл (норма > 30 нг/мл). Уровень ПТГ – 8,2 пмоль/л (норма 1,6-6,9 пмоль/л).

Андрогенный статус: общий тестостерон – 17,65 нмоль/л (норма 5,41-19,34 нмоль/л), ГСПГ – 66,9 нмоль/л (норма 15-85 нмоль/л), тестостерон свободный расчетный – 229 пмоль/л (норма > 225 пмоль/л), тестостерон биодоступный расчетный – 5,28 нмоль/л (29,9%).

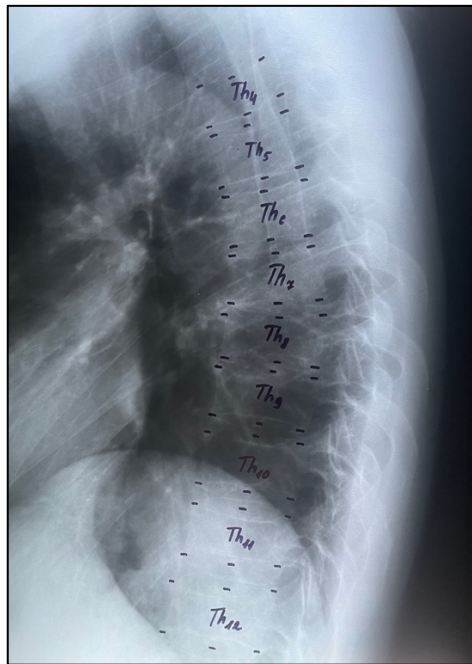
Активность заболевания по DAS28-СОЭ и по DAS28-СРБ – 5,46 и 5,17 соответственно.

На рентгенограмме кистей от марта 2012 г. – околосуставной остеопороз, подвывихи основных фаланг всех пальцев, суставные щели ПФС резко сужены, также резко сужены суставные щели проксимальных межфаланговых и лучезапястных суставов, кистовидная перестройка. На рентгенограмме дистальных отделов стоп от марта 2012 г. – околосуставной остеопороз, выраженные изменения в головках плюсневых костей, особенно V-х, где выявляется значимое количество кист и эрозий; схожие изменения определяются в основных и дистальных

фалангах I-х пальцев; суставные щели немного сужены в суставах I-х пальцев обеих стоп и плюсне-фаланговых суставах III-V пальцев левой стопы.

Данные DXA: МПКТ поясничного отдела позвоночника –  $0,758 \text{ г/см}^2$  (Т-критерий  $-2,5 \text{ SD}$ ), МПКТ шейки левой бедренной кости –  $0,712 \text{ г/см}^2$  (Т-критерий  $-2,1 \text{ SD}$ ), МПКТ левого бедра –  $0,933 \text{ г/см}^2$  (Т-критерий  $-1,1 \text{ SD}$ ). Данные изменения расценены, как снижение МПКТ до уровня остеопороза с преимущественной потерей костной массы в поясничном отделе позвоночника.

При рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции отмечается выраженное увеличение рентгенопрозрачности всех тел позвонков – симптом «оконной рамы» (frame симптом). Проведено рентгеноморфометрическое исследование позвоночного столба (фото 4, 5), данные измерений переднего (А, мм), среднего (М, мм) и заднего (Р, мм) размеров тел позвонков, а также соотношение А/Р и М/Р представлены в таблице 29. Анализ по методике учета рентгеноморфометрических данных, предложенной D. Felsenberg, выявил 2 степень деформационных изменений Th<sub>8</sub> и компрессионный клиновидный перелом L<sub>1</sub>. Также обращает внимание расположение тела L<sub>5</sub> позвонка под углом к L<sub>4</sub>, позвонок L<sub>5</sub> смещено на ½ тела L<sub>4</sub> и вдавливается в тело L<sub>4</sub>.



**Фото 4 – Рентгенография грудного отдела позвоночника в боковой проекции пациента Д. с рентгеноморфометрической разметкой: повышенная рентгенопрозрачность (симптом «оконной рамы»), 2-ая степень деформации тела Th<sub>8</sub>.**



**Фото 5 – Рентгенография поясничного отдела позвоночника в боковой проекции пациента Д. с рентгеноморфометрической разметкой: повышенная рентгенопрозрачность (симптом «оконной рамы»), компрессионный клиновидный перелом тела  $L_1$ .**

**Таблица 29 – Морфометрическое исследование позвоночника пациента Д.**

<b>Область исследования</b>	<b>A, мм</b>	<b>M, мм</b>	<b>P, мм</b>	<b>A/P</b>	<b>M/P</b>
<i>Th<sub>4</sub></i>	22	21	24	0,92	0,86
<i>Th<sub>5</sub></i>	25	27	27	0,93	1,0
<i>Th<sub>6</sub></i>	27	26	28	0,96	0,93
<i>Th<sub>7</sub></i>	26	27	30	0,87	0,90
<i>Th<sub>8</sub></i>	23	24	31	<b>0,74</b>	<b>0,77</b>
<i>Th<sub>9</sub></i>	27	29	31	0,87	0,93
<i>Th<sub>10</sub></i>	28	30	32	0,88	0,94
<i>Th<sub>11</sub></i>	28	31	33	0,85	0,94
<i>Th<sub>12</sub></i>	29	32	34	0,85	0,94
<i>L<sub>1</sub></i>	25	28	38	<b>0,66</b>	<b>0,74</b>
<i>L<sub>2</sub></i>	35	34	38	0,92	0,89
<i>L<sub>3</sub></i>	36	32	37	0,97	0,86
<i>L<sub>4</sub></i>	38	32	37	1,03	0,86

*Клинический диагноз: «Ревматоидный артрит, полиартрит, серопозитивный, развернутая стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия III), активность 3 (DAS28-COЭ – 5,46), АЦЦП (+), ФК 2 ст. Вторичный остеопороз (РА-ассоциированный), тяжелая форма, с низкоэнергетическими переломами (перелом дистального отдела левой лучевой кости от 2011 г., компрессионный клиновидный перелом  $L_1$ ), с преимущественной потерей костной массы в*

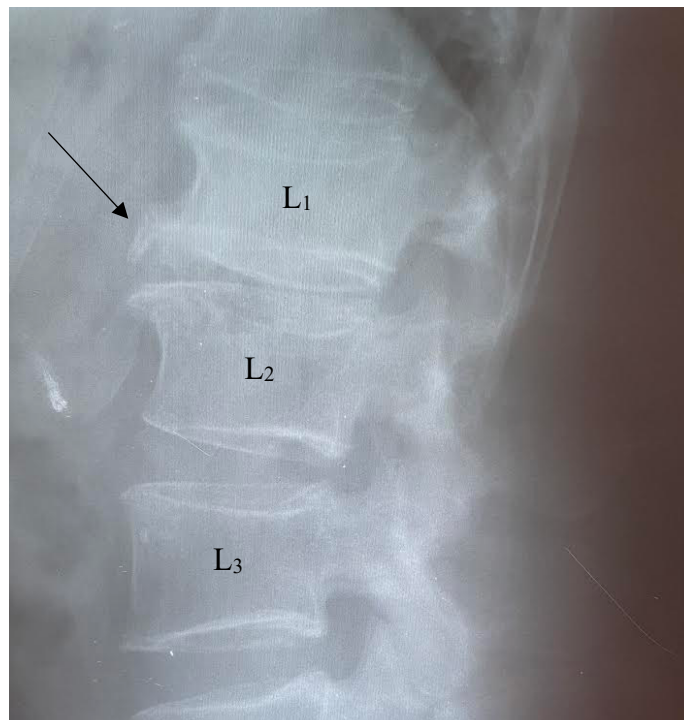
поясничном отделе позвоночника (Т-критерий  $-2,5 SD$ ). Ретролистез L<sub>5</sub>. Дорсалгия хронического течения. Дефицит витамина D. Вторичный гиперпаратиреоз».

Проведена коррекция терапии: доза метотрексата увеличена до 25 мг/неделю (внутримышечное введение), к терапии добавлены препараты кальция и витамина Д (кальций-Д3 никомед 2 табл./сутки), холекальциферол 7000 Ед/сутки в течение 8 недель, далее по 1000 Ед/сутки, алендроновая кислота 70 мг/неделю, толперизон 150 мг/сутки на 10 дней, ношение грудопоясничного корсета при длительных физических нагрузках, консультация врача ЛФК для разработки персонифицированной программ реабилитации, направленной на профилактику падений и переломов.

В данном клиническом примере продемонстрирована особенность болевого синдрома в спине, ассоциированного с ОП и остеопоротической деформацией позвонков.

Также необходимо отметить, что у 69 (95,8%) пациентов выявлены рентгенологические признаки спондилеза, что может вносить значимый вклад в формирование болевого синдрома. На определенный вклад спондилеза и спондилоартроза указывают такие клинические характеристики, как болезненность при пальпации в проекции дугоотростчатых суставов (91,7%), ограничение ротационных движений в поясничном отделе (63,8%), усиление боли при разгибании (59%), симметричный характер боли (55,1%).

Еще одной причиной формирования/обострения болевого синдрома в спине может стать перелом спондилофита. Так, у одного из пациентов с РА и хронически-рецидивирующим течением БС в процессе обследования в соответствии с протоколом исследования после падения с высоты собственного роста отмечено усиление боли и ограничение подвижности в поясничном отделе. При рентгенографии поясничного отдела позвоночника в боковой проекции (фото б) наряду с признаками остеопенического синдрома (повышенная рентгенопрозрачность тел позвонков) и спондилеза (уплотнение замыкательных пластин тел позвонков, наличие спондилофитов), выявлен перелом спондилофита тела позвонка L<sub>1</sub>.



**Фото 6 – Рентгенография поясничного отдела позвоночника пациента Т., 64 лет: повышенная рентгенопрозрачность тел позвонков, спондилез, перелом спондилофита  $L_1$ .**

Несмотря на то, что ни один из пациентов с РА не описал характер болевого синдрома как воспалительный, по данным рентгенографии позвоночника у 16 (25,2%) из них выявлены эрозии замыкательных пластин тел позвонков. У 12 пациентов эрозии выявлены только замыкательных пластинок нижних грудных позвонков, а у 4 пациентов – в наряду с локализацией в грудном отделе изменения были и с  $L_1$  по  $L_3$  позвонках. Наличие эрозий замыкательных пластинок коррелировало с большей продолжительностью заболевания ( $p=0,042$ ), III-IV рентгенологическими стадиями ( $p=0,048$ ) и более высокой активностью заболевания по *DAS28-COЭ* ( $p=0,033$ ).

Таким образом, БС у пациентов с РА мужского пола чаще отмечается на уровне поясничного отдела позвоночника (93,1%) и может быть обусловлена разнообразными причинами – спондилоатроз/спондилез, ОП, эрозии замыкательных пластинок, миофасциальный синдром, их сочетание или наличие осложнений (переломы спондилофитов, остеопоротическая деформация) и чаще всего носит хроническое интермиттирующее течение (61,1%).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из актуальных направлений развития медицины в XXI веке стало формирование гендерно-ориентированного подхода для диагностики и ведения пациентов с различными заболеваниями [63; 221; 250; 279; 281]. Половой диморфизм лежит в основе заболеваний, в том числе РА. Общеизвестно, что РА, как и большинство аутоиммунных заболеваний, встречается преимущественно у женщин [211; 254], в связи с чем большинство имеющихся в литературе данных о РА получено на женской популяции больных. Работы, посвященные особенностям РА у мужчин, немногочисленны и представлены либо небольшими изолированными когортными исследованиями, либо данными, полученными при изучении смешанных групп [32; 136; 145; 172; 286].

Это касается также изучения и ОП у мужчин, хотя известно, что около 20% всех случаев переломов различной локализации случается именно у них [16; 88; 169; 176]. Показано, что остеопоротические переломы у мужчин возникают раньше и обычно сопровождаются более серьезными осложнениями и большей смертностью по сравнению с женщинами, что обуславливает высокую социально-экономическую значимость проблемы мужского здоровья [7; 73; 112; 179]. Однако и причины остеопении/ОП значимо отличаются у мужчин: большое значение приобретает применение ГК, злоупотребление алкоголем, гипогонадизм/ВАД, а также существенную роль вносят хронические воспалительные заболевания, в том числе и РА [30; 37]. Лишь в единичных работах изучалась взаимосвязь андрогенного дефицита с развитием ОП и РА у мужчин.

Также обращает на себя внимание недостаточное количество научных данных по композиционному составу тела у мужчин, больных РА, с изменением которого ассоциируется снижение качества жизни, повышенный риск падений и переломов, а также увеличение расходов на госпитализацию [141; 288; 315].

По нашим данным, дебют суставного синдрома у мужчин при РА (в отличии от женской популяции) в 55,2% случаев характеризовался развитием моно- и олигоартрита с вовлечением коленных, локтевых, плечевых и голеностопных

суставов, что согласуется с результатами А.А. Мурадянц [25]. Поражение плечевых и локтевых суставов на начальных этапах болезни указанным исследователем отмечено не было. По данным других авторов, частота дебюта РА с поражения плечевого сустава составляет 1,8-12% [168; 242] и встречается чаще у пациентов в возрасте старше 60 лет, хотя это остается спорным [119; 299]. Формирование типичной полиартикулярной картины РА, согласно нашим данным, развивалось в течение 8 [6; 12] месяцев и на момент включения в исследование было выявлено у 95,8% больных.

Исторически эрозии суставных поверхностей представляют собой ключевой признак РА и являются причиной формирования необратимых изменений в суставах, ассоциирующихся с плохим прогнозом [271]. Частота выявления эрозий, по данным нашего исследования, составила 64,6%, а рентгенологические изменения в 40,6% и 12,5% случаев соответствовали III и IV рентгенологическим стадиям. Частота выявления эрозивного артрита, по данным разных авторов, варьирует в широком диапазоне: так, при сравнении с финской популяцией определена сопоставимая частота выявления эрозий [284], в то время как при сравнении с данным эпидемиологического исследования *RAISER* [43] в нашем исследовании частота выявления эрозии была ниже (64,6% против 94,3%), а при сравнении с данными *B. Tengstrand* и соавт. – была больше, чем в два раза [297].

Установлено, что частота формирования эрозий увеличивалась с продолжительностью заболевания (ОР 1,54, 95% ДИ: 1,17 – 2,02), при позитивности по РФ ( $p=0,003$ ) и АЦЦП ( $p=0,061$ ) и более высокой активности заболевания по *DAS28-COЭ* ( $p=0,024$ ) и по *DAS28-СРБ* ( $p=0,043$ ), что согласуется с данными *T. Takeuchi* и соавт. [294], *C. Hecht* и соавт. [156], *D. Aletaha* и соавт. [52], *A.H.M. van der Helm-van* и соавт. [310], *K. Forslind* и соавт. [135].

Наличие внесуставных проявлений во многом определяет тяжесть течения РА и может увеличивать риск летального исхода. Сообщаемая частота внесуставных проявлений варьируется от 17,8% до 40,9% в зависимости от исследований и географических регионов [259], при этом у 1,5-21,5% пациентов сообщается о тяжелых внесуставных проявлениях. Внесуставные проявления, по данным нашего

исследовании, составили 47,9% и преимущественно были представлены ревматоидными узелками различной локализации (34,8%) и в единичных случаях были определены синдром Шегрена, кожный васкулит, генерализованная лимфаденопатия, полинейропатия и эписклерит.

*M. Calguneri* и соавт. [86] при наблюдении 526 больных РА (из которых 73 было мужчины) показали, что среди все выявленных внесуставных проявлений только частота ревматоидных узелков имела гендерные различия с их преобладанием у мужчин (32,9% против 15,7%). Сопоставимая частота выявления ревматоидных узелков показана и в нашем исследовании (34,8%). Ревматоидные узелки статистически значимо чаще выявлялись у курящих мужчин ( $p=0,004$ ), пациентов с большей продолжительностью заболевания ( $p=0,024$ ), поздней клинической стадией ( $p=0,007$ ), серопозитивностью (95,7% пациентов с внесуставными проявлениями были позитивными по РФ против 62% пациентов без внесуставных проявлений,  $p<0,001$ ), позитивностью по АЦЦП ( $p=0,007$ ), что согласуется с данными других авторов [233; 245; 269; 305].

РА, как и другие хронические заболевания, может иметь существенное влияние на настроение, самооценку пациента и другие психосоциальные аспекты жизни. Качество жизни (оцениваемое самим пациентом) можно рассматривать как дополнительный показатель оценки эффективности базисной терапии [313]. При оценке качества жизни по опроснику *SF-36* нами установлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ) между пациентами РА и мужчинами группы контроля по всем шкалам опросника и суммарным измерениям.

Индекс *HAQ* у включенных в наше исследование пациентов составил 1,13 [0,53; 1,7]. По данным *S. Fatima* и соавт. [128], более высокое значение индекса *HAQ* в течение года наблюдения является важным предиктором летального исхода в дополнение к мужскому полу, возрасту, низкому уровню образования и курению. Так как дизайн нашей работы представляет собой комбинированное («случай-контроль» и поперечное) наблюдательное исследование, то подтвердить эти данные мы не можем.



При оценке влияния активности заболевания на качество жизни по опроснику *SF-36* и индексу функциональных нарушений по *HAQ* нами установлена значительная отрицательная корреляционную связь ( $p=0,002$  и  $p<0,001$  соответственно). Важным фактом стало установление более сильной корреляции между опросником *SF-36* (по физическим компонентам здоровья) и индексом *HAQ* ( $r=-0,572$ ), выраженностью утренней скованности ( $r=-0,68$ ) и оценкой боли пациентом по ВАШ ( $r=-0,567$ ), чем с показателями, связанными с активностью заболевания (ЧПС, ЧБС, СОЭ, и СРБ). Эти данные согласуются с результатами *D. Rosa-Gonçalves* и соавт. [264], полученными на смешанной популяции 154 больных РА с преобладанием женщин (87,7%).

У 71,9% пациента с РА при оценке функционального индекса по *HAQ* отмечено нарушение повседневной деятельности, связанное с функциональной способностью верхних конечностей (одевание и уход за собой, прием пищи, личная гигиена, хватательные движения), что можно объяснить преимущественным поражением суставов данной локализации.

И.А. Андрианова и соавт. [2] показали, что качество жизни по опроснику *HAQ* было выше у холостых пациентов или вдов и вдовцов, чем пациентов, состоящих в браке ( $p=0,02$ ), что не было подтверждено в нашем исследовании. Также нами не выявлено взаимосвязи показателей качества жизни по опроснику *SF-36* и социального статуса. Таким образом, показатели качества жизни, функциональной способности, выраженности боли дополняют клиническую оценку РА.

Следующим важным аспектом было изучение андрогенного статуса (общего и свободного тестостерона, ГСПГ) в зависимости от клинико-инструментальных характеристик РА у мужчин.

В нашей работе статистически значимых различий в уровне общего тестостерона между лицами основной и контрольной групп не установлено ( $p=0,154$ ), однако у пациентов с РА практически в два раза чаще отмечалось снижение уровня общего тестостерона менее 15 нмоль/л (50,8% против 28,4% у здоровых лиц;  $p=0,059$ ), а также нами выявлены статистически значимые различия

между группами в диапазоне уровня тестостерона от 15 до 20 нмоль/л (22% в основной и 47,6% в контрольной группах соответственно,  $p=0,05$ ).

При оценке уровня общего тестостерона в зависимости от возраста обследованных лиц с РА и контрольной группы, выявлена отрицательная корреляционная связь, однако сила данной связи была достоверно выше у здоровых мужчин, чем у больных РА ( $r=-0,459$  против  $r=-0,283$  при значения  $p<0,05$ ), что позволяет также предположить влияние самого РА на уровень тестостерона. Значимое отрицательное влияние на уровень тестостерона у мужчин с РА оказывали избыточная масса тела и ожирение, что согласуется с данными, полученными у мужчин в общей популяции [130; 146].

*M. Pikwer* и соавт. [256] при проведении исследования «случай-контроль», включавшем 278 пациентов с РА мужского пола, показали, что низкий уровень тестостерона ассоциируется с серонегативным вариантом РА. И хотя в нашем исследовании пациенты с серонегативным РА по уровню общего тестостерона статистически значимо не отличались от серопозитивных, была установлена тенденция к данной взаимосвязи ( $p=0,051$ ).

Нами также не установлена корреляция между уровнем общего тестостерона и маркерами воспаления (СОЭ, СРБ) и активностью заболевания, в то время, как в исследованиях, включавших мужчин без ревматических заболеваний, продемонстрирована ассоциация между снижением уровня тестостерона и повышением СРБ, ФНО-альфа и ИЛ-6 [180; 304].

Пациенты мужского пола с РА в нашем исследовании имели статистически значимо более высокий уровень ГСПГ по сравнению с контрольной группой ( $p<0,001$ ), при этом у 51,8% больных уровень ГСПГ составил 60 нмоль/л и выше (в контрольной группе максимальное значение не превышало 49,3 нмоль/л). Схожие данные получены в работе *Z. Qu* и соавт. в 2020 году, которые выявили достоверные различия в уровне ГСПГ между здоровыми и лицами с РА (ОР 1,003; 95% ДИ: 1,000 – 1,003,  $p=0,047$ ) [260].

Уровень ГСПГ в нашем исследовании не коррелировал с большинством клинико-лабораторных показателей РА. Прямая корреляция выявлена лишь между

уровнями ГСПГ и СРБ ( $r=0,312$ ,  $p=0,016$ ). Вместе с тем нами установлена статистически значимая разница в значениях ГСПГ у пациентов с эрозивным и неэрозивным течением РА (62 [52,7; 76,1] нмоль/л и 50,9 [49,15; 59,42] нмоль/л соответственно,  $p=0,023$ ). Однако исследований, подтверждающих данную взаимосвязь, в литературе мы не нашли.

На основании уровня ГСПГ, общего тестостерона и альбумина в сыворотке крови нами были рассчитаны с использованием калькулятора (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>) значения свободного и биодоступного тестостерона как для мужчин основной, так и контрольной групп. Полученные значения активного тестостерона были достоверно ниже у больных РА, чем у здоровых лиц ( $p<0,001$ ) и отрицательно коррелировали с уровнем ГСПГ.

Учитывая полученную положительную корреляцию между уровнем ГСПГ и СРБ, можно предполагать, что при уменьшении концентрации СРБ будет снижаться и ГСПГ, что может положительно отразиться на концентрации свободного и биодоступного тестостерона.

Одной из возможных причин снижения уровня тестостерона у мужчин является применение системных ГК: как за счет прямого подавления секреции гонадных стероидов, так и опосредовано за счет подавления секреции гонадолиберина гипоталамусом [229]. Результаты предыдущих исследований по данному вопросу показали, что назначение системных ГК может снижать уровень как общего, так свободного и биодоступного тестостерона у мужчин с различными ревматическими заболеваниями [58; 298]. В нашей работе мы не установили достоверных различий в уровне общего, свободного и биодоступного тестостерона в зависимости от факта приема низких доз ГК. Однако мужчины с РА, принимающие более высокие суточные дозы ГК ( $\geq 10$  мг/сутки в пересчете на преднизолон), имели достоверное более низкие показатели общего и свободного тестостерона ( $r=-0,431$ ,  $p=0,036$ , и  $r=-0,485$ ,  $p=0,016$  соответственно) вне зависимости от кумулятивной дозы. В то же время *A.G. Mohammed* и соавт. [229] показали, что максимальное снижение андрогенов отмечено у пациентов, принимающих ГК в кумулятивной дозе 240 мг и больше. Авторы также показали,

что уровень ГСПГ не отличается у мужчин на фоне терапии ГК от показателей контрольной группы.

Схожие данные получены и в нашем исследовании: прием ГК и длительность терапии ГК не оказывали влияния на уровень ГСПГ ( $p=0,723$ ,  $p=0,132$  соответственно).

Важно отметить, что в одном из самых первых исследований, проведенном *R. Heikkilä* и соавт., связи между уровнем тестостерона в сыворотке крови и последующим развитием РА также установлено не было [157]. Однако в ряде последующих как более ранних работ (*Cutolo* и соавт. [104], *M.T.D. Spector* и соавт. [289], *F.J. Jimenez-Balderas* и соавт. [175]), так и более поздних (*M. Pikwer* и соавт. [256], *J. Baillargeon*, и соавт. [64]) было показано, что дефицит тестостерона ассоциируется с развитием не только РА, но и других аутоиммунных ревматических заболеваний. Представляется интересным, что *B. Tengstrand* и соавт. [298] выявили статистически значимое снижение общего тестостерона у больных РА в возрасте 50-59 лет по сравнению со здоровыми лицами ( $14,9 \pm 5,1$  нмоль/л против  $18,6 \pm 6,0$  нмоль/л соответственно,  $p<0,01$ ), в то время как у больных РА и здоровых лиц в возрасте 60-69 лет различий не было ( $14,1 \pm 4,9$  нмоль/л против  $16,6 \pm 5,6$  нмоль/л соответственно).

Для оценки наличия и выраженности симптомов андрогенного дефицита в клинической практике в настоящее время продолжает широко использоваться опросник *AMS* [18].

Мы впервые в России применили данный опросник для оценки выраженности клинических симптомов андрогенного дефицита у больных РА. В нашей работе установлена статистически значимая корреляция как общей суммы баллов по опроснику *AMS*, так и его отдельных компонентов с лабораторными показателями андрогенного статуса, качеством жизни по опроснику *SF-36* и индексом функциональных нарушений по *HAQ*. Так, опросник *AMS* имел умеренную прямую корреляционную связь (преимущественно за счет соматических симптомов) с индексом *HAQ* ( $r=0,364$ ,  $p<0,001$ ), сильную отрицательную корреляционную связь (за счет всех компонентов) с физическим компонентом здоровья по опроснику *SF-*

36 ( $r=-0,732$ ,  $p<0,001$ ) и умеренную отрицательную корреляционную связь (сексуальные симптомы) с уровнем как общего, так и свободного тестостерона ( $r=-0,39$ ,  $r=-0,402$ ). Однако сексуальные симптомы по опроснику *AMS* не оказывали значимого влияния на психологический компонент здоровья по опроснику *SF-36* ( $p=0,064$ ).

Использование опросника *AMS* позволило нам выявить андрогенный дефицит у 87,5% больных РА, соответствующий в 42,7% средней степени и в 36,5% слабой степени (в группе контроля соответственно в 10% и 16,7% случаев).

На основании сопоставления данных опросника *AMS* и лабораторных показателей андрогенного статуса нами был определен ВАД у 49,2% мужчин с РА.

Таким образом, показано, что опросник *AMS* может быть использован в качестве скринингового метода диагностики андрогенного дефицита, а в сочетании с определением концентрации общего тестостерона и ГСПГ с последующим расчетом уровня свободного тестостерона, могут служить надежным методом диагностики ВАД.

Поражение костной ткани включает не только локальную деструкцию кости (эрозии суставных поверхностей), но и общую потерю костной массы с развитием остеопенического синдрома, что является одним из основных внесуставных осложнений РА.

Согласно национальным регистрам Германии *CAPEA*, *RABBIT* распространенность ОП у мужчин с РА составляет 10-15% и увеличивается с возрастом [50; 51]. В общенациональном немецком многоцентровом исследовании ОП при РА (*ORA*) было показано, что мужчины и женщины с РА имели сопоставимую частоту ОП (20% против 22%) и остеопении (50% против 49%) [155]. По данным *S.M. Kweon* и соавт. [198], мужчины с РА имели значительно более низкую МПКТ бедра, чем здоровые люди, но не было выявлено значимых различий в МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедра между группами. В нашем исследовании больные РА имели статистически значимо более низкие показатели МПКТ во всех стандартных областях исследования (в поясничном отделе позвоночника, бедре и шейке бедра) по сравнению с

мужчинами контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Наибольшее снижение МПКТ нами отмечено в шейке бедра (-1,3 [-1,9; -0,5] *SD* по Т-критерию). Схожие с нами данные в отношении МПКТ шейки бедра и поясничного отдела позвоночника получены и в работе Т.А. Раскиной и соавт. (2011 год) [35]; оценка МПКТ бедра авторами не проводилась.

Частота остепенического синдрома у мужчин, больных РА, в нашем исследовании составила 71,9% случаев, среди них ОП был выявлен у 11,5% больных, а остеопения – у 60,4%. При анализе результатов исследования Т.В. Летаевой [22] обращает на себя внимание более высокая частота выявления остепенического синдрома у больных РА мужского пола (91,25%), в том числе ОП (52,5%). Возможно, что различия в полученных данных объясняются возрастными особенностями включенных в исследование пациентов (63,7% мужчин в исследовании Т.В. Летаевой было моложе 50 лет) и использованными критериями постановки диагноза ОП (использовался Т-критерий).

В контрольной группе нашего исследования остеопения встречалась у 20% мужчин, а случаев ОП выявлено не было.

Зависимости состояния МПКТ от позитивности по РФ наше исследование не выявило, что согласуется с результатами исследований *G. Haugeberg* и соавт. [153].

Также мы не отметили и влияния длительности заболевания на денситометрические показатели состояния костной ткани, что согласуется с некоторыми авторами [153; 186; 198]. В то же время в работе Т.В. Летаевой [22], установлено, что у мужчин с длительностью РА более 5 лет показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедра были достоверно ниже, чем у пациентов с меньшей продолжительностью болезни.

Нами не установлено достоверных различий в показателях МПКТ поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и проксимального отдела бедра в целом от клинической стадии, наличия эрозий, рентгенологической стадии, а также от наличия внесуставных проявлений.

Учитывая доказанное влияние иммунного воспаления на ремоделирование костной ткани [126], бесспорной представляется взаимосвязь активности

заболевания и снижения костной массы у больных РА. В своей работе в качестве показателя активности заболевания мы использовали индексы *DAS28-COЭ* и *DAS28-СРБ*. Взаимосвязи денситометрических показателей с активностью заболевания по *DAS28-COЭ* нами не выявлено, что согласуется с данными *G. Haugeberg* и соавт. [153], а также с результатами *S.M. Kweon* и соавт. [198], выявившими только тенденцию к более низкой МПКТ поясничного отдела позвоночника при высоких показателях *DAS28-COЭ* ( $p=0,086$ ). В работе Т.В. Летаевой, наоборот, показана достоверная связь активности заболевания с МПКТ шейки бедра, но не поясничного отдела позвоночника [22]. В то же время нами была установлена взаимосвязь остепенического синдрома с более высокой активностью заболевания по *DAS28-СРБ* (50% против 22,2%,  $p=0,02$ ), что ставит вопрос о применении *DAS28-СРБ* как более чувствительного маркера костных потерь у мужчин.

Хорошо известен факт, что ИМТ и вес связаны с МПКТ, а ожирение значительно снижает риск ОП у мужчин [238; 267]. Мы также установили положительную корреляционную связь ИМТ с денситометрическими показателями состояния костной ткани проксимального отдела бедра в целом ( $r=0,273$ ,  $p=0,007$ ) и шейки бедра ( $r=0,282$ ,  $p=0,005$ ).

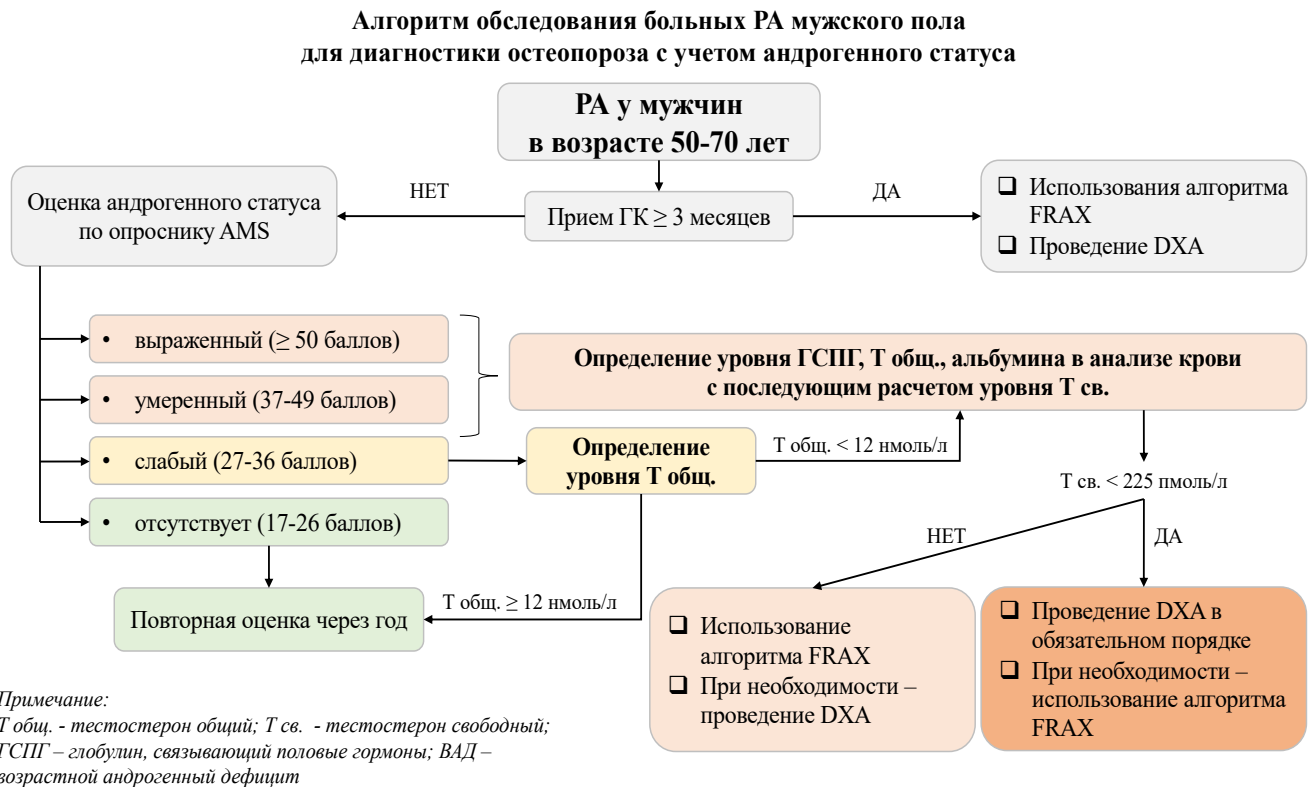
Опубликованные данные показывают, что непрерывная терапия ГК при РА связана со снижением МПКТ в позвоночнике и шейке бедренной кости по сравнению с пациентами, не принимающими ГК, или здоровыми людьми [215; 318].

Нами показано, что частота выявления остепенического синдрома среди пациентов основной группы, принимающих ГК, была выше, чем у больных без ГК, хотя это различие не было статистически значимым (81,4%, против 64,2%,  $p=0,062$ ). На фоне приема ГК больные РА имели достоверно более низкие денситометрические показатели в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедра. *G. Haugeberg* и соавт. [153] наоборот показали, что на фоне терапии ГК достоверно отмечено снижение МПКТ в шейке бедра ( $p=0,04$ ), без их влияния на МПКТ поясничного отдела ( $p=0,46$ ) и бедра ( $p=0,22$ ).

Нами также проведено изучение взаимосвязи ВАД и показателей состояния МПКТ у мужчин, больных РА. Показано, что наличие ВАД ассоциировалось со снижением МПКТ поясничного отдела позвоночника.

Дополнительный анализ в группе пациентов с РА и наличием ОП выявил, что признаки андрогенного дефицита по опроснику *AMS* выявлены в 100% случаев с преобладанием в 70% умеренного и выраженного дефицита. В подгруппе с остеопенией признаки андрогенного дефицита отмечены у 87,5%, также с преобладанием (60% случаев) умеренного и выраженного андрогенного дефицита.

На основании анализа полученных данных, отражающих состояние МПКТ и андрогенного статуса, нами предложен алгоритм обследования больных РА мужского пола для диагностики ОП с учетом андрогенного статуса (рис. 20).



**Рисунок 20 – Алгоритм обследования больных РА мужского пола для диагностики ОП с учетом андрогенного статуса**

Особую группу риска ОП при РА составляют пациенты с РА мужского пола в возрасте 50 лет и старше, позитивные по АЦЦП в сочетании с низким ИМТ. На



первом этапе мы предлагаем отбирать пациентов, принимающих системные ГК на протяжении трех и более месяцев вне зависимости от суточной и кумулятивной дозы, и определять у них индивидуальный 10-летний риск низкотравматических переломов с использованием алгоритма *FRAX* и принятием решения о проведении *DXA*. Пациентам, не принимающим ГК, рекомендуется определить степень андрогенного дефицита по опроснику *AMS* с последующим принятием решения в зависимости от степени его выраженности. При умеренном и выраженном андрогенном дефиците мы рекомендуем определять лабораторные показатели андрогенного статуса, включающие общий тестостерон, ГСПГ с последующим расчетом свободного тестостерона. Если уровень свободного тестостерона ниже 225 пмоль/л, то ситуация рассматривается как ВАД, и пациенту должна быть выполнена *DXA* в обязательном порядке с применением алгоритма *FRAX* (при необходимости). Если уровень свободного тестостерона выше 225 пмоль/л, то, в первую очередь, необходимо рассчитать индивидуальный 10-летний риск переломов по *FRAX* с решением вопроса о целесообразности проведения *DXA*. У пациентов со слабой выраженностью андрогенного дефицита по опроснику *AMS* алгоритм дальнейших действий определяется только уровнем общего тестостерона. Если он окажется ниже 12 нмоль/л, то дальнейшее обследование проводится как у пациентов с умеренным и выраженным андрогенным дефицитом. При значении общего тестостерона выше 12 нмоль/л, как и у пациентов с отсутствием признаков андрогенного дефицита по опроснику *AMS* рекомендуется повторная оценка через 1 год.

Определение композиционного состава тела у больных РА в последние годы вызывает большой интерес как у зарубежных, так и у отечественных исследователей, однако в поле зрения в подавляющем большинстве случаев оказываются женщины с РА [36; 42; 236; 296; 300; 332].

*C. Book* и соавт. [79], *J.T. Giles* и соавт. [141] выявили значительно более низкие показатели общей и АТМ у мужчин с РА по сравнению с контрольной группой, а *J.F. Baker* с соавт. [65] показал, что снижение тощей массы (саркопения) у мужчин

с РА отмечается значимо чаще, чем у больных РА женского пола (37-57% против 13-20% соответственно).

При обследовании нами 96 больных РА мы выявили статистически значимое снижение тощей массы у мужчин с РА по сравнению с группой контроля ( $p=0,047$ ).

И хотя саркопения рассматривается как синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей мышечной массы, мышечной функции, применительно к РА многие авторы рассматривают этот термин как эквивалент только низкой тощей массы.

Учитывая, что дизайн нашего исследования и набор пациентов осуществлялся до 2019 г., когда был опубликован пересмотр определения и диагностических критериев саркопении (*EWGSOP2*), в своей работе мы использовали термин «низкая тощая масса/пресаркопения» для обозначения низкой тощей массы при значении ИАТМ  $<7,00$  кг/м<sup>2</sup> для мужчин (*EWGSOP2*) [99]. Оценку мышечной функции и силы мы не проводили.

Низкая тощая масса/пресаркопения (по ИАТМ менее 7,0 кг/м<sup>2</sup>) статистически значимо чаще выявлялась в группе пациентов с РА в сравнении с контрольной группой (48,9% против 6,9%,  $p<0,001$ ).

Результаты нашего исследования свидетельствуют об отсутствии влияния длительности РА, позитивности по РФ и АЦЦП, наличия эрозий, рентгенологической стадии на показатели тощей массы. Данные других авторов противоречивы. Так, *A. Ngeuleu* и соавт. [236] показали, что ни длительность заболевания, ни позитивность по РФ и АЦЦП не различались у больных РА с саркопенией и без таковой, однако наличие костных эрозий, по данным множественного регрессионного анализа являлось важным предиктором формирования саркопении ( $p=0,012$ ). *E. Tekgoz* и соавт. [296], *T. Mochizuki* и соавт. [228] продемонстрировали отсутствие зависимости частоты выявления саркопении от позитивности по РФ и АЦЦП, наличию внесуставных проявлений, однако она существенно увеличивалась при большей продолжительности заболевания. Мы не установили влияния ГК на показатели тощей массы, что также подтверждается данными *T. Mochizuki* и соавт. [228].

Нами были получены статистически значимые различия показателей тощей массы в зависимости от активности заболевания. Особенно важно, на наш взгляд, подчеркнуть, что именно тощая масса верхних конечностей в большей степени зависела от ЧБС, ЧПС и активности заболевания, чем тощая масса нижних конечностей. Нами установлена отрицательная корреляционная связь показателей тощей массы верхних конечностей с индексом функциональных нарушений по *HAQ*. Подобные ассоциации были выявлены *E. Tekgoz* и соавт. [296]. Важно, что, по данным некоторых авторов, при РА только у мужчин развитие саркопении было связано с более высоким индексом активности заболевания по *DAS28-COЭ* и *DAS28-СРБ* [236].

Доказано, что снижение содержания андрогенов оказывает негативный эффект на скелетную мускулатуру [275; 336], что было подтверждено и в нашей работе. Установлена положительная корреляционная связь АТМ и содержания в сыворотке крови общего и свободного тестостерона у больных РА. Мужчины с РА в сочетании с ВАД имели в 4,91 раза выше шанс наличия пресаркопении, чем пациенты без ВАД (62,1% против 37,9%,  $p=0,012$ ). Мы также не установили статистически значимых различий между основной и контрольной группами по общему содержанию жировой массы и ИЖМ.

По нашим данным, использование *DXA* является более чувствительным методом, чем только ИМТ, для выявления лиц с избыточным весом и ожирением при РА. Это может быть объяснено тем, что у пациентов с РА были отмечены статистически значимо более низкие показатели костной и тощей массы, что не учитывается при оценке ИМТ. Полученные нами данные в наибольшей степени согласуются с результатами *P.P. Katz* и соавт. [183], которые выявили ожирение по ИМТ у 23% мужчин с РА, а по данным *DXA* – у 45% (в нашем исследовании 21,9% и 44,3% соответственно).

Работ, посвященных изучению патологических фенотипов состава тела по данным *DXA* у пациентов с РА мужского пола, проведенных в России, к сожалению, нами не найдено. Некоторые из возможных фенотипов были определены *J.T. Giles* и соавт. при изучении 72 пациентов с РА мужского пола

[141]: саркопения выявлена в 33,3% случаев, избыточный вес (*overfat*) – в 56,9% случаев и саркопеническое ожирение – в 15,3% случаев. Наиболее частыми фенотипами, выявленными в нашей работе, были остеосаркопеническое ожирение (25%), остеопеническое ожирение (21,6%) и остеопеническая саркопения (14,8%), а наиболее редко – саркопеническое ожирение (6,8%) и нормальный фенотип (6,8%). У женщин с РА, по данным А.Ю. Феклистова и соавт., остеосаркопеническое ожирение также является наиболее частым фенотипом состава тела [42].

Несмотря на то, что только у 8,7% больных РА мужского пола было снижение уровня ионизированного кальция в крови ниже диапазона нормы, мы выявили статистически значимо более низкое его содержание у мужчин с РА, чем у здоровых мужчин ( $p=0,044$ ), что согласуется с данными И.Н. Тотрова [41] и противоречит результатам работы Т.В. Летаевой [22]. Установлено, что содержание ионизированного кальция в крови достоверно снижалось у пациентов с большей продолжительностью РА, поздней клинической стадией и более значимыми функциональными нарушениями (по опроснику *HAQ*), что соответствует результатам других авторов [22; 41]. Нами не установлено зависимости уровня ионизированного кальция от активности заболевания, хотя было отмечено его статистически значимое снижение по мере нарастания СРБ ( $p=0,006$ ). Мы не установили также различий в концентрации ионизированного кальция у больных РА в зависимости от приема ГК.

Связь между витамином D и РА не была полностью признана исследователями из-за полученных ранее противоречивых результатов. В некоторых исследованиях по типу «случай-контроль» не было выявлено различий в статусе витамина D между пациентами с РА и контрольной группой [102; 306]. *M. Feser* и соавт. [131] и *S.M. Craig* и соавт. [97] показали, что уровень витамина D не оказывал влияния на активность РА. Однако во многих других исследованиях низкий уровень витамина D в сыворотке крови был связан с более высокой активностью РА [59; 61; 124], что находит подтверждение и в результатах нашего исследования: у больных РА с более высокой активностью заболевания по *DAS28-COЭ* и по *DAS28-*

СРБ отмечено снижение концентрации витамина D ( $r=-0,342$ ,  $p=0,001$  и  $r=-0,338$ ,  $p=0,002$  соответственно). Именно у пациентов с высокой активностью заболевания в большем проценте случаев выявлялись недостаточность и дефицит витамина D – 30% и 47,5% соответственно. Таким образом, витамин D можно рассматривать в качестве вероятного маркера активности заболевания у пациентов с РА, что согласуется с предположением *G.P. Blaney* и соавт. [77], однако требуется дальнейшее изучение.

Данные литературы по изучению уровня остеокальцина у больных РА весьма противоречивы. Так, по данным Т.А. Раскиной [34], И.Н. Тотрова [41] и Т.В. Летаевой [22], уровень остеокальцина у мужчин, больных РА, был значимо выше, чем в группе контроля, а степень его повышения ассоциировалась с большей продолжительностью заболевания [22]. По данным А.М. Лилы и соавт., уровень остеокальцина у больных РА был в пределах нормальных значений [23]. В нашем исследовании выявлены статистически значимо более низкие показатели остеокальцина у пациентов с РА, чем у мужчин контрольной группы, но зависимости от продолжительности заболевания нами не получено. Уровень остеокальцина имел значимую отрицательную корреляционную связь ( $r=-0,651$ ) с длительностью терапии ГК, что подтверждает их негативное влияние на процессы костеобразования у больных РА мужского пола.

Содержание в сыворотке крови *b-CTx*, маркера костной резорбции, у больных РА было достоверно выше, чем в контрольной группе, что согласуется с данными некоторых авторов [41]. По данным С.М. Антоновой, повышение *b-CTx* было выявлено только у пациентов с ранним РА, а у пациентов с развернутой стадией значение *b-CTx* было статистически ниже, чем у здоровых мужчин [3]. По результатам нашей работы была получена противоположная тенденция: у пациентов на поздней клинической стадии были выявлены более высокие значения *b-CTx*, но они не достигли статистически значимой разницы ( $p=0,069$ ).

Таким образом, выявленные в настоящем исследовании повышенные уровни маркеров костной резорбции и сниженные показатели костеобразования по

сравнению с контрольной группой свидетельствуют о том, что у мужчин при РА в процессе метаболизма костной ткани имеет место преобладание костных потерь.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных в нашей работе данных показал высокую частоту дебюта суставного синдрома при РА у мужчин с моно-олигоартикулярного поражения крупных суставов с последующим формированием типичной клинической картины симметричного полиартрита и высокой частотой внесуставных проявлений.

Для выявления симптомов андрогенного дефицита у больных РА нами впервые был использован опросник *AMS*, показавший высокую распространенность данного состояния среди обследованных. Применение опросника *AMS* в сочетании с лабораторными показателями андрогенного статуса позволило нам верифицировать ВАД у 49,2% больных в возрасте от 50 до 70 лет.

При проведении *DXA* установлена высокая частота остеопенического синдрома у больных РА, ассоциирующегося с длительностью заболевания, позитивностью по АЦЦП, ЧБС, активностью по *DAS28-СРБ* и приемом ГК. Полученные данные позволили описать особенности «мужского остеопороза при РА», характеризующегося наличием ВАД, преимущественным снижением МПКТ в шейке бедренной кости и зависимость костных потерь в проксимальном отделе бедра в целом и поясничном отделе позвоночника от применения ГК. На основании полученных данных нами разработан алгоритм обследования больных РА мужского пола старше 50 лет для диагностики ОП с учетом андрогенного статуса. При изучении композиционного состава тела нами установлено, что у 48,9% больных РА имеет место низкая тощая масса/пресаркопения. Пациенты с низкой тощей массой/пресаркопенией имели более худшее значение функционального индекса *HAQ* и статистически значимо более низкие показатели качества жизни по отдельным шкалам опросника *SF-36*. У одной трети больных РА нами выявлено снижение витамина D до уровня дефицита/тяжелого дефицита и изменения лабораторных показателей, отражающих нарушение костеобразования.

Таким образом, применение гендерно-ориентированного подхода у больных РА позволило описать особенности течения заболевания у мужчин на современном

этапе, изучить андрогенный статус и его взаимосвязь с показателями композиционного состава тела и состоянием костной ткани, а также уточнить особенности нарушения костного ремоделирования.



## ВЫВОДЫ

1. Течение РА у мужчин характеризуется развитием в дебюте заболевания в 55,2% случаев моно- и олигоартикулярного поражения, с формированием в последующие 18 [6; 33] месяцев типичной картины суставного полиартикулярного синдрома, с внесуставными проявлениями в 47,9% случаев.
2. Андрогенный дефицит, определенный по данным опросника *AMS*, выявлен у 87,5% больных РА, с учетом лабораторных показателей андрогенного статуса ВАД – у 49,2% пациентов и статистически значимо отличался от пациентов без РА. Уровень общего тестостерона не различался в группах сравнения, а ГСПГ в основной группе был значимо выше, чем у здоровых мужчин ( $p < 0,001$ ). Уровень ГСПГ положительно коррелировал с повышением СРБ ( $r = 0,312$ ,  $p = 0,016$ ) и наличием эрозий по данным рентгенографии ( $p = 0,023$ ).
3. Изменение композиционного состава тела отмечено у подавляющего числа больных РА мужского пола (93,2%). Остеопенический синдром выявлен у 71,9% больных, низкая тощая масса/пресаркопении – у 48,9% больных РА. Снижение тощей массы верхних и нижних конечностей, а также ИАТМ ассоциировались с более высокой активностью заболевания, большими значениями по опроснику *HAQ* и шкалам ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным компонентами, по опроснику *SF-36*. Наиболее частыми фенотипами являлись остеосаркопеническое ожирение (25%), остеопеническое ожирение (21,6%) и остеопеническая саркопении (14,8%).
4. Снижение уровня витамина D определено у 34,1% больных РА, что соответствовало дефициту/тяжелому дефициту. Нарушение костного метаболизма (33,4%), снижение маркера формирования костной ткани остеокальцина (27,5%), повышение уровня маркера костной резорбции

(5,9%) ассоциировались с увеличением дозы ГК ( $p=0,048$ ), поздней стадией РА ( $p=0,069$ ) и высокой активностью по *DAS28-COЭ* ( $p=0,058$ ).

5. Высокая индивидуальная вероятность 10-летних низкотравматических переломов выявлена у 27,1% пациентов с РА. Наиболее частыми факторами риска развития ОП и переломов были низкая МПКТ (71,9%), курение (58,3%), снижение СКФ (53,1%), ВАД (49,2%), прием ГК (44,8%) и дефицит витамина D (34,2%). Включение ВАД в калькулятор *FRAX* у больных РА не влияло на индивидуальную вероятность 10-летних переломов.
6. У 75% больных РА мужского пола в возрасте 50-70 лет отмечен болевой синдром в спине (люмбалгия – 77,8% случаев, люмбалгия в сочетании с торакалгией – 29,2% случаев). Рентгеноморфометрические признаки ОП выявлены у 41,7%, в том числе у 23,6% пациентов деформация тел позвонков 1-3 степени.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам мужского пола с РА в возрасте 50 лет и старше для выявления возрастного андрогенного дефицита необходимо использовать опросник по симптомам старения у мужчин (*AMS*) и определять концентрацию общего тестостерона и ГСПГ в сыворотке крови, а также уровень свободного тестостерона расчетным способом.
2. Для своевременной диагностики остеопенического синдрома у мужчин с РА необходимо включать в программу обследования *DXA* поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, независимо от длительности, активности и стадии заболевания.
3. Исследование композиционного состава тела с использованием *DXA* по программе «*Whole body*» и определением мышечной массы (ИАТМ) рекомендуется выполнять всем пациентам мужского пола с РА старше 50 лет в связи с высокой частотой остеосаркопении, особенно при наличии ВАД, высокой активности заболевания и выраженными функциональными нарушениями по опроснику *HAQ*.
4. Результаты определения композиционного состава тела у больных РА мужского пола могут быть использованы при разработке индивидуальных программ реабилитации, направленных на поддержание мышечной (тощей) массы и профилактику падений.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	–	артериальная гипертензия
АТМ	–	аппендикулярная тощая (мышечная) масса
АЦЦП	–	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВП	–	базисные противовоспалительные препараты
БС	–	боль в спине
ВАД	–	возрастной андрогенный дефицит
ВАШ	–	визуальная аналоговая шкала
ГК	–	глюкокортикоиды
ГСПГ	–	глобулин, связывающий половые гормоны
ДГТ	–	дигидротестостерон
ДГЭА	–	дегидроэпиандростерон
ДГЭАС	–	дегидроэпиандростерона сульфат
ДИ	–	доверительный интервал
ИАТМ	–	индекс аппендикулярной тощей массы
ИЖМ	–	индекс жировой массы
ИК	–	индекс курильщика
ИЛ	–	интерлейкин
ИМТ	–	индекс массы тела
ИЧВД	–	индекс числа выбранных дескрипторов
ЛГ	–	лютеинизирующий гормон
МПКТ	–	минеральная плотность костной ткани
НПВП	–	нестероидный противовоспалительный препарат
ОБ	–	объем бедер
ОП	–	остеопороз
ОТ	–	объем талии
ОШ	–	отношение шансов
ПМФС	–	проксимальный межфаланговый сустав
ПТГ	–	паратиреоидный гормон

ПФС	–	пястно-фаланговый сустав
РА	–	ревматоидный артрит
РИБ	–	ранговый индекс боли
РФ	–	ревматоидный фактор
СКФ	–	скорость клубочковой фильтрации
СО	–	саркопеническое ожирение
ФК	–	функциональный класс
ФНО-альфа	–	фактора некроза опухоли-альфа
ФСГ	–	фолликулостимулирующий гормон
ХБП	–	хроническая болезнь почек
ЧБС	–	число болезненных суставов
ЧПС	–	число припухших суставов
ЩФ	–	щелочная фосфатаза
AMS	–	Aging Males Symptoms, возрастные симптомы мужчины
Ь-СТх	–	С-концевые телопептиды коллагена I типа
DAS	–	Disease Activity Score, индекс активности заболевания
DXA	–	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
FRAX	–	десятилетняя вероятность остеопоротических переломов
HAQ	–	Health Assessment Questionnaire, оценка состояния здоровья
SD	–	стандартное отклонение

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Амирджанова, В. Н. Валидация русско-язычной версии Health assessment questionnaire (HAQ) / В. Н. Амирджанова, Г. М. Койлубаева, Д. В. Горячев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 2. – С. 59-64.
2. Андрианова, И. А. Комплексная оценка качества жизни больных ревматоидным артритом / И. А. Андрианова, В. Н. Амирджанова, А. П. Жорняк [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 11-17.
3. Антонова, С. М. Некоторые показатели метаболизма костной ткани и интерлейкины как факторы риска развития остеопороза у больных с ранним ревматоидным артритом : автореф. дис. ... канд. мед. наук // С. М. Антонова. – Оренбург, 2013. – 32 с.
4. Апетов, С. С. Роль половых гормонов: андрогенов и эстрогенов, в профилактике и терапии остеопороза у мужчин и женщин / С. С. Апетов, С. Ю. Калининченко // Фарматека. – 2013. – № S2. – С. 43-45.
5. Белая, Ж. Е. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Ж. Е. Белая, К. Ю. Белова, Е. В. Бирюкова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24. – № 2. – С. 4-47.
6. Галушко, Е. А. Распространенность ревматических заболеваний в России / Е. А. Галушко, Е. Л. Насонов // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – № 1. – С. 32-39.
7. Гладкова, Е. Н. Тяжелый остеопороз у мужчин в Российской Федерации (исследование ОСТЕО-РФ) / Е. Н. Гладкова, О. М. Лесняк, Н. О. Александров [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 74-75.
8. Гордеев, А. В. Ревматоидный артрит. Вопросы распространенности, классификации, диагностики и ведения больных / А. В. Гордеев, А. М. Сатыбалдыев, Е. А. Галушко [и др.] // Opinion Leader – 2018. – Т. 14. – № 6. – С. 74-79.

9. Гребенникова, Т. А. Остеосаркопения: патогенез, диагностика и возможности терапии / Т. А. Гребенникова, Т. Т. Цориев, Ю. Р. Воробьева [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75. – № 3. – С. 240-249.
10. Гусейнова, А. С. Комплексная оценка цитокинового профиля и метаболизма костной ткани у больных ревматоидным артритом / А. С. Гусейнова, А. Г. Гаджиев, А. М. Эфендиев [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2019. – № 3. – С. 3-8.
11. Дадаева, В. А. Композиционный состав тела у пациентов с метаболическим синдромом / В. А. Дадаева, Р. А. Еганян, Л. В. Купрейшвили [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – № 3. – С. 69-75.
12. Добровольская, О. В. Минеральная плотность костной ткани и аппендикулярная мышечная масса у больных ревматоидным артритом / О. В. Добровольская, Н. В. Торопцова, М. В. Черкасова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 15. – С. 10-14.
13. Дружилов, М. А. Ультразвуковая оценка абдоминальной висцеральной жировой ткани как инструмент стратификации ожирения в отношении высокого кардиометаболического риска / М. А. Дружилов, О. Ю. Дружилова, Т. Ю. Кузнецова // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15. – № 4. – С. 70-75.
14. Дудинская, Е. Н. Остеопороз у пожилых пациентов / Е. Н. Дудинская, Н. В. Браилова, В. А. Кузнецова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2019. – Т. 22. – № 3. – С. 34-40.
15. Дыдыкина, И. С. Изучение локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом / И. С. Дыдыкина, П. О. Кожевникова // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57. – № 3 – С. 328-332.
16. Ершова, О. Б. Многофакторность развития остеопороза: обзор научных исследований кафедры терапии Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета / О. Б. Ершова, К. Ю. Белова, Ю. В. Барышева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 2. – С. 187-190.

17. Зинчук, И. Ю. Социальное бремя ревматоидного артрита / И. Ю. Зинчук, В. Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – № 3. – С. 31–335.
18. Каприн, А. Д. Современные подходы к диагностике и лечению возрастного андрогенного дефицита у мужчин / А. Д. Каприн, А. А. Костин, К. В. Иваненко [и др.] // Лечебное дело. – 2017. – Т. 3. – С. 6-10.
19. Кожевникова, П. О. Особенности течения ревматоидного артрита у пожилых людей / П. О. Кожевникова, И. С. Дыдыкина, А. М. Ли́ла // Клиническая геронтология. – 2020. – Т. 26. – № 11-12. – С. 46-52.
20. Кудряшова, Е. Влияние 52 недель футбольных и силовых тренировок на композиционный состав тела и мышечную функцию здоровых мужчин старше 65 лет: рандомизированное контролируемое исследование / Е. Кудряшова // Актуальная эндокринология. – 2016. – № 4. – С. 23-36.
21. Лесняк, О. М. Десятилетняя вероятность переломов по калькулятору FRAX: какой порог вмешательства использовать и как? / О. М. Лесняк, Е. Н. Гладкова, О. Б. Ершова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57. – № 6. – С. 626-635.
22. Летаева, М. В. Минеральная плотность костной ткани и показатели костного метаболизма у мужчин с ревматоидным артритом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / М. В. Летаева. – Барнаул, 2010. – 23 с.
23. Ли́ла, А. М. Некоторые показатели метаболизма костной ткани у больных ревматоидным артритом / А. М. Ли́ла, Е. С. Бутерус // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2013. – Т. 5. – №. 4. – С. 35-39.
24. Мурадянц, А. А. Остеопороз и саркопения у больных ревматоидным артритом: возможности диагностики и лечения / А. А. Мурадянц, Н. А. Шостак, А. А. Кондрашов [и др.] // Opinion Leader. – 2020. – Т. 33. – № 4. – С. 74-83.
25. Мурадянц, А. А. Ранний ревматоидный артрит: клинико-лабораторные и инструментальные аспекты диагностики : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Мурадянц. — Ярославль, 2000. – 32 с.



26. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы / Е. Л. Насонов, А. М. Лиля // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 5. – С. 4-7.
27. Насонов, Е. Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.
28. Никитинская, О. А. Возможности использования калькулятора 10-летней вероятности переломов FRAX® у больных ревматоидным артритом / О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57. – № 3. – С. 284-288.
29. Никитинская, О. А. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия» / О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова, Н. В. Демин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 3. – С. 310-315.
30. Никитинская, О. А. Факторы риска остеопороза и остеопоротических переломов у мужчин в возрасте 50 лет и старше / О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20. – №. 1. – С. 7-11.
31. Окорочков, П. А. Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение / П. А. Окорочков, О. В. Васюкова, А. В. Воронцов // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 3. – С. 53-58.
32. Прокаева, Т. Б. Ревматоидный артрит у мужчин : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Б. Прокаева. – М., 1991. – 25 с.
33. Раскина, Т. А. Гендерные особенности остеопенического синдрома в зависимости от активности ревматоидного воспаления / Т. А. Раскина, М. В. Летаева // Современная ревматология. – 2010. – № 3. – С. 28-33.
34. Раскина, Т. А. Комплексная оценка метаболизма костной ткани у больных ревматоидным артритом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т. А. Раскина. - Кемерово, 2002. – 40 с.
35. 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.

36. Рубцова, О. А. Особенности композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани у женщин с ранним ревматоидным артритом / О. А. Рубцова, С. Е. Мясоедова, Е. С. Полтырева // *Остеопороз и остеопатии*. – 2020. – Т. 23. – №. 2. – С. 143-144.
37. Сеницына, О. С. Факторы, влияющие на развитие тяжелого остеопороза у мужчин / О. С. Сеницына, О. Б. Ершова, К. Ю. Белова [и др.] // *Остеопороз и остеопатии*. – 2020. – Т. 23. – №. 2. – С. 157-158.
38. Смирнов А. В. Атлас лучевой диагностики первичного остеопороза / А. В. Смирнов // М.: ИМА-ПРЕСС. – 2011. – С. 60.
39. Таскина, Е. А. Факторы, определяющие риск возникновения остеопороза шейки бедра, у больных ревматоидным артритом / Е. А. Таскина, Л. И. Алексеева, И. С. Дыдыкина [и др.] // *Остеопороз и остеопатии*. – 2016. – Т. 19. – № 2. – С. 50-51.
40. Торопцова, Н. В. Патология костно-мышечной системы: фокус на саркопению и остеосаркопению / Н. В. Торопцова, А. Ю. Феклистов // *Медицинский совет*. – 2019. – № 4. – С. 78-86.
41. Тотров, И. Н. Механизмы развития остеопороза у больных ревматоидным артритом : автореф. дис . . . д-ра мед. наук / И. Н. Тотров. – Ярославль, 2006. – 47 с.
42. Феклистов, А. Ю. Частота патологических фенотипов состава тела у больных ревматоидным артритом / А. Ю. Феклистов, О. В. Добровольская, Н. В. Демин [и др.] // *Остеопороз и остеопатии* – 2020. – Т. 23. – №. 2. – С.184.
43. Фоломеева, О. М. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER) / О. М. Фоломеева, Е. Л. Насонов, И. А. Андрианов [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. – 2010 – Т. 48. – №. 1. – С. 50-60.
44. Эрдес, Ш. Вопросник SF-36 и использование его при ревматоидном артрите / Ш. Эрдес, К. Ш. Эрдес // *Научно-практическая ревматология*. – 2003. – № 2. – С. 47-52.

45. Adami, G. An exploratory study on the role of vitamin D supplementation in improving pain and disease activity in rheumatoid arthritis / G. Adami, M. Rossini, L. Bogliolo [et al.] // *Mod Rheumatol.* – 2018. – Vol. 29. – № 6. – P.1059-1062.
46. Adami, G. Effects of TNF inhibitors on parathyroid hormone and Wnt signaling antagonists in rheumatoid arthritis / G. Adami, G. Orsolini, S. Adami [et al.] // *Calcif Tissue Int.* – 2016. – Vol. 99. – № 4. – P. 360-364.
47. Adami, G. Glucocorticoid-induced osteoporosis update / G. Adami, K. G. Saag // *Curr Opin Rheumatol.* – 2019. – Vol. 31. – № 4. – P. 388-393.
48. Adami, G. Osteoporosis pathophysiology, epidemiology, and screening in rheumatoid arthritis / G. Adami, K. G. Saag // *Current rheumatology reports.* – 2019. – Vol. 21. – № 7. – P. 1-10.
49. Ajeganova, S. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term follow-up from disease onset / S. Ajeganova, M. L. Andersson, I. Hafström [et al] // *Arthritis care & research.* – 2013. – Vol. 65. – № 1. – P. 78-87.
50. Albrecht, K. Clinical remission in rheumatoid arthritis. Data from the early arthritis cohort study CAPEA / K. Albrecht, J. Callhoff, E. Edelmann [et al.] // *Zeitschrift für Rheumatologie.* – 2016. – Vol. 75. – №. 1. – P. 90-96.
51. Albrecht, K. Gender-spezifische Unterschiede der Komorbidität bei rheumatoider Arthritis / K. Albrecht // *Zeitschrift für Rheumatologie.* – 2014. – Vol. 73. – №. 7. – P. 607-614.
52. Aletaha, D. Rheumatoid factor determines structural progression of rheumatoid arthritis dependent and independent of disease activity / D. Aletaha, F. Alasti, J. S. Smolen // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72. – P. 875-880.
53. Allan, C. A. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men / C. A. Allan, B. J. Strauss, R. I. McLachlan // *Int J Impot Res.* – 2007. – Vol. 19. – № 5.– P. 448-457.
54. Almeida, M. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology / M. Almeida, M. R. Laurent, V. Dubois [et al.] // *Physiological reviews.* – 2017. – Vol. 97. – № 1. – P. 135-187.

55. Alpízar-Rodríguez, D. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis / D. Alpízar-Rodríguez, N. Pluchino, G. Canny [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2017. – Vol. 56 – № 8. – P. 1254-1263.
56. Alswat, K. A. Gender disparities in osteoporosis / K. A. Alswat // *Journal of clinical medicine research* – 2017. – Vol. 9. – № 5. – P. 382-387.
57. Amiche, M. A. Impact of cumulative exposure to high-dose oral glucocorticoids on fracture risk in Denmark: a populationbased case-control study / M. A. Amiche, S. Abtahi, J. H. M. Driessen [et al.] // *Arch Osteoporos.* – 2018. – Vol. 13. – № 1. – P.1-10.
58. Arnaud, L. Effect of corticosteroids and cyclophosphamide on sex hormone profiles in male patients with systemic lupus erythematosus or systemic sclerosis / L. Arnaud, A. Nordin, H. Lundholm [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2017. – Vol. 69. – №. 6. – P. 1272-1279.
59. Attar, S. M. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis / S. M. Attar // *Saudi Med J*. – 2012. – Vol. 33. – №. 5. – P. 520-525.
60. Aurrecochea, E. Gender-associated comorbidities in rheumatoid arthritis and their impact on outcome: data from GENIRA / E. Aurrecochea, J. Llorca Diaz, M. L. Diez Lizuain [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2017. – Vol. 37. – № 4. – P. 479-485.
61. Azzeh, F. S. Vitamin D is a good marker for disease activity of rheumatoid arthritis disease / F. S. Azzeh, O. A. Kensara // *Disease markers*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-6.
62. Bączyk, G. The evaluation of the functioning and of the quality of life of patients with rheumatoid arthritis / G. Bączyk // *Roczniki Akademii Medycznej W Białymstoku*. – 2005. – Vol. 50. – P. 170–173.
63. Baggio, G. Gender medicine: a task for the third millennium / G. Baggio, Corsini, A., Floreani [et al.] // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2013. – Vol. 51. – №. 4. – P. 713-727.
64. Baillargeon, J. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease / J. Baillargeon, S. Al Snih, M. A. Raji [et al.] // *Clinical rheumatology*. – 2016. – Vol. 35. – №. 12. – P. 2983-2987.

65. Baker, J. F. Are men at greater risk of lean mass deficits in rheumatoid arthritis? / J. F. Baker, J. Long, S. Ibrahim [et al.] // *Arthritis care & research.* – 2015. – Vol. 67. – №. 1. – P. 112-119.
66. Balasubramanian, A. Glucocorticoid exposure and fracture risk in a cohort of US patients with selected conditions / A. Balasubramanian, S. W. Wade, R. A. Adler [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research.* – 2018. – Vol. 33. – № 10 – P. 1881–1888.
67. Batmaz, I. Serum osteocalcin, bone alkaline phosphatase and cathepsin k levels of patients with postmenopausal RA: correlation with disease activity and joint damage / I. Batmaz, G. Ö. K. H. A. N. Cakirca, M. A. Sariyildiz [et al.] // *Acta Med Mediterr.* – 2014. – Vol. 30. – P. 397-401.
68. Baumgartner, R. N. Body composition in healthy aging / R. N. Baumgartner // *Ann N Y Acad Sci.* – 2000. – Vol. 904. – № 1. – P.437-448.
69. Baumgartner, R. N. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico / R. N. Baumgartner, K. M. Koehler, D. Gallagher [et al.] // *American Journal of Epidemiology.* – 1998. – Vol. 147. – № 8. – P. 755-763.
70. Baumgartner, R. N. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women / R. N. Baumgartner, D. L. Waters, D. Gallagher [et al.] // *Mech Ageing Dev.* – 1999. – Vol. 107. – № 2. – P. 123-136.
71. Baykara, R. A. Low back pain in patients with rheumatoid arthritis: clinical characteristics and impact of low back pain on functional ability and health related quality of life / R. A. Baykara, Z. Bozgeyik, O. Akgul, [et al.] // *J Back Musculoskelet Rehabil.* – 2013. – Vol. 26. – № 4. – P. 367-374.
72. Bedi, G. S. Quality of life in Indian patients with rheumatoid arthritis / G. S. Bedi, N. Gupta, R. Handa [et al.] // *Quality of life Research.* – 2005. – T. 14. – № 8. – C. 1953-1958.
73. Bentler, S. E. The Aftermath of Hip Fracture: Discharge Placement, Functional Status Change, and Mortality / S. E. Bentler, L. Liu, M. Obrizan [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2009. – Vol. 170. – №. 10. – P. 1290-1299.

74. 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.
75. Birrell, F. N. How does the short form 36 health questionnaire (SF-36) in rheumatoid arthritis (RA) relate to RA outcome measures and SF-36 population values? A cross-sectional study / F. N. Birrell, A. B. Hassell, P. W. Jones [et al.] // *Clinical Rheumatology.* – 2000. – Vol. 19. – № 3. – P. 195-199.
76. Black, R. J. Decline in hand bone mineral density indicates increased risk of erosive change in early rheumatoid arthritis / R. J. Black, L. Spargo, C. Schultz [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2014. – Vol. 66. – № 4. – P. 515-522.
77. Blaney, G. P. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease / G. P. Blaney, P. J. Albert, A. D. Proal // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2009. – Vol. 1173. – № 1. – P. 384-390.
78. Blavnsfeldt, A. B. G. The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials / A. B. G. Blavnsfeldt, A. de Thurah, M. D. Thomsen [et al.] // *Bone.* – 2018. – Vol. 114. – P. 172-180.
79. Book, C. Changes in body composition after 2 years with rheumatoid arthritis / C. Book, M. K. Karlsson, J. Å. Nilsson [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology.* – 2011. – Vol. 40. – № 2. – P. 95-100.
80. Book, C. Early rheumatoid arthritis and body composition / C. Book, M. K. Karlsson, K. Akesson [et al.] // *Rheumatol Oxf Engl.* – 2009. – Vol. 48. – № 9. – P. 1128-1132.
81. Bor, A. Gender inequalities in the treatment of osteoporosis / A. Bor, M. Matuz, N. Gyimesi [et al.] // *Maturitas.* – 2015. – Vol. 80. – № 2. – P. 162-169.
82. Brance, M. L. Prevalence of sarcopenia and whole-body composition in rheumatoid arthritis / M. L. Brance, S. Di Gregorio, B. A. Pons-Estel [et al.] // *JCR: Journal of Clinical Rheumatology.* – 2021. – Vol. 27. – № 6S. – P. S153-S160.
83. Brance, M. L. 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.

84. Briot, K. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis / K. Briot, B. Cortet, T. Thomas [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2012. – Vol. 79. – № 3. – P. 304-313.
85. Bruce, B. The Health Assessment Questionnaire (HAQ) / B. Bruce, J. F. Fries // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2005. – Vol. 23. – № 5. – P. S14-S18.
86. Calguneri, M. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey / M. Calguneri, K. Ureten, M. A. Ozturk [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2006. – Vol. 24. – № 3. – P. 305-308.
87. Castagnetta, L. A. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis / L. A. Castagnetta, G. Carruba, O. M. Granata [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2003. – Vol. 30. – № 12. – P. 2597-2605.
88. Cauley, J. A. Risk factors for hip fracture in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS) / J. A. Cauley, P. M. Cawthon, K. E. Peters [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2016. – Vol. 31. – № 10. – P. 1810-1819.
89. Chen, L-K. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia / L-K. Chen, L-K. Liu, J. Woo [et al.] // *J Am Med Dir Assoc*. – 2014. – Vol. 15. – № 2. – P. 95-101.
90. Chin, K. Y. Vitamin D is significantly associated with total testosterone and sex hormone-binding globulin in Malaysian men / K. Y. Chin, S. Ima-Nirwana, W. Z. Wan Ngah // *The Aging Male*. – 2015. – Vol. 18. – № 3. – P. 175-179.
91. Clynes, M. A. 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, No 5. – P. 445–452.
92. Coiffier, G. Common bone turnover markers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: a literature review / G. Coiffier, B. Bouvard, F. Chopin [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2013. – Vol. 80 – № 3. – P. 250-257.

93. Compston, J. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis / J. Compston, A. Cooper, C. Cooper [et al.] // Archives of osteoporosis. – 2017. – Vol. 12. – № 1. – . 43.
94. Cooper, C. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture / C. Cooper, C. Coupland, M. Mitchell // Ann Rheum Dis. – 1995. – Vol. 54. – № 1. – P.49-52.
95. Cosman, F. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis / F. Cosman, S. J. de Beur, M. S. LeBoff [et al.] // Osteoporos Int. – 2014. – Vol. 25. – № 10. – P. 2359-2381.
96. Coulson, K. A. 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.
97. Craig, S. M. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis / S. M. Craig, F. Yu, J. R. Curtis [et al.] // The Journal of rheumatology. – 2010. – Vol. 37. – №. 2. – P. 275-281.
98. Cruz-Jentoft, A. J. 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 and Ageing. – 2010. – Vol. 39 – № 4. – P. 412-423.
99. Cruz-Jentoft, A. J. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A. J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer [et al.] // Age and Ageing. – 2019. – Vol. 48 – № 1. – P. 16-31.
100. Cutolo, M. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis / M. Cutolo, E. Balleari, M. Giusti [et al.] // Arthritis Rheum. – 1991. – Vol. 34. – № 1. – P. 1-5.
101. Cutolo, M. Androgens in rheumatoid arthritis: when are they effectors? / M. Cutolo // Arthritis Res Ther. – 2009. – Vol. 11. – № 5. – P. 1-3.



102. Cutolo, M. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe / M. Cutolo, K. Otsa, K. Laas [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2006. – Vol. 24. – №. 6. – P. 702-704.
103. Cutolo, M. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical and gonadal functions in rheumatoid arthritis / M. Cutolo, A. Sulli, C. Pizzorni [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2003. – Vol. 992. – № 1. – P. 107-117.
104. Cutolo, M. Sex hormone status of male patients with rheumatoid arthritis: evidence of low serum concentrations of testosterone at baseline and after human chorionic gonadotropin stimulation / M. Cutolo, E. Balleari, M. Giusti [et al.] // *Arthritis & Rheumatism.* – 1988. – Vol. 31. – №. 10. – P. 1314-1317.
105. Cutolo, M. Sex hormones and rheumatoid arthritis / M. Cutolo, B. Villaggio, C. Craviotto [et al.] // *Autoimmunity reviews.* – 2002. – Vol. 1. – № 5. – P. 284-289.
106. D'Amelio, P. Male osteoporosis in the elderly / P. D'Amelio, G. C. Isaia // *Osteoporos Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 907689.
107. D'Andrea, S. Relationship of Vitamin D status with testosterone levels: A systematic review and meta-analysis / S. D'Andre, A. Martorella, F. Coccia [et al.] // *Endocrine.* – 2021. – Vol. 72. – P. 49-61.
108. Da Silva, J. A. P. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data / J. A. P. Da Silva, J. W. Jacobs, J. R. Kirwan [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 65. – № 3. – P. 285-293.
109. Dar, L. Are obesity and rheumatoid arthritis interrelated? / L. Dar, S. Tiosano, A. Watad [et al.] // *International journal of clinical practice.* – 2018. – Vol. 72. – № 1. – P. e13045.
110. Davidson, J. M. Hormonal changes and sexual function in aging men / J. M. Davidson, J. J. Chen, L. Crapo [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1983. – Vol. 57. – № 1. – P. 71-77.
111. Davison, K. K. Percentage of body fat and body mass index are associated with mobility limitations in people aged 70 and older from NHANES III / K. K. Davison, E. S. Ford, M. E. Cogswell [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2002. – Vol. 50. – № 11. – P. 1802-1809.

112. De Martinis, M. Gender differences in osteoporosis: A single-center observational study / M. De Martinis, M. M. Sirufo, M. Polsinelli [et al.] // *The world journal of men's health*. – 2021. – Vol. 39. – № 4. – P. 750-759.
113. Delmonico, M. J. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women / M. J. Delmonico, T. B. Harris, J-S. Lee J-S [et al.] // *J Am Geriatr Soc*. – 2007. – Vol. 55. – № 5. – P. 769-774.
114. Donini, L. M. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review / L. M. Donini, L. Busetto, J. M. Bauer [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2020. – Vol. 39. – № 8. – P. 2368-2388.
115. Dougados, M. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) / M. Dougados, M. Soubrier, A. Antunez [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2014. – Vol. 73. – № 1. – P. 62-68.
116. Drey, M. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone / M. Drey, C. C. Sieber, T. Bertsch [et al.] // *Aging clinical and experimental research*. – 2016. – Vol. 28. – № 5. – P. 895-899.
117. Dy, C. J. Sex and gender considerations in male patients with osteoporosis / C. J. Dy, L. E. LaMont, Q. V. Ton [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research* – 2011. – Vol. 469. – № 7. – P. 1906-1912.
118. El Maghraoui, A. Does rheumatoid cachexia predispose patients with rheumatoid arthritis to osteoporosis and vertebral fractures? / A. El Maghraoui, S. Sadni, A. Rezqi [et al.] // *J Rheumatol*. – 2015. – Vol. 42. – № 9. – P. 1556-1562.
119. El-Labban, A. S. Pattern of Young and Old Onset Rheumatoid Arthritis (YORA and EORA) among a group of Egyptian patients with rheumatoid arthritis / A. S. El-Labban, H. A. Omar, R. R. El-Shereif [et al.] // *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. – 2010. – Vol. 3. – P. 25-31.
120. Elde, K. D. FRAX 10-yr fracture risk in rheumatoid arthritis-assessments with and without bone mineral density may lead to very different results in the individual

- patient / K. D. Elde, O. R. Madsen // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2019. – Vol. 22. – № 1. – P. 31-38.
121. Elkan, A-C. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study / A-C. Elkan, N. Håkansson, J. Frostegård [et al.] // *Arthritis Res Ther*. – 2009. – Vol. 11. – № 2. – P. R37.
122. England, B. R. Cause-specific mortality in male US veterans with rheumatoid arthritis / B. R. England, H. Sayles, K. Michaud [et al.] // *Arthritis care & research*. – 2016. – Vol. 68. – № 1. – P. 36-45.
123. Engvall, I-L. 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.] // *Scand J Rheumatol*. – 2008. – Vol. 37. – № 5. – P. 321-328.
124. Fakharan, M. Investigating the levels of serum vitamin d in patients with rheumatoid arthritis referred to rasoul-akram hospital during 2011-2012 / M. Fakharan, A. Haghghi, M. Arabi [et al.] // *Iranian journal of medical sciences*. – 2014. – Vol. 39. – №. 5. – P. 476-479.
125. Farahmand, P. Male osteoporosis / P. Farahmand, R. Spiegel, J. D. Ringe // *Z Rheumatol*. – 2016. – Vol. 75 - № 5. – P. 459-465.
126. Fardellone, P. Bone loss, osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: a review / P. Fardellone, E. Salawati, L. Le Monnier [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – №. 10. – P. 1-18.
127. Fatima, J. Association of Sonographically Assessed Visceral and Subcutaneous Abdominal Fat with Insulin Resistance in Prediabetes / J. Fatima, N. Gupta, R. Karoli [et al.] // *The Journal of the Association of Physicians of India*. – 2019. – Vol. 67. – № 4. – P. 68-70.
128. Fatima, S. Health Assessment Questionnaire at One Year Predicts All-Cause Mortality in Patients With Early Rheumatoid Arthritis / S. Fatima, O. Schieir, M. F. Valois [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2021. – Vol. 73. – №. 2. – P. 197-202.

129. Favalli, E. G. Sex and management of rheumatoid arthritis / E. G. Favalli, M. Biggioggero, C. Crotti [et al.] // *Clinical reviews in allergy & immunology*. – 2019. – Vol. 56. – № 3. – P. 333-345.
130. Fernandez, C. J. Male obesity-related secondary hypogonadism–pathophysiology, clinical implications and management / C. J. Fernandez, E. C. Chacko, J. M. Pappachan // *European endocrinology*. – 2019. – Vol. 15. – №. 2. – P. 83-90.
131. Feser, M. Plasma 25, OH vitamin D concentrations are not associated with rheumatoid arthritis (RA)-related autoantibodies in individuals at elevated risk for RA / M. Feser, L. A. Derber, K. D. Deane [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2009. – Vol. 36. – №. 5. – P. 943-946.
132. Fielding, R. A. 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. – № 4. – P. 249-256.
133. Finkelstein, J. S. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men / J. S. Finkelstein, H. Lee, S. A. Burnett-Bowie [et al.] // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 369. – № 11. – P. 1011-1022.
134. Flurey, C. A. Men, rheumatoid arthritis, psychosocial impact and self-management: a narrative review / C. A. Flurey, S. Hewlett, K. Rodham [et al.] // *Journal of health psychology*. – 2016. – Vol. 21. – № 10. – P. 2168-2182.
135. Forslind, K. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP) / K. Forslind, M. Ahlmén, K. Eberhardt [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2004. – Vol. 63. – №. 9. – P. 1090-1095.
136. Forslind, K. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? / K. Forslind, I. Hafström, M. Ahlmen [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2007. – Vol. 66. – № 1. – P. 46-52.
137. Garfield, C. A Review of Men’s Health and Masculinity / C. Garfield, A. Isacco, T. E. Rogers [et al.] // *Am. J. Lifestyle Medicine*. – 2008. – Vol. 2. – № 6.– P. 474-487.

138. Gautier, A. Associations between visceral adipose tissue, inflammation and sex steroid concentrations in men / A. Gautier, F. Bonnet, S. Dubois [et al.] // *Clin Endocrinol.* – 2013. – Vol. 78. – № 3. – P. 373-378.
139. Gennari, L. Estrogen and fracture risk in men / L. Gennari, S. Khosla, J. P. Bilezikian // *Journal of Bone and Mineral Research.* – 2008. – Vol. 23. – № 10. – P. 1548-1551.
140. Ghosh, S. Sex drives dimorphic immune responses to viral infections / S. Ghosh, R. S. Klein // *J Immunol.* – 2017. – Vol. 198. - № 5. – P. 1782-1790.
141. Giles, J. T. 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.* – 2008. – Vol. 59. – № 6. – P. 807-815.
142. Giusti, A. Male osteoporosis / A. Giusti, G. Bianchi // *Reumatismo.* – 2014. – Vol. 66. – № 2. – P. 136-143.
143. Glass, D. J. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways / D. J. Glass // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2005. – Vol. 37. – № 10. – P. 1974-1984.
144. Gordon, D. Prolonged hypogonadism in male patients with rheumatoid arthritis during flares in disease activity / D. Gordon, G. H. Beastall, J. A. Thomson [et al.] // *Br J Rheumatol.* – 1988. – Vol. 27. – № 6. – P. 440-444.
145. Gossec, L. Influence of sex on disease severity in patients with rheumatoid arthritis / L. Gossec, J. Baro-Riba, M.-C. Bozonnat [et al.] // *The Journal of rheumatology.* – 2005. – Vol. 32. – № 8. – P.1448-1451.
146. Grossmann, M. Hypogonadism and male obesity: focus on unresolved questions / M. Grossmann // *Clinical endocrinology.* – 2018. – Vol. 89. – №. 1. – P. 11-21.
147. Gull, W. W. On a cretinoid state supervening in adult life in women / W. W. Gull // *Trans Clin Soc London.* – 1874. – Vol. 7. – P. 180-185.
148. Hall, G. M. A randomized trial of testosterone therapy in males with rheumatoid arthritis / G. M. Hall, J. P. Larbre, T. D. Spector [et al.] // *Rheumatology.* – 1996. – Vol. 35. – № 6. – P. 568–573.

149. Hall, S. A. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample / S. A. Hall, G. R. Esche, A. B. Araujo [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – Vol. 93. – № 10. – P. 3870-3877.
150. Harman, S. M. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men / S. M. Harman, E. J. Metter, J. D. Tobin [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2001. – Vol. 86. – № 2. – P. 724-731.
151. Harrison, S. R. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis / S. R. Harrison, D. Li, L. E. Jeffery [et al.] // *Calcified tissue international*. – 2020. – Vol. 106. – № 1. – P. 58-75.
152. 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 [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2002. – Vol. 61. – № 12. – P. 1085-1089.
153. Haugeberg, G. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register / G. Haugeberg, T. Uhlig, J. A. Falch [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2000. – Vol. 43. – №. 12. – P. 2776-2784.
154. Hauser, B. 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.
155. Heberlein, I. Prophylaxis and treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (ORA study) / I. Heberlein, W. Demary, H. Bloching [et al.] // *Zeitschrift fur Rheumatologie*. – 2011. – Vol. 70. – №. 9. – P. 793-798. 800.
156. Hecht, C. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA / C. Hecht, M. Englbrecht, J. Rech [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2015. – Vol. 74. – №. 12. – P. 2151-2156.

157. Heikkilä, R. Serum androgen-anabolic hormones and the risk of rheumatoid arthritis / R. Heikkilä, K. Aho, M. Heliövaara [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 1998. – Vol. 57. – № 5. – P. 281-285.
158. Heinemann L. A. Aging Males' Symptoms scale: a standardized instrument for the practice / L. A. Heinemann // *Journal of endocrinological investigation*. – 2005. – Vol. 28. – № 11. – P. 34-38.
159. Heinlen, L. Skeletal complications of rheumatoid arthritis / L. Heinlen, M. B. Humphrey // *Osteoporosis International*. – 2017. – Vol. 28. – № 10. – P. 2801-2812.
160. Helland, Y. Perceived influence of health status on sexual activity in RA patients: associations with demographic and disease-related variables / Y. Helland, H. Dagfinrud, T. K. Kvien // *Scandinavian journal of rheumatology*. – 2008. – Vol. 37. – № 3. – P. 194-199.
161. Helliwell, P. S. A clinical and radiographical study of back pain in rheumatoid arthritis / P. S. Helliwell, L. N. P. Zebouni, G. Porter [et al.] // *Rheumatology*. – 1993. – Vol. 32. – № 3. – P. 216-221.
162. Hirschfeld, H. P. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide / H. P. Hirschfeld, R. Kinsella, G. Duque // *Osteoporosis international*. – 2017. – Vol. 28. – № 10. – P. 2781-2790.
163. Hoes, J. N. Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients / J. N. Hoes, I. E. M. Bultink, W. F. Lems // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2015. – Vol. 16. – № 4. – P. 559-571.
164. Hugo, M. Energy expenditure and nutritional complications of metabolic syndrome and rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: an observational study using calorimetry and actimetry / M. Hugo, N. Mehsen-Cetre, A. Pierreisnard [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2016. – Vol. 55. – № 7. – P. 1202-1209.
165. Huo, Y. R. 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.

166. Iikuni, N. The influence of sex on patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort / N. Iikuni, E. Sato, M. Hoshi [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2009. – Vol. 36. – № 3. – P. 508-511.
167. Inaoka, M. Problems of posterior lumbar interbody fusion (PLIF) for the rheumatoid spondylitis of the lumbar spine / M. Inaoka, K. Tada, K. Yonenobu // *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. – 2002. – Vol. 122. – № 2. – P. 73-79.
168. Ishida, K. Rheumatoid Arthritis Onset from Shoulder Monoarthritis / K. Ishida, K. Nagira, H. Hagino, [et al.] // *Open access rheumatology: research and reviews*. – 2021. – Vol. 13. – P. 103-109.
169. Jackson, S. A. Vertebral fracture definition from population-based data: preliminary results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos) / S. A. Jackson, A. Tenenhouse, L. Robertson // *Osteoporosis international*. – 2000. – Vol. 11. – № 8. – P. 680-687.
170. Javaid, M. K. Prenatal and childhood influences on osteoporosis / M. K. Javaid, C. Cooper // *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. – 2002. – Vol. 16. – № 2. – P. 349-367.
171. Jawaheer, D. Disease progression and treatment responses in a prospective DMARD-naive seropositive early rheumatoid arthritis cohort: does gender matter? / D. Jawaheer, P. Maranian, G. Park [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2010. – Vol. 37. – № 12. – P. 2475-2485.
172. Jawaheer, D. Gender, body mass index and rheumatoid arthritis disease activity: results from the QUEST-RA Study / D. Jawaheer, J. Olsen, M. Lahiff [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2010. – Vol. 28. – №. 4. – P. 454-461.
173. Jawaheer, D. Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis / D. Jawaheer, R. F. Lum, P. K. Gregersen [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2006. – Vol. 54. – № 10. – P. 3087-3094.
174. Jawaheer, D. Significance of sex in achieving sustained remission in the consortium of rheumatology researchers of North America cohort of rheumatoid arthritis patients / D. Jawaheer, S. Messing, G. Reed [et al.] // *Arthritis care & research*. – 2012. – Vol. 64. – № 12. – P. 1811-1818.



175. Jimenez-Balderas, F. J. High frequency of association of rheumatic/autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction / F. J. Jimenez-Balderas, R. Tapia-Serrano, M. E. Fonseca [et al.] // *Arthritis Res.* – 2001. – Vol. 3. – №. 6. – P. 1-7.
176. Johnell, O. Epidemiology of osteoporotic fractures / O. Johnell, J. Kanis // *Osteoporosis international.* – 2005. – Vol. 16. – № 2. – P. S3-S7.
177. Juffer, P. Mechanically loaded myotubes affect osteoclast formation / P. Juffer, R. T. Jaspers, J. Klein-Nulend [et al.] // *Calcified tissue international.* – 2014. – Vol. 94. – № 3. – P. 319-326.
178. Kanis, J. FRAX with and without bone mineral density / J. Kanis, E. McCloskey, H. Johansson [et al.] // *Calcified tissue international.* – 2012. – Vol. 90. – № 1. – P. 1-13.
179. Kannegaard, P. N. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival / P. N. Kannegaard, S. van der Mark, P. Eiken [et al.] // *Age and ageing.* – 2010. – Vol. 39. – № 2. – P. 203-209.
180. Kaplan, S. A. Elevated high sensitivity C-reactive protein levels in aging men with low testosterone / S. A. Kaplan, A. O. Johnson-Levonas, J. Lin, [et al.] // *The Aging Male.* – 2010. – Vol. 13. – №. 2. – P. 108-112.
181. Kaptoge, S. When should the doctor order a spine X-ray? Identifying vertebral fractures for osteoporosis care: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) / S. Kaptoge, G. Armbrecht, D. Felsenberg [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research.* – 2004. – Vol. 19. – № 12. – P. 1982-1993.
182. Karlson, E. W. A prospective study of androgen levels, hormone-related genes and risk of rheumatoid arthritis / E. W. Karlson, L. B. Chibnik, M. McGrath [et al.] // *Arthritis research & therapy.* – 2009. – Vol. 11. – № 3. – P. 1-12.
183. Katz, P. P. Sex differences in assessment of obesity in rheumatoid arthritis / P. P. Katz, J. Yazdany, L. Trupin [et al.] // *Arthritis care & research.* – 2013. – Vol. 65. – №. 1. – P. 62-70.

184. Kaufman, J. M. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications / J. M. Kaufman, A. Vermeulen // *Endocrine reviews*. – 2005. – Vol. 26. – № 6. – P. 833-876.
185. Kawaguchi, Y. Radiologic findings of the lumbar spine in patients with rheumatoid arthritis, and a review of pathologic mechanisms / Y. Kawaguchi, H. Matsuno, M. Kanamori [et al.] // *Clinical Spine Surgery*. – 2003. – Vol. 16. – № 1. – P. 38-43.
186. Keller, C. Bone mineral density in women and men with early rheumatoid arthritis / C. Keller, I. Hafström, B. Svensson // *Scandinavian journal of rheumatology*. – 2001. – Vol. 30. – № 4. – P. 213-220.
187. Kemmler, W. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in older German men using recognized definitions: high accordance but low overlap! / W. Kemmler, M. Teschler, A. Weißenfels [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2017. – Vol. 28. – № 6. – P. 1881-1891.
188. Khosla, S. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men / S. Khosla, L. J. 3rd Melton, E. J. Atkinson [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2001. – Vol. 86. – № 8. – P. 3355-3361.
189. Kłak, A. Social implications of rheumatic diseases / A. Kłak, F. Raciborski, P. Samel-Kowalik // *Reumatologia*. – 2016. – Vol. 54. – № 2. – P. 73-78.
190. Kleyer, A. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies / A. Kleyer, S. Finzel, J. Rech [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – Vol. 73. – № 5. – P. 854-860.
191. Kothe, R. Impact of low back pain on functional limitations, depressed mood and quality of life in patients with rheumatoid arthritis / R. Kothe, T. Kohlmann, T. Klink [et al.] // *Pain*. – 2007. – Vol. 127. – № 1-2. – P. 103-108.
192. Kotler, D. P. Cachexia / D. P. Kotler // *Ann Intern Med*. – 2000. – Vol. 133. – P. 622-634.
193. Kovacs, W. J. Sexual dimorphism of RA manifestations: genes, hormones and behavior / W. J. Kovacs, N. J. Olsen // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2011. – Vol. 7. – № 5. – P. 307-310.

194. Krabben, A. Serum pyridinoline levels and prediction of severity of joint destruction in rheumatoid arthritis / A. Krabben, R. Knevel, T. W. J. Huizinga [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2013. – Vol. 40. – № 8. – P. 1303-1306.
195. Krasselt, M. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis / M. Krasselt, C. Baerwald // *Dtsch Med Wochenschr*. – 2016. – Vol. 141. – № 5. – P. 352-357.
196. Krishnan, E. Smoking-gender interaction and risk for rheumatoid arthritis / E. Krishnan, T. Sokka, P. Hannonen // *Arthritis Res Ther*. – 2003. – Vol. 5. – № 3. – P. 1-5.
197. Kvien, T. K. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio / T. K. Kvien, T. Uhlig, S. Ødegård [et al.] // *Annals of the New York academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 1069. – № 1. – P. 212-222.
198. Kweon, S. M. Male patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of osteoporosis: frequency and risk factors / S. M. Kweon, D. H. Sohn, J. H. Park [et al.] // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97. – № 24. – P. e11122.
199. Kyle U. G. Body composition interpretation: contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index / U. G. Kyle, Y. Schutz, Y. M. Dupertuis [et al.] // *Nutrition*. – 2003. – Vol. 19. – № 7-8. – P. 597-604.
200. Laurent, M. R. Age-related bone loss and sarcopenia in men / M. R. Laurent, L. Dedeyne, J. Dupont [et al.] // *Maturitas*. – 2019. – Vol. 122. – P. 51-56.
201. Laurent, M. R. Osteoporosis in men: what is similar and what is different? / M. R. Laurent, E. Gielen, E. Orwoll [et al.] // *Marcus and Feldman's Osteoporosis*. – Content Repository Only! – 2021. – Vol. 1. – P. 589-632.
202. Lee, D. M. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study / D. M. Lee, A. Tajar, S. R. Pye [et al.] // *Eur. J. Endocrinol*. – 2012. – Vol. 166. – № 1. – P. 77-85.
203. Lee, J. Public health impact of risk factors for physical inactivity in adults with rheumatoid arthritis / J. Lee, D. Dunlop, L. Ehrlich-Jones [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2012. – Vol. 64. – P. 488-493.

204. Lee, Y. H. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis / Y. H. Lee, S. C. Bae // *Clin Exp Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34. – № 5. – P. 827-833.
205. Lemmey, A. B. 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.* – 2016. – Vol. 55. – №. 10. – P. 1736-1745.
206. Leone, A. Sex- and Age-Related Differences in the Contribution of Ultrasound-Measured Visceral and Subcutaneous Abdominal Fat to Fatty Liver Index in Overweight and Obese Caucasian Adults / A. Leone, A. Battezzati // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11. – № 12. – P. 3008.
207. Letarouilly, J. G. Body composition in patients with rheumatoid arthritis: a narrative literature review / J. G. Letarouilly, R. M. Flipo, B. Cortet [et al.] // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* – 2021. – Vol. 13. – P. 1759720X211015006.
208. Lin, J-Z. Myopenia is associated with joint damage in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study / J-Z. Lin, J-J. Liang, J-D. Ma [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2019. – Vol. 10. – № 2. – P. 355-367.
209. Lin, J. Serum vitamin D level and rheumatoid arthritis disease activity: review and meta-analysis / J. Lin, J. Liu, M. L. Davies [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. e0146351.
210. Liu, Y. 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 & research.* – 2017. – Vol. 69. – № 2. – P. 157-165.
211. Lleo, A. Is autoimmunity a matter of sex? / A. Lleo, P. M. Battezzati, C. Selmi [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2008. – Vol. 7. – №. 8. – P. 626-630.
212. Llorente, I. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: dangerous liaisons / I. Llorente, N. García-Castañeda, C. Valero [et al.] // *Frontiers in Medicine.* – 2020. – Vol. 7. – P. 802.
213. Lotter, H. Sex differences in immunity / H. Lotter, M. Altfeld // *Seminars in immunopathology.* – 2019. – Vol. 41. – № 2. – P. 133-135.

214. Lunenfeld, B. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men / B. Lunenfeld, G. Mskhalaya, M. Zitzmann [et al.] // *The Aging Male*. – 2015. – Vol. 18. – № 1. – P. 5-15.
215. Ma, C. 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.] // *Archives of osteoporosis*. – 2017. – Vol. 12. – №. 1. – P. 33.
216. Machann, J. Age and gender related effects on adipose tissue compartments of subjects with increased risk for type 2 diabetes: a whole body MRI/MRS study / J. Machann, C. Thamer, B. Schnoedt [et al.] // *MAGMA*. – 2005. – Vol. 18. – № 3. – P. 128-137.
217. Makras, P. The 2018 Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece // P. Makras, A. D. Anastasilakis, G. Antypas [et al.] // *Archives of osteoporosis*. – 2019. – Vol. 14. – № 1. – P. 1-10
218. Mangnus, L. Bone mineral density loss in clinically suspect arthralgia is associated with subclinical inflammation and progression to clinical arthritis / L. Mangnus, H. W. van Steenberg, M. Reijniere [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. – 2017. – Vol. 46. – № 5. – P. 364-368.
219. Matcham, F. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis / F. Matcham, I. C. Scott, L. Rayner, [et al.] // *Seminars in arthritis and rheumatism*. – WB Saunders, 2014. – Vol. 44. – № 2. – P. 123-130.
220. Mateo, L. Sex hormone status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis / L. Mateo, J. M. Nolla, M. R. Bonnin [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 1995. – Vol. 22. – № 8. – P. 1455-1460.
221. Mauvais-Jarvis, F. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine / F. Mauvais-Jarvis, N. B. Merz, P. J. Barnes [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – №. 10250. – P. 565-582.
222. McInnes, I. B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. B. McInnes, G. Schett // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365. – № 23. – P. 2205-2219.

223. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods / R. Melzack // *Pain*. – 1975. – Vol. 1. – № 3. – P. 277-299.
224. Michaud, K. Comorbidities in rheumatoid arthritis / K. Michaud, F. Wolfe // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. – 2007. – Vol. 21. № 5. – P. 885-906.
225. Mikuls, T. R. Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry / T. R. Mikuls, B. T. Fay, K. Michaud [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – Vol. 50. – P. 101-109.
226. Mirone, L. A study of serum androgen and cortisol levels in female patients with rheumatoid arthritis. Correlation with disease activity / L. Mirone, L. Altomonte, P. D'agostino [et al.] // *Clinical rheumatology*. – 1996. – Vol. 15. – № 1. – P. 15-19.
227. Miura, K. Prevalence of and factors associated with dysfunctional low back pain in patients with rheumatoid arthritis / K. Miura, O. Morita, T. Hirano [et al.] // *European Spine Journal*. – 2019. – Vol. 28. – № 5. – P. 976-982.
228. Mochizuki, T. Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study / T. Mochizuki, K. Yano, K. Ikari [et al.] // *Geriatrics & gerontology international*. – 2019. – Vol. 19. – №. 9. – P. 907-912.
229. Mohammed, A. G. Effect of exogenous glucocorticoids on male hypogonadism / A. G. Mohammed, A. A. Mansour, J. H. Ahmed // *Biomedical Reports*. – 2020. – Vol. 13. – №. 3. – P. 1-8.
230. Morin, S. Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women / S. Morin, L. M. Lix, M. Azimae [et al.] // *Osteoporosis international*. – 2011. – Vol. 22. – № 9. – P. 2439-2448.
231. Müller, R. Factors associated with low lean mass in early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study / R. Müller, M. Kull, K. Pölluste [et al.] // *Med Kaunas Lith*. – 2019. – Vol. 55. – № 11. – P. 730.
232. Muscaritoli, M. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics” / M. Muscaritoli, S. D. Anker, J. Argiles [et al.] // *Clinical nutrition*. – 2010. – Vol. 29. – № 2. – P. 154-159.

233. Myasoedova, E. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995–2007 versus 1985–1994: a population-based study / E. Myasoedova, C. S. Crowson, C. Turesson [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2011. – Vol. 38. – №. 6. – P. 983-989.
234. Navarro, M. A. Salivary testosterone in postmenopausal women with rheumatoid arthritis / M. A. Navarro, J. M. Nolla, M. I. Machuca [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 1998. – Vol. 25. – № 6. – P.1059-1062.
235. Neva, M. H. Prevalence of radiological changes in the cervical spine--a cross sectional study after 20 years from presentation of rheumatoid arthritis / M. H. Neva, K. Kaarela, M. Kauppi // *The Journal of rheumatology*. – 2000. – Vol. 27. – № 1. – P. 90-93.
236. Ngeuleu, A. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors / A. Ngeuleu, F. Allali, L. Medrere [et al.] // *Rheumatology international*. – 2017. – Vol. 37. – №. 6. – P. 1015-1020.
237. Ngo, S. T. Gender differences in autoimmune disease / S. T. Ngo, F. J. Steyn, P. A. McCombe // *Frontiers in neuroendocrinology*. – 2014. – Vol. 35. – № 3. – P. 347-369.
238. Nguyen, T. V. Osteoporosis in elderly men and women: effects of dietary calcium, physical activity, and body mass index / T. V. Nguyen, J. R. Center, J. A. Eisman // *Journal of bone and mineral research*. – 2000. – Vol. 15. – №. 2. – P. 322-331.
239. Nielsen, T. L. Visceral and subcutaneous adipose tissue assessed by magnetic resonance imaging in relation to circulating androgens, sex hormone-binding globulin, and luteinizing hormone in young men / T. L. Nielsen, C. Hagen, K. Wraae [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2007. – Vol. 92. – № 7. – P. 2696-2705.
240. Nieuwenhuis, W. P. The course of bone marrow edema in early undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis: a longitudinal magnetic resonance imaging study at bone level / W. P. Nieuwenhuis, H. W. van Steenbergen, W. Stomp [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2016. – Vol. 68. – № 5. – P. 1080-1088.

241. Nimptsch, K. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men / K. Nimptsch, E.A. Platz, W.C. Willett [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2012. – Vol. 77. – № 1. – P. 106-112.
242. Nishiyama, S. A study of the first site of joint involvement and clinical manifestations in patients with rheumatoid arthritis (RA) / S. Nishiyama, T. Aita, Y. Yoshinaga // *Clin Rheumatol.* – 2010. – Vol. 22. – № 3. – P. 326-330.
243. Nolla, J. M. Frequency of osteoporosis in 187 men with rheumatoid arthritis followed in a university hospital / J. M. Nolla, D. Roig-Vilaseca, C. Gomez-Vaquero [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2006. – Vol. 33. – № 8. – P. 1472-1475.
244. Norton, S. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome / S. Norton, G. Koduri, E. Nikiphorou [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013. – Vol. 52. – № 1. – P. 99-110.
245. Nyhäll-Wåhlin, B. M. High disease activity disability burden and smoking predict severe extra-articular manifestations in early rheumatoid arthritis / B. M. Nyhäll-Wåhlin, I. F. Petersson, J. Å. Nilsson [et al.] // *Rheumatology*. – 2009. – Vol. 48. – № 4. – P. 416-420.
246. Oelzner, P. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis / P. Oelzner, A. Schwabe, G. Lehmann [et al.] // *Rheumatology international*. – 2008. – Vol. 28. – № 11. – P. 1143-1150.
247. Ormsbee, M. J. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health / M. J. Ormsbee, C. M. Prado, J. Z. Ilich [et al.] // *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. – 2014. – T. 5. – № 3. – C. 183-192.
248. Orsolini, G. Short-term effects of TNF inhibitors on bone turnover markers and bone mineral density in rheumatoid arthritis / G. Orsolini, G. Adami, S. Adami [et al.] // *Calcified tissue international*. – 2016. – Vol. 98. – № 6. – P. 580-585.
249. Orsolini, G. Titer-dependent effect of anti-citrullinated protein antibodies on systemic bone mass in rheumatoid arthritis patients / G. Orsolini, C. Caimmi, O. Viapiana [et al.] // *Calcified tissue international*. – 2017. – Vol. 101. – № 1. – P. 17-23.



250. Ortona, E. A sex and gender perspective in medicine: a new mandatory, challenge for human health / E. Ortona, F. Delunardo, G. Baggio [et al.] // *Annali dell'Istituto superiore di sanita.* – 2016. – Vol. 52. – № 2. – P. 146-148.
251. Ortona, E. Sex-based differences in autoimmune diseases / E. Ortona, M. Pierdominici, A. Maselli [et al.] // *Ann Ist Super Sanita.* – 2016. – Vol. 52. – № 2. – P. 205-212.
252. Ozen, G. Medications associated with fracture risk in patients with rheumatoid arthritis / G. Ozen, S. Pedro, F. Wolfe [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2019. – Vol. 78. – № 8. – P. 1041-1047.
253. Pantalone, K. M. Male hypogonadism: more than just a low testosterone / K. M. Pantalone, C. Faiman // *Cleveland clinic journal of medicine.* – 2012. – Vol. 79. – № 10. – P. 717-725.
254. Pennell, L. M. Sex affects immunity / L. M. Pennell, C. L. Galligan, E. N. Fish // *Journal of autoimmunity.* – 2012. – Vol. 38. – № 2-3. – P. 282-291.
255. Pereira, F. B. Relationship between pre-sarcopenia, sarcopenia and bone mineral density in elderly men / F. B. Pereira, A. F. Leite // *Archives of endocrinology and metabolism.* – 2015. – Vol. 59. – № 1. – P. 59-65.
256. Pikwer, M. Association between testosterone levels and risk of future rheumatoid arthritis in men: a population-based case-control study / M. Pikwer, A. Giwercman, U. Bergström [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2014. – Vol. 73. – № 3. – P. 573-579.
257. Poudel, D. The impact of obesity on disease activity and treatment response in rheumatoid arthritis / D. Poudel, M. D. George, J. F. Baker // *Current Rheumatology Reports.* – 2020. – Vol. 22. – № 9. – P. 1-7.
258. Prado, C. M. Sarcopenic obesity: a critical appraisal of the current evidence / C. M. Prado, J. C. Wells, S. R. Smith [et al.] // *Clinical nutrition.* – 2012. – Vol. 31. – № 5. – P. 583-601.
259. Prete, M. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: an update / M. Prete, V. Racanelli, L. Digiglio [et al.] // *Autoimmunity reviews.* – 2011. – Vol. 11. – № 2. – P. 123-131.

260. Qu, Z. Sex hormone-binding globulin and arthritis: a Mendelian randomization study / Z. Qu, J. Huang, F. Yang [et al.] // *Arthritis research & therapy*. – 2020. – Vol. 22. – P. 1-7.
261. Ramos, A. L. Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis and their association with patient-reported outcomes: results of claims data linked to questionnaire survey / A. L. Ramos, I. Redeker, F. Hoffmann [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2019. – Vol. 46. – № 6. – P. 564-571.
262. Rkain, H. Socioeconomic impact of rheumatoid arthritis in Morocco / H. Rkain, F. Allali, I. Jroundi [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2006. – Vol. 73. – № 3. – P. 278-283.
263. Rohrmann, S. Body fatness and sex steroid hormone concentrations in US men: results from NHANES III // S. Rohrmann, M. S. Shiels, D. S. Lopez [et al.] // *Cancer Causes & Control*. – 2011. – Vol. 22. – № 8. – P. 1141-1151.
264. Rosa-Gonçalves, D. Quality of life and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis• Cross-sectional study / D. Rosa-Gonçalves, M. Bernardes, L. Costa // *Reumatología Clínica (English Edition)*. – 2018. – Vol. 14. – №. 6. – P. 360-366.
265. Ruscitti, P. Adipocytokines in rheumatoid arthritis: the hidden link between inflammation and cardiometabolic comorbidities / P. Ruscitti, P. Di Benedetto, O. Berardicurti [et al] // *Journal of Immunology Research*. – 2018. – Vol. 2018 – P. 1-10.
266. Sakamoto, K. Progress of sarcopenia research / K. Sakamoto // *Nihon Yakurigaku Zasshi*. – 2017. – Vol. 149. – № 4. – P. 186.
267. Salamat, M. R. Relationship between weight, body mass index, and bone mineral density in men referred for dual-energy X-ray absorptiometry scan in Isfahan, Iran / M. R. Salamat, A. H. Salamat, I. Abedi [et al.] // *Journal of osteoporosis*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-7.
268. Santo, R. C. Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / R. C. Santo, K. Z. Fernandes, P. S. Lora [et al.] // *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. – 2018. – Vol. 9. – № 5. – P. 816-825.

269. Sayah, A. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations / A. Sayah, J. C. English III // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2005. – Vol. 53. – № 2. – P. 191-209.
270. Scherer, H. U. The etiology of rheumatoid arthritis / H. U. Scherer, T. Häupl, G. R. Burmester // *Journal of autoimmunity*. – 2020. – Vol. 110. – P. 102400.
271. Schett, G. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment / G. Schett, E. Gravallesse // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2012. – Vol. 8. – № 11. – P. 656-664.
272. Schutz, Y. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 / Y. Schutz, U. U. G. Kyle, C. Pichard // *International journal of obesity*. – 2002. – Vol. 26. – № 7. – P. 953-960.
273. Sepúlveda-Loyola, W. The joint occurrence of osteoporosis and sarcopenia (osteosarcopenia): definitions and characteristics / W. Sepúlveda-Loyola, S. Phu, E. B. Hassan [et al.] // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2020. – Vol. 21. – № 2. – P. 220-225.
274. Seriolo, B. Serum osteocalcin levels in premenopausal rheumatoid arthritis patients / B. Seriolo, V. Ferretti, A. Sulli [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2002. – Vol. 966. – № 1. – P. 502-507.
275. Shin, M. J. Testosterone and sarcopenia / M. J. Shin, Y. K. Jeon, I. J. Kim // *The world journal of men's health*. – 2018. – Vol. 36. – № 3. – P. 192-198.
276. Silverman, S. L. The utility and limitations of FRAX: a US perspective / S. L. Silverman, A. D. Calderon // *Current osteoporosis reports*. – 2010. – Vol. 8. – № 4. – P. 192-197.
277. Sim, M. Y. Seasonal variations and correlations between vitamin D and total testosterone levels / M. Y. Sim, S. H. Kim, K. M. Kim // *Korean journal of family medicine*. – 2017. – Vol. 38. – № 5. – P. 270-276.
278. Simó, R. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications / R. Simó, C. Sáez-López, A. Barbosa-Desongles [et al.] // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – Vol. 26. – № 7. – P. 376-383.

279. Singh, J. A. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis / J. A. Singh, K. G. Saag, S. L. Bridges [et al.] // *Arthritis & rheumatology*. – 2016. – Vol. 68. – № 1. – P. 1-26.
280. Siu, S. 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 & research*. – 2015. – Vol. 67. – № 6. – P. 754-764.
281. Smolen, J. S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update / J. S. Smolen, R. Landewé, J. Bijlsma [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2017. – Vol. 76. – № 6. – P. 960-977.
282. Smolen, J. S. Rheumatoid arthritis / J. S. Smolen, D. Aletaha, I. B. McInnes // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – P. 2023-2038.
283. Snyder, P. J. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: a controlled clinical trial / P. J. Snyder, D. L. Kopperdahl, A. J. Stephens-Shields [et al.] // *JAMA intern medicine*. – 2017. – Vol. 177. – № 4. – P. 471-479.
284. Sokka, T. Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland / T. Sokka, E. Krishnan, A. Häkkinen [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2003. – Vol. 48. – № 1. – P. 59-63.
285. Sokka, T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update / T. Sokka, B. Abelson, T. Pincus // *Clin Exp Rheumatol*. – 2008. – Vol. 26. – № 5 Suppl 51. – P. S35-61.
286. Sokka, T. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study / T. Sokka, S. Toloza, M. Cutolo [et al.] // *Arthritis research & therapy*. – 2009. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-12.
287. Son, K. M. Association of body composition with disease activity and disability in rheumatoid arthritis / K. M. Son, S. H. Kang, Y. I. Seo [et al.] // *The Korean journal of internal medicine*. – 2021. – Vol. 36. – № 1. – P. 214.

288. Sousa, A. S. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs / A. S. Sousa, R. S. Guerra, I. Fonseca [et al.] // *European journal of clinical nutrition*. – 2016. – Vol. 70. – № 9. – P. 1046-1051.
289. Spector, T. D. Free and serum testosterone levels in 276 males: a comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and healthy controls / T. D. Spector, W. Ollier, L. A. Perry [et al.] // *Clin Rheumatol*. - 1989. – Vol. 8. – №. 1. – P. 37-41.
290. Stafford, L. et al. Androgen deficiency and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis / L. Stafford, J. Bleasel, A. Giles [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2000. – Vol. 27. – № 12. – P. 2786-2790.
291. Studenski, S. A. 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.
292. Szulc, P. Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study / P. Szulc, F. Duboeuf, F. Marchand [et al.] // *Am J Clin Nutr*. – 2004. – Vol. 80. – № 2. – P. 496-503.
293. Takayanagi, H. New developments in osteoimmunology / H. Takayanagi // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2012. – Vol. 8. – № 11. – P. 684-689.
294. Takeuchi, T. Predictors of new bone erosion in rheumatoid arthritis patients receiving conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: Analysis of data from the DRIVE and DESIRABLE studies / T. Takeuchi, S. Soen, N. Ishiguro [et al.] // *Modern rheumatology*. – 2021. – Vol. 31. – №. 1. – P. 34-41.
295. Taneja, V. Sexual dimorphism, aging and immunity / V. Taneja // *Vitamins and Hormones*. – 2021. – Vol. 115. – P. 367-399.
296. Tekgoz, E. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: Is it a common manifestation? / E. Tekgoz, S. Colak, F. S. Ozalp Ates [et al.] // *International Journal of Rheumatic Diseases*. – 2020. – Vol. 23. – №. 12. – P. 1685-1691.
297. Tengstrand, B. Abnormal levels of serum dehydroepiandrosterone, estrone, and estradiol in men with rheumatoid arthritis: high correlation between serum estradiol

- and current degree of inflammation / B. Tengstrand, K. Carlstrom, L. Fellander-Tsai [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2003. – Vol. 30. – № 11. – P. 2338-2343.
298. Tengstrand, B. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis — high frequency of hypogonadism / B. Tengstrand, K. Carlström, I. Hafström // *Rheumatology*. – 2002. – Vol. 41. – №. 3. – P. 285-289.
299. Thomas, T. The rheumatoid shoulder: current consensus on diagnosis and treatment / T. Thomas, E. Noel, P. Goupille [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2006. – Vol. 73. – №. 2. – P. 139-143.
300. Torii, M. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis / M. Torii, M. Hashimoto, A. Hanai [et al.] // *Modern rheumatology*. – 2019. – Vol. 29. – №. 4. – P. 589-595.
301. Travison, T. G. Harmonized reference ranges for circulating testosterone levels in men of four cohort studies in the United States and Europe / T. G. Travison, H. W. Vesper, E. Orwoll [et al.] // *The Journal of Clin Endocrinology & Metabolism*. – 2017. – Vol. 102. – № 4. – P. 1161-1173.
302. Travison, T. G. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men / T. G. Travison, A. B. Araujo, V. Kupelian [et al.] // *The Journal of Clin Endocrinology & Metabolism*. – 2007. – Vol. 92. – № 2. – P. 549-555.
303. Tsang, A. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression anxiety disorders / A. Tsang, M. Von Korff, S. Lee [et al.] // *The Journal of pain*. – 2008. – Vol. 9. – № 10. – P. 883-891.
304. Tsilidis, K. K. Association between endogenous sex steroid hormones and inflammatory biomarkers in US men / K. K. Tsilidis, S. Rohrmann, K. A. McGlynn [et al.] // *Andrology*. – 2013. – Vol. 1. – №. 6. – P. 919-928.
305. Turesson, C. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years / C. Turesson, W. M. O'fallon, C. S. Crowson [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2003. – Vol. 62. – №. 8. – P. 722-727.

306. Turhanoglu, A. D. The relationship between vitamin D and disease activity and functional health status in rheumatoid arthritis / A. D. Turhanoglu, H. Güler, Z. Yönden [et al.] // *Rheumatology international*. – 2011. – Vol. 31. – №. 7. – P. 911-914.
307. Turk, S. A. An unfavorable body composition is common in early arthritis patients: a case control study / S. A. Turk, D. van Schaardenburg, M. Boers [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – № 3. – P. e0193377.
308. Uda, Y. Osteocyte mechanobiology / Y. Uda, E. Azab, N. Sun [et al.] // *Current osteoporosis reports*. – 2017. – Vol. 15. – № 4. – P. 318-325.
309. Uhlig, T. The burden of disease in rheumatoid arthritis / T. Uhlig, R. H. Moe, T. K. Kvien // *Pharmacoeconomics*. – 2014. – Vol. 32. – № 9. – P. 841-851.
310. van der Helm-van, A. H. M. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis / A. H. van der Helm-van, K. N. Verpoort, F. C. Breedveld [et al.] // *Arthritis research & therapy*. – 2005. – Vol. 7. – №. 5. – P. 1-10.
311. van der Woude, D. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis / D. van der Woude, A. H. van der Helm-van // *Best practice & research Clinical rheumatology*. – 2018. – Vol. 32. – № 2. – P. 174-187.
312. Vandenput, L. Serum estradiol is associated with lean mass in elderly Swedish men / L. Vandenput, D. Mellström, M. K. Karlsson [et al.] // *European journal of endocrinology*. – 2010. – Vol. 162. – № 4. – P. 737-745.
313. Vetter, T. R. A primer on health-related quality of life in chronic pain medicine / T. R. Vetter // *Anesthesia & Analgesia*. – 2007. – Vol. 104. – №. 3. – P. 703-718.
314. Vidal, C. Association of body mass index categories with disease activity and radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis / C. Vidal, T. Barnetche, J. Morel [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2015. – Vol. 42. – № 12. – P. 2261-2269.
315. Visser, M. Consequences of sarcopenia / M. Visser, L. A. Schaap // *Clinics in geriatric medicine*. – 2011. – Vol. 27. – № 3. – P. 387-399.

316. von Haehling, S. Prevalence and clinical impact of cachexia in chronic illness in Europe, USA, and Japan: facts and numbers update 2016 / S. von Haehling, M. S. Anker, S. D. Anker // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2016. – Vol. 7. – № 5. – P. 507-509.
317. Wallenius, M. Comparison of work disability and health-related quality of life between males and females with rheumatoid arthritis below the age of 45 years / M. Wallenius, J. F. Skomsvoll, W. Koldingsnes [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. – 2009. – Vol. 38. – № 3. – P. 178-183.
318. Wang, Y. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / Y. Wang, R. Zhao, Z. Gu [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2020. – Vol. 31. – P. 1401-1409.
319. Watts, N. B. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline / N. B. Watts, R. A. Adler, J. P. Bilezikian [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – Vol. 97. – № 6. – P. 1802-1822.
320. Weaver, C. M. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation / C. M. Weaver, D. D. Alexander, C. J. Boushey [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2016. – Vol. 27. – P. 367-376.
321. Wehr, E. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men / E. Wehr, S. Pilz, B.O. Boehm [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2010. – Vol. 73. – № 2. – P. 243-248.
322. West, E. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis in Northern Sweden: a comparison between patients with early RA, patients with medium-term disease and controls, using SF-36 / E. West, S. W. Jonsson // *Clinical rheumatology*. – 2005. – Vol. 24. – № 2. – P. 117-122.
323. West, E. Health-related quality of life in Swedish men and women with early rheumatoid arthritis / E. West, S. Wållberg-Jonsson // *Gender medicine*. – 2009. – Vol. 6. – № 4. – P. 544-554.



324. Weyand, C. M. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis / C. M. Weyand, D. Schmidt, U. Wagner [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1998. – Vol. 41. – № 5. – P. 817-822.
325. Williams, D. R. The health of men: structured inequalities and opportunities / D. R. Williams // *American journal of public health*. – 2008. – Vol. 98. – № Supplement\_1. – P. S150-S157.
326. Wisłowska, M. Serum concentrations of formation (PINP) and resorption (Ctx) bone turnover markers in rheumatoid arthritis / M. Wisłowska, D. Jakubicz, K. Stepień [et al.] // *Rheumatology international*. – 2009. – Vol. 29. – № 12. – P. 1403-1409.
327. Wolfe F. Usefulness of the HAQ in the clinic / F. Wolfe, T. Pincus, J. F. Fries // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2001. – Vol. 60. – № 8. – P. 811-811.
328. Wong, R. M. Y. The relationship between sarcopenia and fragility fracture-a systematic review / R. M. Y. Wong, H. Wong, N. Zhang [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2019. – Vol. 30. – № 3. – P. 541-553.
329. Xie, W. Q. Sarcopenic obesity: research advances in pathogenesis and diagnostic criteria / W. Q. Xie, G. L. Xiao, Y. B. Fan [et al.] // *Aging clinical and experimental research*. – 2021. – Vol. 33. – № 2. – P. 247-252.
330. Yacoub, Y. I. Health-related quality of life in Moroccan patients with rheumatoid arthritis / Y. I. Yacoub, B. Amine, A. Laatiris [et al.] // *Clinical rheumatology*. – 2012. – Vol. 31. – № 10. – P. 1471-1477.
331. Yamada, K. Severe low back pain in patients with rheumatoid arthritis is associated with Disease Activity Score but not with radiological findings on plain X-rays / K. Yamada, A. Suzuki, S. Takahashi [et al.] // *Mod Rheumatol*. – 2015. – Vol. 25. – № 1. – P. 56-61.
332. Yamada, Y. Glucocorticoid use is an independent risk factor for developing sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: from the CHIKARA study / Y. Yamada, M. Tada, K. Mandai [et al.] // *Clinical rheumatology*. – 2020. – Vol. 39. – P. 1757-1764.

333. Yoo, J. I. Osteosarcopenia in patients with hip fracture is related with high mortality / J. I. Yoo, H. H. Kim, Y. C. Ha [et al.] // Journal of Korean medical science. – 2018. – Vol. 33. – № 4. – P. 27.
334. You, L. Osteocytes as mechanosensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading / L. You, S. Temiyasathit, P. Lee [et al.] // Bone. – 2008. – Vol. 42. – № 1. – P. 172-179.
335. Yu, R. Incremental predictive value of sarcopenia for incident fracture in an elderly Chinese cohort: results from the Osteoporotic Fractures in Nen (MrOs) Study / R. Yu, J. Leung, J. Woo // Journal of the American Medical Directors Association. – 2014. – Vol. 15. – № 8. – P.551-558.
336. Yuki, A. Relationship between low free testosterone levels and loss of muscle mass / A. Yuki, R. Otsuka, R. Kozakai [et al.] // Scientific reports. – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 1-5.
337. Zhao, D. Serum vitamin D and sex hormones levels in men and women: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / D. Zhao, P. Ouyang, I. H. de Boer [et al.] // Maturitas. – 2017. – Vol. 96. – P. 95-102.
338. Zhu, T. Y. Alterations of bone density, microstructure, and strength of the distal radius in male patients with rheumatoid arthritis: a case-control study with HR-pQCT / T. Y. Zhu, J. F. Griffith, L. Qin [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2014. – Vol. 29. – № 9. – P. 2118-2129.
339. Ziegelasch, M. Decrease in bone mineral density during three months after diagnosis of early rheumatoid arthritis measured by digital X-ray radiogrammetry predicts radiographic joint damage after one year / M. Ziegelasch, K. Forslind, T. Skogh [et al.] // Arthritis research & therapy. – 2017. – Vol. 19. – № 1. – P. 1-7.

## Приложение 1.

### Опросник возрастных симптомов мужчины (*Aging Males Symptoms – AMS*)

Какие из нижеперечисленных симптомов Вы испытываете в данный момент? Пожалуйста, напротив каждого симптома отметьте тот вариант ответа, который относится к Вам в наибольшей степени. Если Вы не испытываете симптом, отметьте вариант «нет».

Симптомы:	нет      слабые      средние      сильные <span style="float: right;">чрезвычайно</span>				
	баллы =	1	2	3	4
1. <b>Ухудшение общего самочувствия</b> (состояние здоровья, субъективное восприятие здоровья).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. <b>Жалобы на суставы и мышцы</b> (боли в пояснице, суставах, конечностях, спине) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. <b>Сильное потоотделение</b> (неожиданное/внезапное потоотделение, ощущение жара независимо от напряжения) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. <b>Нарушения сна</b> (нарушение засыпания, нарушение процесса сна, слишком раннее пробуждение с чувством усталости, плохой сон, бессонница) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. <b>Повышенная потребность во сне, частая усталость</b> ....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. <b>Раздражительность</b> (Вы агрессивны, легко сердитесь по мелочам, находитесь в плохом настроении) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. <b>Нервозность</b> (внутреннее напряжение, внутреннее беспокойство, невозможность усидеть на месте) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. <b>Тревожность</b> (паника).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. <b>Физическое истощение / снижение энергии</b> (общее снижение способности заниматься делами и достигать целей, спад активности, отсутствие желания что-либо предпринимать, ощущение, что меньше сделано и достигнуто, необходимость заставлять себя что-либо предпринимать) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. <b>Снижение мышечной силы</b> (чувство слабости).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. <b>Депрессивное настроение</b> (уныние, грусть, плаксивость, нехватка мотивации, перепады настроения, ощущение бессмысленности).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. <b>Ощущение, что вершина жизненного пути позади</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. <b>Чувство физического опустошения, достигнут нижний предел</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. <b>Замедление роста волос на лице</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. <b>Снижение потенции</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. <b>Сниженное число утренних эрекций</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. <b>Ослабление полового влечения</b> (удовольствие в сексе, желание заниматься сексом) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Есть ли у Вас другие существенные симптомы?</b>	<b>Да</b> .....	<input type="checkbox"/>	<b>Нет</b> .....	<input type="checkbox"/>	
<b>Если «да», пожалуйста, укажите их:</b> _____					
<b>БОЛЬШОЕ СПАСИБО ЗА СОТРУДНИЧЕСТВО С НАМИ</b>					