

Современный взгляд на проблему кахексии и саркопении при ревматоидном артрите

С.Г. Аникин, Н.В. Торопцова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Сергей Германович Аникин
epid@irramn.ru

Contact: Сергей Германович Аникин
epid@irramn.ru

Поступила 09.06.11

Масса тела является важным интегральным показателем состояния организма и отражает различные массовые соотношения отдельных его тканей. Традиционно выделяют жировую массу (ЖМ) и массу тканей, лишенную жира (БЖМ), которая состоит из общей клеточной массы (ОКМ), экстрацеллюлярной жидкости, твердых внеклеточных компонентов, таких как коллаген, и костных минералов. Совокупность ОКМ, экстрацеллюлярной жидкости и твердых внеклеточных компонентов объединена в так называемую тощую массу (ТМ). ОКМ в свою очередь подразделяется на клетки мышечной ткани, клетки внутренних органов и клетки иммунной системы [1] (см. рисунок). При различных патологических процессах наблюдаются неодинаковые изменения БЖМ-составляющих, что в свою очередь определяет разный прогноз и дифференцированные лечебные подходы.

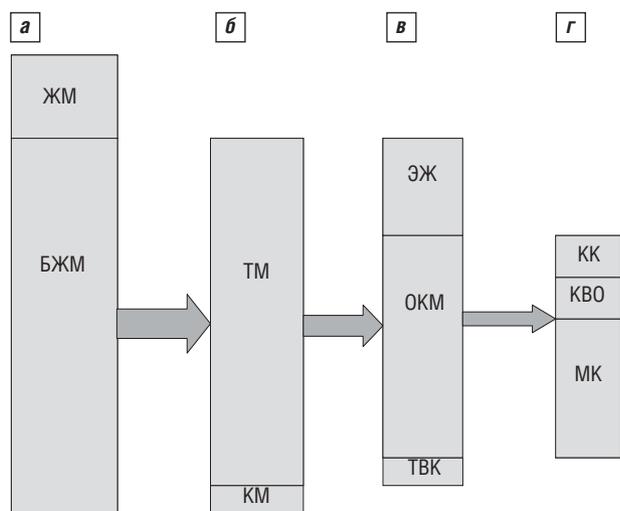
В реальной клинической практике ревматологи обычно редко обращают внимание на умеренное снижение массы тела пациента. Однако за этим симптомом могут скрываться различные патологические процессы, которые в определенной степени оказывают влияние на течение и прогноз заболевания. Выделяют три основных синдрома, связанных с потерей массы тела: кахексия, истощение и саркопения [1, 2]. Кахексия определяется как патологическое состояние, возникающее в рамках хронической патологии, и связано с потерей ТМ, при этом ЖМ в начале заболевания остается неизменной или даже повышается, и это приводит к тому, что масса тела пациента может оставаться стабильной [2]. В отличие от кахексии, истощение характеризуется недостатком поступающей в организм с пищей энергии, что на ранних стадиях приводит к мобилизации жировой ткани, нарастанию катаболических процессов и относительной сохранности мышечной массы [3]. Наиболее частыми причинами развития истощения являются недостаточное питание и состояния, связанные с мальабсорбцией и анорексией. Следует заметить, что все пациенты с истощением имеют кахексию, но не у всех лиц с кахексией имеется истощение [1]. Саркопения — состояние, проявляющееся прогрессирующей потерей мышечной массы, мышечной силы с последующим снижением физических спо-

собностей и, соответственно, качества жизни человека [4,5]. В контексте ревматических заболеваний основное значение имеют два из вышеназванных патологических состояний — кахексия и саркопения.

Кахексия. В переводе с греческого языка кахексия (*kakhexia* — *kakos* «плохой» + *hexis* «состояние») означает «плохое состояние». Впервые кахексия при ревматоидном артрите (КРА) была описана более ста лет назад, в 1873 г., сэром J. Paget как мышечная атрофия вблизи воспаленных суставов у нелеченных больных, вызванная не малой физической нагрузкой на эти суставы, а самим заболеванием [6]. В дальнейшем большинство работ было посвящено изучению этого состояния у лиц, страдающих онкологически, инфекционными, сердечно-сосудистыми и целым рядом других заболеваний. С появлением новых методов исследования и развитием научных представлений о ЖМ и БЖМ интерес к проблеме кахексии возрос и среди специалистов других медицинских направлений.

Известно, что ревматоидный артрит (РА) часто сочетается с целым рядом заболеваний, поэтому проблема коморбидности в настоящее время привлекает к себе особое внимание. Считается, что сопутствующие заболевания у пациентов с РА оказывают определенное влияние на инвалидизацию, ухудшение качества жизни и повышение показателей смертности [7]. По некоторым данным, смертность среди лиц с РА достигает 2–5-кратного уровня по сравнению с общей популяцией [8–10].

Интерес к КРА возрос в течение последних лет, когда появились работы, представленные R. Roubenoff и соавт., в которых она выявлялась у 2/3 лиц с РА, имевших мышечную атрофию [11–13]. В большинстве случаев КРА характеризуется потерей мышечной массы с сохранением или даже нарастанием ЖМ, что стабилизирует показатели массы тела, а в некоторых случаях даже приводит к его повышению (так называемое кахексическое ожирение) [13]. Развитие кахексии у пациентов с РА также может оказывать негативное влияние на дальнейшее протекание заболевания, поскольку, как было показано в различных исследованиях, появление признаков кахексии всегда ассоциировалось с плохим прогнозом заболевания



Состав тела человека. а) ЖМ – жировая масса, БЖМ – масса тканей, лишенная жира; б) масса тканей, лишенная жира: ТМ – «тощая» масса, КМ – костная масса; в) «тощая» масса: ЭЖ – экстрацеллюлярная жидкость, ОКМ – общая клеточная масса, ТВК – твердые внеклеточные компоненты (коллаген и др.); г) общая клеточная масса: КК – клетки крови и др., КВО – клетки внутренних органов, МК – мышечные клетки

[14, 15]. В целом ряде исследований показана связь между БЖМ и числом воспаленных суставов [11, 16], СОЭ [16–18], уровнем С-реактивного белка (СРБ) [17] и внесуставными проявлениями [17]. Кахексия – довольно распространенное явление при РА и часто сочетается с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией [19]. Следует заметить, что «классическая» кахексия у лиц с РА, сопровождающаяся потерей массы тела и уменьшением мышечной массы, в настоящее время встречается относительно редко, по некоторым данным, – у 1–13% лиц [17, 20–23], и наблюдается у пациентов с тяжелым, плохо контролируемым течением заболевания. Постановка диагноза при классических проявлениях кахексии не представляет особых затруднений, однако при КРА со стабильной массой тела требуются более сложные методы исследования, позволяющие оценивать ЖМ и БЖМ раздельно. При использовании дополнительных методов исследования выявляемая частота КРА достигает 10–20% в случае хорошо контролируемого течения и 38% – при высокоактивном течении заболевания [12, 19, 24].

Патогенез кахексии при РА довольно сложен и до конца не ясен. В основе этого патологического процесса лежит уменьшение ОКМ. ОКМ является важнейшей составляющей организма, определяя биохимические процессы и уровень энергетического обмена [25]. Снижение ОКМ является мощным предиктором исхода заболеваний и оказывает огромное влияние на процессы естественного старения [14]. Существует определенная граница потери ОКМ, ниже которой жизнь организма невозможна. Было выявлено, что снижение ОКМ более чем на 40% относительно исходного уровня ассоциируется со смертельным исходом [1, 3, 14]. Пациенты с РА теряют до 15% ОКМ по сравнению со здоровым контролем [11, 26], что составляет примерно 1/3 от максимально возможной для выживания организма потери ОКМ.

В развитии КРА могут принимать участие целый ряд факторов, часть из них изучены достаточно хорошо, другие требуют дальнейших исследований: провоспалительные цитокины (ЦК), некоторые гормоны, изменение белково-го обмена, низкая физическая активность [13].

РА является хроническим системным аутоиммунным воспалительным заболеванием, при этом избыточная секреция провоспалительных ЦК в известной степени определяет клиническую картину заболевания. Ряд исследований, выполненных в начале 80-х годов прошлого века, а также более поздние работы продемонстрировали влияние некоторых ЦК на состояние мышечной ткани. Было показано, что такие провоспалительные ЦК, как фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин 1β (ИЛ 1β) способны активизировать катаболические процессы в организме [27, 28]. Эти данные были подтверждены и при исследовании прямого воздействия провоспалительных ЦК путем введения их в организм животных [29–32] и человека [33, 34]. При этом было отмечено повышение скорости как обменных процессов в целом, так и снижения ОКМ. В ряде работ изучались более тонкие механизмы повреждения мышечной ткани на фоне избыточной продукции провоспалительных ЦК. Было выявлено, что одним из необходимых условий деградации мышечной ткани является активация ядерного фактора- κB (NF- κB), реализуемая через совместный сигнал ФНО α и интерферона γ (ИФ γ) [35]. Активация NF- κB , в свою очередь, может приводить к снижению уровня миогенного регулирующего фактора MyoD, который является важнейшим фактором дифференцировки клеток скелетной мускулатуры и репаративных процессов в поврежденной мышечной ткани [35]. Кроме того, показано влияние на состояние мышечной ткани и других ЦК: ИЛ 6, ИЛ 15, трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР β_1) [36–38], хотя и не во всех исследованиях [39].

Изменение гормонального статуса у пациентов с РА также может оказать влияние на ОКМ. В первую очередь это половые гормоны, гормон роста, инсулин и инсулиноподобный фактор роста I (ИФР I).

В крупных популяционных исследованиях показано снижение уровня тестостерона с возрастом, которое может вносить определенный вклад в снижение мышечной массы и нарастание ЖМ [40]. В некоторых исследованиях у пациентов с РА также выявляли пониженный уровень свободного тестостерона, причем как у мужчин, так и у женщин [41, 42].

Другой причиной изменения ОКМ организма при РА может быть изменение уровня инсулина и развитие инсулинорезистентности. Известно, что инсулин обладает анаболическим эффектом в отношении мышечной ткани, а инсулинорезистентность является одним из важнейших компонентов метаболического синдрома, наблюдаемого при различных воспалительных заболеваниях суставов [43, 44]. Точно причина развития инсулинорезистентности при РА не ясна, однако в некоторых исследованиях была показана роль медиаторов воспаления [45] и таких провоспалительных ЦК, как ФНО α и ИЛ 6 [46–48]. Так, введение здоровым добровольцам ФНО α повышало уровень глюкозы в крови [49], а назначение ингибиторов ФНО α в свою очередь повышало чувствительность к инсулину [50, 51], хотя этот эффект проявлялся не во всех исследованиях [52].

В некоторых работах также отмечалось снижение уровня ИФР I [53], однако роль гормона роста в развитии специфических изменений состава тела при РА однозначно не определена, а его суточная кинетика у лиц с РА может и не отличаться от таковой у здоровых лиц [54]. По мнению некоторых специалистов, гормон роста в целом не оказывает существенного влияния на развитие КРА [55].

РА — заболевание, сопровождающееся болевой симптоматикой, скованностью, метаболическими нарушениями, приводящими к потере мышечной массы и силы, что в конечном итоге ведет к снижению физической активности [26, 56–58]. При этом сама низкая физическая активность в данном случае может выступать в качестве дополнительного фактора потери мышечной массы.

Еще одна теория развития КРА — это негативный баланс белка в организме больных, связанный с повышенным его распадом под действием провоспалительных ЦК.

Таким образом, в настоящее время существует несколько теорий возникновения КРА, которые имеют как самостоятельное значение, так и могут дополнять одна другую.

Саркопения. В настоящее время в МКБ-10 понятие «саркопения» отсутствует. Однако Европейская рабочая группа по изучению саркопении (EWGSOP) и другие международные организации проводят большую работу по изучению патогенеза, диагностики и способов терапевтического воздействия, а также внедрению этой информации в широкую терапевтическую практику. Вполне вероятно, что благодаря усилиям ведущих исследователей и врачей практического здравоохранения этот синдром войдет в следующий пересмотр МКБ. Согласно рабочей классификации саркопении определяется как синдром, характеризующийся тремя основными проявлениями: 1) прогрессирующей генерализованной потерей мышечной массы; 2) снижением мышечной силы; 3) функциональными нарушениями мышц, что в дальнейшем может приводить к снижению качества жизни и преждевременной смерти [4, 5]. Диагноз саркопении устанавливается при наличии первого и одного из двух других критериев [59]. EWGSOP рекомендует также выделять следующие стадии саркопении в зависимости от тяжести процесса: пресаркопения, когда наблюдается только снижение мышечной массы; саркопения — снижение мышечной массы и один из двух вышеперечисленных критериев; выраженная саркопения — присутствуют все три критерия [59]. Саркопения — синдром, преимущественно встречающийся в старших возрастных группах, однако в ряде случаев он может наблюдаться и в молодом возрасте. Согласно предложенной классификации выделяют первичную, связанную с возрастом, и вторичную саркопению, возникающую на фоне недостаточной физической нагрузки, нарушения питания, приема некоторых лекарственных препаратов и сопутствующих заболеваний. Следует отметить, что в большинстве случаев в основе возникновения саркопении лежит целый ряд причин, и выделить ведущую бывает достаточно сложно, особенно у людей старшего возраста, имеющих целый комплекс сопутствующих заболеваний.

Потеря мышечной массы происходит у любого человека, достигшего преклонного возраста, однако частота этого процесса, его выраженность могут быть различными в зависимости от причин, лежащих в основе данно-

го синдрома [60]. Следует различать понятие «кахексия», определяемое как комплексный метаболический синдром, возникающий на фоне длительного воспалительного процесса, и «саркопения», рассматриваемое в рамках преимущественной потери мышечной массы, связанной как с возрастными изменениями, так и с физической активностью и, возможно, особенностями питания или воздействием определенных препаратов, например глюкокортикоидов [1]. В целом большинство лиц, страдающих кахексией, имеют также и саркопению, в то время как пациенты с саркопенией не обязательно кахектичны [59]. У больных РА эти два синдрома могут присутствовать одновременно, причем саркопения может быть фоном, на котором развивается КРА, вызывая снижение устойчивости организма к катаболическим процессам [61]. В свою очередь КРА усугубляет потерю мышечной массы, связанную с увеличением возраста. В настоящее время остается неясным вопрос о возможных дополнительных механизмах патогенеза саркопении при сочетании этих двух процессов [55].

Методы оценки состава тела. Наиболее простой и широко используемый в клинической практике метод для оценки состава тела — это *измерение индекса массы тела (ИМТ)*. Оптимальные показатели ИМТ составляют 18,5–25 кг/м² [62]. Считается, что нижняя граница выживания организма находится в пределах 12 кг/м² [14]. В литературе имеются указания на то, что низкий показатель ИМТ у пациентов с РА является независимым предиктором рентгенологического прогрессирования заболевания [63, 64], причем более сильным, чем наличие эрозий в начале заболевания [64], выраженности внесуставных проявлений [63] и в целом ассоциируется с более тяжелыми функциональными нарушениями [17]. По данным разных авторов, низкий ИМТ при РА встречается не часто — от 1 до 13% [17, 21–23, 65]. Имеются работы, например Н.М. Кемерс и соавт. [65], в которых при сравнительном одномоментном исследовании ИМТ среди пациентов с РА и здоровых лиц различия в частоте низкого ИМТ между этими группами не выявлялись. Несмотря на возможность использования ИМТ в прогнозировании течения РА и техническую простоту определения, этот показатель не отражает более глубоких изменений состава тела — изменения ЖМ и БЖМ, которые происходят по мере старения организма и в связи с заболеванием.

Другие антропометрические методы косвенной оценки состава тела, такие как измерение кожной складки в области трицепса, диаметра окружности верхней конечности в средней трети, достаточно просты в техническом отношении, но обладают низкой воспроизводимостью и точностью измерения [62, 66–68].

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются «золотым стандартом» исследования состава тела [69–72], поскольку позволяют четко разделить мышечную и жировую ткань, а также подкожный и висцеральный жир. К сожалению, применение данных методов в крупных исследованиях ограничено из-за высокой стоимости процедуры и большой лучевой нагрузки при КТ.

Биоимпедансный анализ. Методика основана на различной электрической проводимости жировой и «тощей» тканей. Данный метод достаточно прост и поэтому широко используется для оценки состава тела, позволяя напря-

мую оценить пропорцию ЖМ [69]. Однако он очень чувствителен к гидратации тканей [73, 74].

Денситометрия. Двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) активно применяется для оценки показателей минеральной плотности костной ткани. Данный метод также позволяет выделять мягкие ткани и в дальнейшем отдельно оценить ЖМ и ТМ [69, 75, 76] как всего тела, так и отдельных его частей. ДРА обладает некоторой чувствительностью к гидратации тканей [73, 74, 77].

Оценка экскреции креатинина. Уровень креатинина в организме в значительной степени отражает деградацию мышечной ткани. Как правило, 24-часовая экскреция креатинина коррелирует с показателями мышечной массы. Однако применение этой методики требует определенных условий, которые могут в значительной мере влиять на точность оценки. К ним, в частности, относятся ограничение потребления мяса в течение недели до исследования, аккуратность сбора мочи и определение уровня мышечно-креатинина [78].

Ультразвуковые исследования. Для оценки мышц и толщины подкожного жира возможно использование ультразвукового исследования (УЗИ), которое обладает более точной оценкой по сравнению с антропометрическими методами, особенно у лиц с ожирением [62]. Применение УЗИ позволяет оценить отдельно ЖМ и БЖМ в определенных отделах туловища и получать картину их распределения [62].

Еще один метод исследования — *оценка общего количества кальция в организме и атомарный анализ состава организма*. Данная методика используется для научных целей и позволяет анализировать атомарный состав в различных тканях и средах организма: кальций в костной ткани, калий в клетках, азот в белковых структурах. В работах по оценке состава тела используются данные измерений кальция-40 [69, 73, 79].

Следует отметить, что каждый из методов имеет свои ограничения и может в той или иной степени лучше оценивать показатели либо ЖМ, либо БЖМ. Совместное применение методов позволяет избежать этих ошибок и точнее оценивать изменение состава тела.

Методы оценки мышечного статуса. Для измерения мышечной силы применяются несколько методик. Наиболее доступным и легко выполнимым тестом является *измерение силы сжатия кисти* с помощью кистевого динамометра, при этом низкие значения (менее 30 кг у мужчин и 20 кг у женщин) могут свидетельствовать о наличии саркопении. Следует помнить, что поражение суставов кистей при РА может исказить результаты измерения.

Кроме этого метода можно использовать *определение силы мышц сгибателей и разгибателей колена*, однако это требует специального дорогостоящего оборудования. Имеется определенная связь между силой дыхательной мускулатуры и силой мышц нижних конечностей, силой сжатия кисти и дистанцией теста ходьбы, поэтому в некоторых исследованиях по саркопении использовался *тест пиковой скорости выдоха* как дополнительный метод оценки мышечной силы.

Методы оценки функциональных мышечных нарушений. Для оценки функциональных нарушений мышечной системы используется несколько информативных и легко выполнимых тестов. Одним из них является краткий

комплекс тестов оценки физической формы, который состоит из трех блоков: *тандем-тест на равновесие*, *ходьба на расстояние 4 м* и *тест вставания со стула без помощи рук*. Каждый блок тестов оценивается в зависимости от времени исполнения от 0 до 4 баллов, при этом результат в 10–12 баллов говорит об отсутствии функциональных мышечных нарушений, а 9 баллов и менее требует назначения лечения. В настоящее время этот тест широко используется при проведении клинических исследований для оценки эффективности потенциальной терапии саркопении.

Методы вмешательства. Хотя точные механизмы развития КРА остаются до конца не изученными, хорошо известно, что функциональные осложнения этого состояния приводят к ухудшению качества жизни и высокой смертности у больных РА. Поэтому важная задача — замедлить потерю или даже увеличить ОКМ у этих пациентов и улучшить их функциональные возможности. Для этого можно использовать три вида вмешательства: физические упражнения, оптимизацию питания и фармакологическую терапию.

Физические упражнения. Пациенты с заболеванием опорно-двигательного аппарата, как правило, избегают силовых нагрузок, опасаясь усиления болевой симптоматики. Однако, как было показано в целом ряде исследований, грамотно подобранная дозированная силовая нагрузка хорошо переносится и не вызывает усиления симптомов заболевания. Регулярные интенсивные силовые упражнения у лиц с хорошо контролируемым заболеванием приводили к значимому снижению боли и скованности, повышая функциональный статус лиц с РА [80–91]. Существует теория, согласно которой системное воспаление при РА снижает способность мышечных клеток реагировать на анаболические эффекты физических упражнений. Так, в одном исследовании длительностью 3 мес применение силовых упражнений с нарастающим сопротивлением у лиц с РА не меняло массу, состав тела, уровень белкового обмена, по сравнению с группой здоровых лиц [69]. Однако при более интенсивных программах (а именно — повышение интенсивности занятий до трех раз в неделю) трехмесячный курс упражнений привел к значимому нарастанию БЖМ у лиц с РА, по сравнению с контрольной группой, включавшей больных РА без занятий физическими упражнениями [92]. Более длительные программы лечебной физкультуры, рассчитанные на 21 нед, выявили одинаковое повышение мышечной массы и снижение ЖМ как в группе РА, так и в группе здоровых лиц [93]. Эти данные могут свидетельствовать о возможном пороговом значении силовых упражнений, ниже которого они не способны преодолеть отрицательное влияние воспаления на мышечную массу.

Таким образом, лечебная физкультура является важнейшим компонентом комплексного лечения пациентов с РА. Однако требуются дальнейшие исследования, оценивающие влияние силовых упражнений на активность заболевания, его прогрессирование, развитие функциональных нарушений и коморбидные заболевания с учетом характера физических нагрузок, их интенсивности, частоты и продолжительности.

Питание. При изучении особенностей питания больных РА и здоровых лиц значимых различий по потреблению белка и калорийности пищи не было получе-

но [26, 28, 56]. Более того, недостаточное потребление белковой пищи у пациентов с РА не оказывает значимого влияния на развитие КРА [55]. Нормальное питание на фоне низкой физической активности, в свою очередь, может оказывать влияние на прирост ЖМ при РА. Известно, что адекватное поступление белка в организм обладает определенной анаболической активностью в отношении мышечной ткани, однако при РА, вероятно, существует «пониженная чувствительность» к потребляемому белку [2, 94]. У пациентов с РА не наблюдается значимого повышения синтеза белка мышечной тканью в ответ на адекватный прием пищи. В данном случае увеличение калорийности и массовой доли белка в потребляемой пище может приводить к избыточному синтезу ЖТ. Однако определенные сочетания аминокислот и правильный подбор калорийности пищевых добавок можно использовать в качестве лечебного питания, хотя и в данном вопросе остается ряд нерешенных проблем. Так, S. Marsova и соавт. [95] применяли пищевую добавку, содержащую β -гидрокси- β -метил-бутират, глутамат и аргинин, в которой было такое же количество атомов азота и калорий, как и в добавке, применявшейся в группе сравнения, но имевшей в своем составе другие аминокислоты, не относящиеся к незаменимым. В обеих группах наблюдался одинаковый прирост мышечной массы за 12 нед – на 2–3%.

В большинстве исследований особенности питания у пациентов с РА изучались с точки зрения влияния характера пищи, пищевых добавок или голодания на активность заболевания, и достаточно мало было работ, посвященных влиянию пищи на особенности состава тела [55]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования особенностей питания в контексте влияния пищи и пищевых добавок на состав тела у пациентов с РА. В настоящее время остается общий подход к питанию лиц с РА при нормальной или избыточной массе тела: рекомендуется снижение калорийности пищи и повышение количества

белка в рационе, что в конечном итоге позволит ограничить прирост ЖМ и, возможно, стабилизировать мышечную массу.

Антицитокинотерапия. Учитывая важную роль ФНО α в развитии КРА, в некоторых работах были проанализированы изменения состава тела после применения его ингибиторов. Однако результаты оказались противоречивыми. Так, G.S. Metsios и соавт. не выявили изменения ТМ после 3-месячного лечения ингибитором ФНО α , несмотря на значимое снижение уровня активности заболевания [57]. В работе S.M. Marsova и соавт. [38] также не были выявлены изменения состава тела при 24-недельном лечении пациентов с ранним РА этанерцептом. Однако при вторичном анализе подгруппы лиц, у которых отмечалось увеличение массы тела, оказалось, что 44% этого увеличения приходилось именно на мышечную ткань. Поэтому неоднозначность данных о влиянии терапии ингибиторами ФНО α на изменение состава тела требует дальнейших исследований, возможно, более длительных, а также проведения работ с учетом появления новых биологических препаратов, что будет способствовать более четкому представлению о патогенезе изменения состава тела при РА и возможностях лечения КРА.

Заключение. Таким образом, изменения состава тела при РА имеют определенные особенности, заключающиеся, с одной стороны, в уменьшении ОКМ, в том числе массы мышечной ткани, а с другой – в повышении ЖМ. Эти изменения могут оказывать влияние на возникновение и течение сопутствующих заболеваний, способствуя их прогрессированию, ухудшая общее состояние здоровья и снижая качество жизни пациента. В настоящее время не решен целый ряд вопросов, связанных с патогенезом изменения состава тела, взаимодействием КРА с сопутствующими заболеваниями и возможными терапевтическими подходами, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

- Roubenoff R., Heymsfield S.B., Kehayias J.J. et al. Standardization of nomenclature of body composition in weight loss. *Am J Clin Nutr* 1997;66(1):192–6.
- Kotler D.P. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000;133(8):622–34.
- Cahill G.F., Jr. Starvation in man. *N Engl J Med* 1970;282(12):668–75.
- Delmonico M.J., Harris T.B., Lee J.S. et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(5):769–74.
- Goodpaster B.H., Park S.W., Harris T.B. et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(10):1059–64.
- Paget J. Nervous mimicry organic diseases. *Lancet* 1873;2:727–9.
- Gabriel S.E. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27(2):269–81.
- Symmons D.P. Mortality in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27(Suppl. 1):44–54.
- Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T. et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1994;37(4):481–94.
- Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthr Rheum* 2003;48(1):54–8.
- Roubenoff R., Roubenoff R.A., Ward L.M. et al. Rheumatoid cachexia: depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol* 1992;19(10):1505–10.
- Engvall I.L., Elkan A.C., Tengstrand B. et al. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand J Rheumatol* 2008;37(5):321–8.
- Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: a complication of rheumatoid arthritis moves into the 21st century. *Arthr Res Ther* 2009;11(2):108.
- Roubenoff R., Rall L.C. Humoral mediation of changing body composition during aging and chronic inflammation. *Nutr Rev* 1993;51(1):1–11.
- Morley J.E., Thomas D.R., Wilson M.M. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83(4):735–43.
- Arshad A., Rashid R., Benjamin K. The effect of disease activity on fat-free mass and resting energy expenditure in patients with rheumatoid arthritis versus noninflammatory arthropathies/soft tissue rheumatism. *Mod Rheumatol* 2007;17(6):470–5.
- Munro R., Capell H. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response. *Ann Rheum Dis* 1997;56(5):326–9.
- Hernandez-Berriain J.A., Segura-Garcia C., Rodriguez-Lozano B. et al. Undernutrition in rheumatoid arthritis patients with disability. *Scand J Rheumatol* 1996;25(6):383–7.
- Elkan A.C., Hakansson N., Frostegard J. et al. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of athero-

- protective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthr Res Ther* 2009;11(2):R37.
20. Elkan A.C., Engvall I.L., Cederholm T., Hafström I. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur J Nutr* 2009;48(5):315–22.
 21. Morgan S.L., Anderson A.M., Hood S.M. et al. Nutrient intake patterns, body mass index, and vitamin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res* 1997;10(1):9–17.
 22. Escalante A., Haas R.W., del Rincon I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med* 2005;165(14):1624–9.
 23. Westhoff G., Rau R., Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthr Rheum* 2007;56(11):3575–82.
 24. Metsios G.S., Stavropoulos-Kalinoglou A., Panoulas V.F. et al. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(6):985–8.
 25. Wang Z., St-Onge M.P., Lecumberri B. et al. Body cell mass: model development and validation at the cellular level of body composition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286(1):123–8.
 26. Roubenoff R., Roubenoff R.A., Cannon J.G. et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest* 1994;93(6):2379–86.
 27. Clowes G.H. Jr, George B.C., Vilee C.A. Jr, Saravis C.A. Muscle proteolysis induced by a circulating peptide in patients with sepsis or trauma. *N Engl J Med* 1983;308(10):545–52.
 28. Rall L.C., Rosen C.J., Dolnikowski G. et al. Protein metabolism in rheumatoid arthritis and aging. Effects of muscle strength training and tumor necrosis factor alpha. *Arthr Rheum* 1996;39(7):1115–24.
 29. Moldawer L.L., Rogy M.A., Lowry S.F. The role of cytokines in cancer cachexia. *J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16(6 Suppl.):43S–49S.
 30. Tocco-Bradley R., Georgieff M., Jones C.T. et al. Changes in energy expenditure and fat metabolism in rats infused with interleukin-1. *Eur J Clin Invest* 1987;17(6):504–10.
 31. Hellerstein M.K., Meydani S.N., Meydani M. et al. Interleukin-1-induced anorexia in the rat. Influence of prostaglandins. *J Clin Invest* 1989;84(1):228–35.
 32. Hoshino E., Pichard C., Greenwood C.E. et al. Body composition and metabolic rate in rat during a continuous infusion of cachectin. *Am J Physiol* 1991;260(1 Pt 1):27–36.
 33. Warren R.S., Starnes H.F. Jr, Gabrilove J.L. et al. The acute metabolic effects of tumor necrosis factor administration in humans. *Arch Surg* 1987;122(12):1396–400.
 34. Seaton T.B., Coombe N., Mittelman A. Tumor necrosis factor and hypermetabolism. *Ann Intern Med* 1990;112(9):715–6.
 35. Guttridge D.C., Mayo M.W., Madrid L.V. et al. NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science* 2000;289(5488):2363–6.
 36. Walsmith J.M., Vannier E., Yarasheski K.E. et al. Patients with rheumatoid arthritis (RA) have low protein synthesis rates and elevated tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta) transcript levels in skeletal muscle. *Arthr Rheum* 2003;48:104.
 37. Walsmith J.M., Lundgren N.T., Snyderman L. et al. A high ratio of interleukin-1 beta(IL-1) to interleukin-1-receptor antagonist (IL-1RA) is associated with less sleep and higher physical activity in rheumatoid arthritis: a doubly labeled water (DLW) study. *FASEB J* 2002;16:A26.
 38. Marcora S.M., Chester K.R., Mittal G. et al. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2006;84(6):1463–72.
 39. Walsmith J., Abad L., Kehayias J., Roubenoff R. Tumor necrosis factor-alpha production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(1):23–9.
 40. Haren M.T., Kim M.J., Tariq S.H. et al. Andropause: a quality-of-life issue in older males. *Med Clin North Am* 2006;90(5):1005–23.
 41. Tengstrand B., Carlström K., Hafström I. Gonadal hormones in men with rheumatoid arthritis from onset through 2 years. *J Rheumatol* 2009;36(5):887–92.
 42. Straub R.H., Härtle P., Atzeni F. et al. Sex hormone concentrations in patients with rheumatoid arthritis are not normalized during 12 weeks of anti-tumor necrosis factor therapy. *J Rheumatol* 2005;32(7):1253–8.
 43. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A. et al. The acute phase response does not fully predict the presence of insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(3):462–6.
 44. Svenson K.L., Pollare T., Lithell H., Hällgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism* 1988;37(2):125–30.
 45. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1403–5.
 46. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87–91.
 47. Rask-Madsen C., Dominguez H., Ihlemann N. et al. Tumor necrosis factor- α inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 2003;108:1815–21.
 48. Larsen C.M., Faulenbach M., Vaag A. et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007;356:1517–26.
 49. Popa C., Netea M.G., van Riel P.L. The role of TNF α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res* 2007;48:751–62.
 50. Kiortsis D.N., Mavridis A.K., Vasakos S. et al. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:765–6.
 51. Huvers F.C., Popa C., Netea M.G. et al. Improved insulin sensitivity by anti-TNF α antibody treatment in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:558–9.
 52. Di Rocco P., Manco M., Rosa G. et al. Lowered tumor necrosis factor receptors, but not increased insulin sensitivity, with infliximab. *Obes Res* 2004;12:734–9.
 53. Lemmey A., Maddison P., Breslin A. et al. Association between insulin-like growth factor status and physical activity levels in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(1):29–34.
 54. Rall L.C., Walsmith J.M., Snyderman L. et al. Cachexia in rheumatoid arthritis is not explained by decreased growth hormone secretion. *Arthr Rheum* 2002;46(10):2574–7.
 55. Rall L.C., Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(10):1219–23.
 56. Roubenoff R., Walsmith J., Lundgren N. et al. Low physical activity reduces total energy expenditure in women with rheumatoid arthritis: implications for dietary intake recommendations. *Am J Clin Nutr* 2002;76(4):774–9.
 57. Metsios G.S., Stavropoulos-Kalinoglou A., Koutedakis Y., Kitas G.D. Rheumatoid cachexia: causes, significance and possible interventions. *Hosp Chronicles* 2006;1:20–6.
 58. Mancuso C.A., Rincon M., Sayles W., Paget S.A. Comparison of energy expenditure from lifestyle physical activities between patients with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Arthr Rheum* 2007;57(4):672–8.
 59. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39(4):412–23.
 60. Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and func-

- tion. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58(11):1012–7.
61. Roubenoff R., Castaneda C. Sarcopenia—understanding the dynamics of aging muscle. *JAMA* 2001;286(10):1230–1.
 62. McArdle W.D., Katch F.I., Katch V.L. *Body composition assessment. Exercise physiology*, 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996:541–75.
 63. Fleming A., Crown J.M., Corbett M. Prognostic value of early features in rheumatoid disease. *Br Med J* 1976;1(6020):1243–5.
 64. Kaufmann J., Kielstein V., Kilian S. et al. Relation between body mass index and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(11):2350–5.
 65. Kremers H.M., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50(11):3450–7.
 66. Davies P.S.W. Anthropometry and body composition. In: Ulijaszek S.J., Mascie-Taylor C.G.N. et al. *Anthropometry: the individual and the population*. Cambridge: Cambridge University press, 1994:130–40.
 67. Lee R.C., Wang Z., Heo M. et al. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):796–803.
 68. Lee R.D., Neiman D.C. *Anthropometry. Nutritional assessment*, 4th ed. Boston: McGraw Hill, 2007:169–221.
 69. Ellis K.J. *Human body composition: in vivo methods*. *Physiol Rev* 2000;80(2):649–80.
 70. Lee S.J., Janssen I., Heymsfield S.B., Ross R. Relation between whole-body and regional measures of human skeletal muscle. *Am J Clin Nutr* 2004;80(5):1215–21.
 71. Mitsopoulos N., Baumgartner R.N., Heymsfield S.B. et al. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol* 1998;85(1):115–22.
 72. Ross R. Magnetic resonance imaging provides new insights into the characterization of adipose and lean tissue distribution. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;74(6):778–85.
 73. Kyle U.G., Genton L., Hans D. et al. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur J Clin Nutr* 2001;55(8):663–72.
 74. Pichard C., Kyle U.G. *Body composition measurements during wasting diseases*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1(4):357–61.
 75. Lee R., Wang Z.-M., Heymsfield S.B. et al. *Skeletal muscle mass: regional and whole body measurement methods*. London: GMM, 2000:427–38.
 76. Ferretti J.L., Cointry G.R., Capozza R.F. et al. Dual-energy X-ray absorptiometry. In: Preedy V.R., Peters T.J. et al. *Skeletal mass*. London: GMM, 2002:453–8.
 77. Slosman D.O., Casez J.P., Pichard C. et al. Assessment of whole-body composition with dual-energy X-ray absorptiometry. *Radiology* 1992;185(2):593–8.
 78. Summers G.D., Deighton C.M., Rennie M.J., Booth A.H. *Rheumatoid cachexia: a clinical perspective*. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(8):1124–31.
 79. Moore F.D., Olesen K.H., McMurray J.D. et al. *The body cell mass and its supporting environment*. Philadelphia: Saunders, 1963.
 80. De Jong Z., Munneke M., Zwinderman A.H. et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthr Rheum* 2003;48(9):2415–24.
 81. De Jong Z., Munneke M., Zwinderman A.H. et al. Long term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(11):1399–405.
 82. De Jong Z., Vliet Vlieland T.P. Safety of exercise in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(2):177–82.
 83. Rall L.C., Meydani S.N., Kehayias J. et al. The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis. Increased strength without changes in energy balance or body composition. *Arthr Rheum* 1996;39(3):415–26.
 84. Edmonds S., Turnbull C., Blake D. Effect of intensive exercise on patients with active RA. *Ann Rheum Dis* 2001;60(4):429.
 85. Häkkinen A., Sokka T., Kotaniemi A., Hannonen P. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2001;44(3):515–22.
 86. Häkkinen A., Sokka T., Kautiainen H. et al. Sustained maintenance of exercise induced muscle strength gains and normal bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis: a 5 year follow up. *Ann Rheum Dis* 2004;63(8):910–6.
 87. Häkkinen A. Effectiveness and safety of strength training in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(2):132–7.
 88. Häkkinen A., Häkkinen K., Hannonen P. Effects of strength training on neuromuscular function and disease activity in patients with recent-onset inflammatory arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994;23(5):237–42.
 89. Häkkinen A., Sokka T., Kotaniemi A. et al. Dynamic strength training in patients with early rheumatoid arthritis increases muscle strength but not bone mineral density. *J Rheumatol* 1999;26(6):1257–63.
 90. Munneke M., de Jong Z., Zwinderman A.H. et al. Effect of a high-intensity weight-bearing exercise program on radiologic damage progression of the large joints in subgroups of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2005;53(3):410–7.
 91. Häkkinen A., Hannonen P., Nyman K. et al. Effects of concurrent strength and endurance training in women with early or longstanding rheumatoid arthritis: comparison with healthy subjects. *Arthr Rheum* 2003;49(6):789–97.
 92. Marcora S.M., Lemmey A.B., Maddison P.J. Can progressive resistance training reverse cachexia in patients with rheumatoid arthritis? Results of a pilot study. *J Rheumatol* 2005;32(6):1031–9.
 93. Häkkinen A., Pakarinen A., Hannonen P. et al. Effects of prolonged combined strength and endurance training on physical fitness, body composition and serum hormones in women with rheumatoid arthritis and in healthy controls. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(4):505–12.
 94. Rennie K.L., Hughes J., Lang R., Jebb S.A. Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet* 2003;16(2):97–109.
 95. Marcora S., Lemmey A., Maddison P. Dietary treatment of rheumatoid cachexia with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomised controlled trial. *Clin Nutr* 2005;24(3):442–54.