

Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями

А.О. Сорокина, Н.В. Демин, О.В. Добровольская, О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова, А.Ю. Феклистов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты:

Добровольская Ольга Валерьевна,
olgavdobr@mail.ru
Contacts: Olga Dobrovolskaya,
olgavdobr@mail.ru

Поступила 06.05.2022

Принята 28.06.2022

Цель исследования — установить частоту изолированных и комбинированных патологических фенотипов состава тела у женщин с ревматическими заболеваниями (РЗ) и определить факторы, ассоциированные с саркопеническим фенотипом.

Материал и методы. В исследование включены 255 женщин (медиана возраста — 60 [54; 64] лет), в том числе 114 — с ревматоидным артритом (РА), 46 — с системной склеродермией (ССД), 56 — с остеоартритом (ОА), 39 — без РЗ (контроль). Проведены анкетирование, антропометрические измерения, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия всего тела, поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра (шейка бедра, общий показатель). Оценка факторов, связанных с наличием саркопенического фенотипа, проводилась с помощью однофакторного регрессионного анализа.

Результаты. Частота изолированных и комбинированных патологических фенотипов при ССД составила 34,8 и 52,2%, при РА — 51,8 и 38,6%, при ОА — 71,4 и 10,7% соответственно. Саркопенический фенотип при ССД и РА выявлялся чаще, чем при ОА (соответственно в 43,5, 29,8 и 1,8% случаев; $p < 0,001$). Факторами, ассоциированными с наличием саркопенического фенотипа, являлись индекс массы тела (ИМТ) $< 25 \text{ кг/м}^2$ (отношение шансов (ОШ) — 7,89; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 3,90–15,96; $p < 0,001$), прием глюкокортикоидов (ГК) (ОШ=2,50; 95% ДИ: 1,32–4,73; $p=0,005$), кумулятивная доза ГК (ОШ=1,04; 95% ДИ: 1,01–1,07; $p=0,008$), наличие остеопороза (ОШ=4,31; 95% ДИ: 2,33–7,97; $p < 0,001$), количество лейкоцитов больше $9,0 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ=4,08; 95% ДИ: 1,38–12,10; $p=0,011$), содержание общего белка менее 65 г/л (ОШ=1,11; 95% ДИ: 1,02–1,19; $p=0,019$) и потребление кальция с продуктами питания менее 500 мг/сут. (ОШ=2,78; 95% ДИ: 1,39–5,53; $p=0,004$).

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало значительную частоту патологических фенотипов состава тела у женщин с РЗ, при этом комбинированные фенотипы при ССД и РА встречались чаще, чем при ОА. Вероятность наличия саркопенического фенотипа повышалась при ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$, приеме ГК и увеличении их кумулятивной дозы, наличии остеопороза и недостаточном потреблении кальция с продуктами питания.

Ключевые слова: ревматические заболевания, состав тела, фенотипы состава тела, саркопения, остеопороз, остеосаркопения, ожирение, ревматоидный артрит, системная склеродермия, остеоартрит, факторы риска

Для цитирования: Сорокина АО, Демин НВ, Добровольская ОВ, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Феклистов АЮ. Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):487–494.

PATHOLOGICAL PHENOTYPES OF BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Arina O. Sorokina, Nikolay V. Demin, Olga V. Dobrovolskaya, Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova, Alexey Yu. Feklistov

Aim — to identify the frequency of isolated and combined pathological phenotypes of body composition in women with rheumatic diseases and to determine the factors associated with the sarcopenic phenotype.

Materials and methods. 255 women (median age 60 [54; 64] years) were included in the study: 114 patients with rheumatoid arthritis (RA), 46 — with systemic sclerosis (SSc), 56 — with osteoarthritis (OA), and 39 persons without rheumatic diseases (control). Questionnaires, anthropometric measurements, double-energy X-ray absorptiometry of the whole body, lumbar spine and proximal femur were performed. The assessment of the factors associated with the sarcopenic phenotype was carried out using a univariate regression analysis.

Results. The frequency of isolated and combined pathological phenotypes in women with SSc was 34.8% and 52.2%, with RA — 51.8% and 38.6%, with OA — 71.4% and 10.7%, respectively. The sarcopenic phenotype was more often determined in patients with SSc (43.5%) and RA (29.8%) compared with women with OA (1.8%) ($p < 0.001$). The factors associated with the sarcopenic phenotype were BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ (OR=7.89 [95% CI: 3.90–15.96]; $p < 0.001$), glucocorticoids (GC) intake (OR=2.50 [95% CI: 1.32–4.73]; $p=0.005$) and cumulative GC dose (OR=1.04 [95% CI: 1.01–1.07]; $p=0.008$), presence of osteoporosis (OP) (OR=4.31 [95% CI: 2.33–7.97]; $p < 0.001$), leukocytosis more than $9.0 \times 10^9/\text{l}$ (OR=4.08 [95% CI: 1.38–12.10]; $p=0.011$), total protein less than 65 g/l (OR=1.11 [95% CI: 1.02–1.19]; $p=0.019$) and calcium intake less than 500 mg/day (OR=2.78 [95% CI: 1.39–5.53]; $p=0.004$).

Conclusion. The study demonstrated a significant frequency of pathological phenotypes of body composition in women with rheumatic diseases, while combined phenotypes were more common in patients with SSc and RA compared with patients with OA. The probability of sarcopenic phenotype increased with BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$, GC using, the presence of OP and insufficiency of calcium intake.

Key words: rheumatic diseases, body composition phenotypes, sarcopenia, osteoporosis, osteosarcopenia, overfat, rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, osteoarthritis, risk factors

For citation: Sorokina AO, Demin NV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feklistov AYU. Pathological phenotypes of body composition in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):487–494 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-487-494

Ревматические заболевания (РЗ) — обширная группа нозологических форм, в патогенезе которых участвует хроническое воспаление соединительной ткани, патогенетически обусловленное развитием аутоиммунных патологических процессов. Разнообразие клинических проявлений РЗ связано с наличием соединительнотканых элементов практически во всех органах и системах человеческого организма. Характерным проявлением РЗ является поражение суставов, обуславливающее развитие функциональных нарушений. Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов, снижение физической активности, сопутствующие гормональные нарушения, а также применение глюкокортикоидов (ГК) способствуют формированию дисбаланса в составе тела, так как эти факторы негативно влияют на состояние костной и мышечной ткани, приводя к развитию остеопороза (ОП) и саркопении (СП) [1–3]. При этом возможно образование порочного круга, когда сама потеря мышечной массы является основной причиной слабости и ограничения двигательной активности, что в свою очередь отрицательно сказывается на костной ткани.

Кроме того, при различных РЗ существуют некоторые клинические особенности, которые могут способствовать возникновению дисбаланса костной и мышечной массы. Так, для пациентов с системной склеродермией (ССД) характерно поражение мышц, связанное с сосудистыми нарушениями, что является вероятным фактором риска развития СП [4, 5]. Поражение желудочно-кишечного тракта и возникающая на его фоне мальнутриция у больных ССД приводят к уменьшению как мышечной, так и костной массы [6]. Изучение состава тела при ревматоидном артрите (РА) проводилось в течение длительного периода, и к настоящему времени структура патологических фенотипов состава тела у больных РА существенно изменилась: реже обнаруживается ревматоидная кахексия и чаще выявляются фенотипы, ассоциированные с ожирением [7].

Для пациентов с остеоартритом (ОА) хорошо изучена связь с ожирением; кроме того, рассматривались и другие фенотипы состава тела, такие как СП и саркопеническое ожирение, и их ассоциации с ОА [8, 9].

Изменения количественных соотношений костной, мышечной и жировой ткани особенно значимы для женщин в постменопаузе, так как у них имеется важный конституциональный фактор — эстрогенная недостаточность, способствующая развитию дисбаланса состава тела.

Цель исследования — установить частоту изолированных и комбинированных патологических фенотипов состава тела у женщин с ревматическими заболеваниями и определить факторы, ассоциированные с саркопеническим фенотипом (СПФ).

Материал и методы

В исследование включено 255 женщин в постменопаузе (медиана возраста — 60 [54; 64] лет), в том числе 46 — с ССД, 114 — с РА, 56 — с ОА, 39 — без РЗ (контроль). ССД и РА диагностировались в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European

Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 и 2010 гг. соответственно; диагноз ОА соответствовал критериям ACR 2010 г. В исследование не включались больные с перекрестными синдромами, асептическими некрозами и эндопротезами крупных суставов, высоким классом функциональной недостаточности суставов, соматическими заболеваниями, потенциально способными отрицательно влиять на костную и мышечную ткань, с когнитивными и психическими нарушениями, с миопатиями в анамнезе или выявленными при обследовании. Исследование получило одобрение Локального этического комитета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все женщины подписали информированное согласие.

Проведено анкетирование по оригинальному унифицированному опроснику, разработанному в соответствии с целями настоящего исследования. Выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA, dual-energy X-ray absorptiometry) поясничного отдела позвоночника (L1–L4), проксимального отдела бедра и всего тела на аппарате Lunar Prodigy Advance (GE, США).

Для определения фенотипов композиционного состава тела оценивали минеральную плотность костей (МПК) в L1–L4, шейке бедра (ШБ), а также общий показатель бедра (ОПБ), общую жировую массу (ОЖМ) и аппендикулярную мышечную массу (АММ). Рассчитывался аппендикулярный мышечный индекс (АМИ), представляющий собой отношение величины АММ к квадрату роста (кг/м²).

В зависимости от результатов DXA выделяли следующие фенотипы: нормальный; остеопоротический (ОП хотя бы в одной области измерения); саркопенический (снижение АММ/АМИ); остеосаркопенический (ОП и снижение АММ/АМИ); ожирение (ОЖМ>35%); остеопеническое ожирение (ОП и ОЖМ >35%); саркопеническое ожирение (снижение АММ/АМИ, ОЖМ>35%); остеосаркопеническое ожирение (ОП, снижение АММ/АМИ, ОЖМ>35%).

Для выявления потенциальных факторов, ассоциированных с низкой мышечной массой, участницы исследования были разделены на группы с СПФ и без него.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и VassarStats: Website for Statistical Computation (<http://vassarstats.net>; ссылка активна на 08.04.2022). Результаты (после проверки на соответствие закону нормального распределения по критерию Шапиро — Уилка) представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (*n*, %). При сравнении независимых групп по количественным признакам применяли критерии Манна — Уитни и Краскелла — Уоллеса, по качественным — критерий χ^2 . Ассоциации признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (*r*). Для установления взаимосвязи между выявлением СПФ и возможными факторами риска использовался однофакторный логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группы больных РЗ и контроля не различались по возрасту, времени наступления менопаузы, длительности постменопаузы и суточному потреблению кальция с пищей. Длительность РЗ и количество пациенток, принимавших ГК, в соответствующих группах были сопоставимы. Однако длительность приема ГК и кумулятивная доза (в пересчете на преднизолон) у пациенток

с ССД превышали аналогичные показатели у больных РА ($p<0,001$ и $p=0,035$ соответственно). Среди пациенток с ССД и РА статистически значимо чаще встречались лица с переломами в возрасте после 40 лет, чем среди женщин с ОА и в контроле (табл. 1).

ОП хотя бы в одной области измерения диагностирован у 21 (45,7%) женщины с ССД, у 44 (38,6%) – с РА, у 8 (14,3%) – с ОА и у 8 (20,5%) – в контрольной группе (рис. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика лиц, включенных в исследование

Показатели	ССД (n=46)	РА (n=114)	ОА (n=56)	Контроль (n=39)	p
	1	2	3	4	
Возраст (лет), Ме [Q25; Q75]	59 [51; 62]	61 [55; 66]	61 [57; 66]	59 [51; 64]	>0,05
Возраст наступления менопаузы (лет), Ме [Q25; Q75]	49 [44; 51]	50 [46; 52]	50 [45; 52]	50 [47; 52]	>0,05
Длительность постменопаузы (лет), Ме [Q25; Q75]	11 [6; 17]	11 [5; 17]	13 [7; 17]	15 [13; 17]	>0,05
Длительность заболевания (лет), Ме [Q25; Q75]	10 [5; 17]	8 [4; 14]	11 [5; 18]	–	>0,05
Пероральный прием ГК > 3 месяцев, n (%)	32 (69,6)	61 (53,5)	–	–	>0,05
Длительность приема ГК (лет), Ме [Q25; Q75]	11 [4; 16]	4 [2; 9]	–	–	<0,001
Кумулятивная доза ГК (мг), Ме [Q25; Q75]	17556 [3650; 36660]	9125 [4015; 17338]	–	–	0,035
Количество пациентов с переломами в анамнезе, n (%)	15 (32,6)	37 (32,5)	10 (17,9)	4 (10,3)	0,015 $p_{1-4}=0,014$ $p_{2-3}=0,045$ $p_{2-4}=0,007$
Суточное потребление кальция (мг), Ме [Q25; Q75]	681 [606; 969]	615 [468; 843]	713 [539; 926]	518 [443; 642]	>0,05

Примечание: ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; ОА – остеоартрит; ГК – глюкокортикоиды

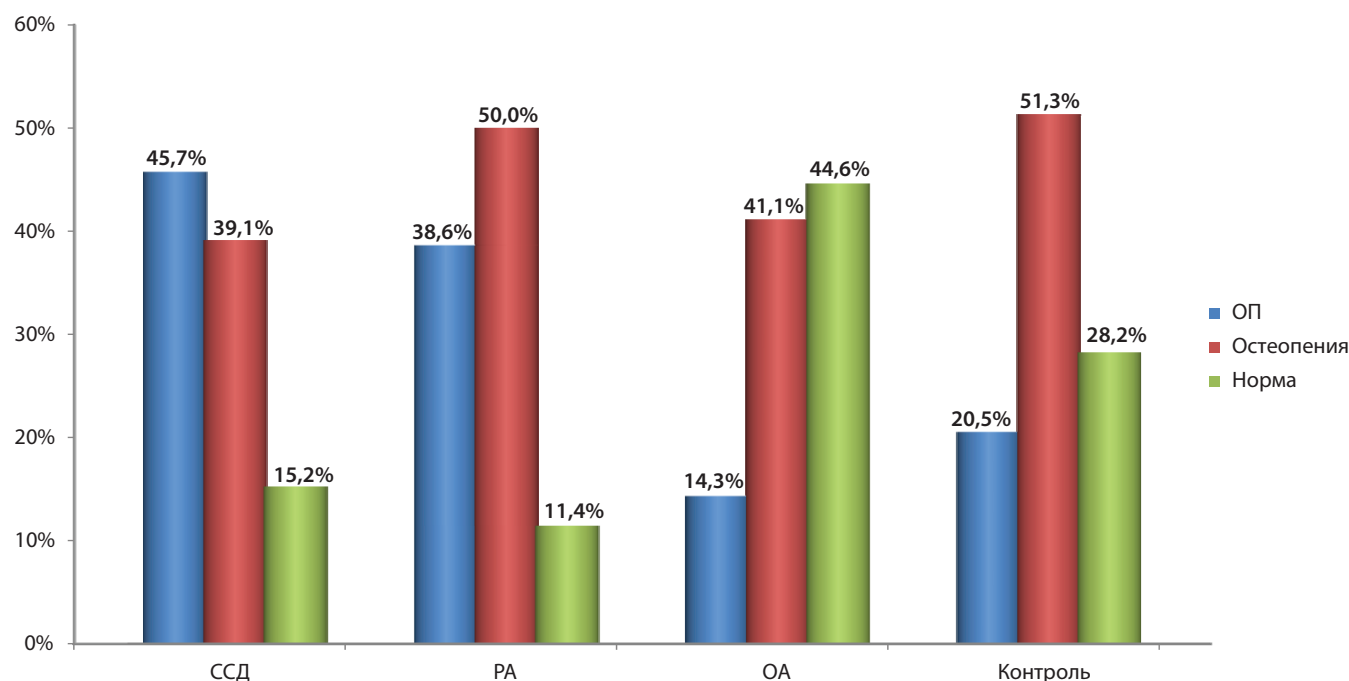


Рис. 1. Частота ОП и остеопении у лиц с РЗ и в контрольной группе: ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; ОА – остеоартрит; ОП – остеопороз

Частота ОП у женщин с ССД и РА была больше, чем у больных ОА ($p<0,001$ и $p=0,023$ соответственно) и в контрольной группе ($p=0,001$ и $p=0,040$ соответственно).

Величина МПК статистически значимо различалась во всех областях измерения в зависимости от нозологии (табл. 2). У пациенток с ССД и РА МПК была меньше, чем при ОА ($p<0,001$ для всех областей измерения) и в контрольной группе ($p_{L1-L4}=0,007$, $p_{ШБ}=0,001$, $p_{ОПБ}=0,014$ и $p_{L1-L4}=0,024$, $p_{ШБ}=0,019$ и $p_{ОПБ}=0,047$ соответственно). В то же время у больных РА МПК в ШБ была больше, чем при ССД ($p=0,031$); для других областей измерения различий не было. У пациентов с ОА выявлены более высокие значения МПК в ШБ и ОПБ по сравнению с контролем ($p_{ШБ}=0,012$ и $p_{ОПБ}=0,001$).

По данным антропометрических измерений, ожирение ($ИМТ\geq 30$ кг/м²) статистически значимо чаще встречалось у женщин с ОА, чем в других группах ($p<0,001$). В то же время по результатам DXA частота диагностированного ожирения ($ОЖМ>35\%$) у пациентов с ОА не отличалась от таковой в остальных трех других группах ($p>0,05$) (табл. 3). Среди больных ССД и РА из числа лиц с нормальным ИМТ имели

ожирение по данным DXA 12 (52,2%) и 24 (47,0%) женщины соответственно. Наименьшее число лиц с нормальным ИМТ было в группе ОА, при этом только у 2 (18,2%) из них выявлено ожирение по DXA. В контрольной группе 13 (50%) женщин с $ИМТ<25$ кг/м² имели $ОЖМ>35\%$.

АММ и АМИ у больных ССД и РА, а также в группе контроля были статистически значимо меньше, чем у пациенток с ОА (табл. 3). АММ у пациенток с ССД была также меньше, чем у лиц контрольной группы ($p=0,003$). В то же время значения АМИ при ССД, РА и в контроле не различались ($p>0,05$). Больные ССД и РА не различались между собой по ИМТ, ОЖМ, АММ и АМИ ($p>0,05$), однако АМИ $<5,5$ кг/м² при ССД встречался статистически значимо чаще, чем при РА ($p=0,025$), ОА и в контроле ($p<0,001$ для обеих групп). Низкий АМИ при РА встречался статистически значимо чаще, чем при ОА ($p<0,001$) и в контроле ($p=0,033$).

В зависимости от количественного содержания костной, мышечной и жировой массы была определена частота патологических фенотипов состава тела у женщин с РЗ и в контрольной группе (табл. 4).

Таблица 2. МПК в различных областях измерения у пациенток с РЗ и в контрольной группе (г/см²), Ме [Q25; Q75]

Области измерения	ССД (n=46)	РА (n=114)	ОА (n=56)	Контроль (n=39)	p
L1-L4	0,952 [0,854; 1,056]	0,956 [0,876; 1,100]	1,119 [0,962; 1,241]	1,002 [0,918; 1,207]	<0,001
ШБ	0,748 [0,641; 0,828]	0,793 [0,708; 0,866]	0,905 [0,844; 0,984]	0,842 [0,765; 0,930]	<0,001
ОПБ	0,803 [0,708; 0,890]	0,820 [0,751; 0,918]	0,963 [0,904; 1,055]	0,893 [0,796; 0,944]	<0,001

Примечание: ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; ОА – остеоартрит; ШБ – шейка бедра; ОПБ – общий показатель бедра

Таблица 3. ИМТ и композиционный состав тела в обследованных группах

Показатели	ССД (n=46)	РА (n=114)	ОА (n=56)	Контроль (n=39)	p
ИМТ (кг/м ²), Ме [Q25; Q75]	25,1 [21,0; 28,7]	25,7 [23,1; 28,8]	30,5 [25,9; 32,5]	23,8 [21,4; 26,7]	<0,001
ИМТ<18 кг/м ² , n (%)	0	1 (0,9)	0	1 (2,6)	<0,001
18≤ИМТ<25 кг/м ² , n (%)	23 (50,0)	51 (44,7)	11 (19,6)	25 (64,1)	
25≤ИМТ<30 кг/м ² , n (%)	14 (30,4)	41 (36,0)	15 (26,8)	10 (25,6)	
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)	9 (19,6)	21 (18,4)	30 (53,6)	3 (7,7)	<0,001
ОЖМ (кг), Ме [Q25; Q75]	23,6 [19,4; 32,5]	25,8 [21,3; 31,3]	33,5 [25,7; 39,1]	23,7 [18,1; 28,0]	
ОЖМ (%), Ме [Q25; Q75]	39,2 [33,0; 44,4]	38,9 [34,3; 42,6]	40,3 [36,0; 44,7]	37,5 [31,6; 41,2]	>0,05
ОЖМ>35%, n (%)	32 (69,6)	81 (71,1)	43 (76,8)	25 (64,1)	>0,05
АММ (кг), Ме [Q25; Q75]	15,6 [14,0; 17,6]	16,5 [15,1; 18,3]	19,7 [17,4; 21,5]	17,1 [15,9; 19,1]	<0,001
АММ<15 кг, n (%)	19 (41,3)	28 (20,1)	1 (1,8)	2 (5,1)	<0,001
АМИ (кг/м ²), Ме [Q25; Q75]	6,2 [5,3; 6,7]	6,4 [5,7; 7,0]	7,6 [6,9; 7,9]	6,4 [5,9; 7,2]	<0,001
АМИ<5,5 кг/м ² , n (%)	14 (30,4)	21 (18,4)	0	2 (5,1)	<0,001

Примечание: ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела; ОЖМ – общая жировая масса; АММ – аппендикулярная мышечная масса; АМИ – аппендикулярный мышечный индекс

Таблица 4. Частота фенотипов состава тела у женщин с РЗ и в контрольной группе, n (%)

Фенотипы	ССД (n=46)	РА (n=114)	ОА (n=56)	Контроль (n=39)
Нормальный	6 (13,0)	11 (9,6)	10 (17,9)	10 (25,6)
Патологические изолированные	16 (34,8)	59 (51,8)	40 (71,4)	24 (61,5)
– остеопоротический	1 (2,2)	7 (6,1)	2 (3,6)	3 (7,7)
– саркопенический	4 (8,7)	8 (7,0)	0	1 (2,6)
– ожирение	11 (23,9)	44 (38,6)	38 (67,8)	20 (51,3)
Патологические комбинированные	24 (52,2)	44 (38,6)	6 (10,7)	5 (12,8)
– остеосаркопения	3 (6,5)	7 (6,1)	1 (1,8)	0
– остеопоротическое ожирение	8 (17,4)	18 (15,8)	5 (8,9)	4 (10,2)
– саркопеническое ожирение	4 (8,7)	7 (6,1)	0	0
– остеосаркопеническое ожирение	9 (19,6)	12 (10,5)	0	1 (2,6)

Примечание: ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; ОА – остеоартрит

Комбинированные фенотипы состава тела статистически значимо чаще встречались у пациенток с ССД и РА ($p<0,001$) (табл. 4). Во всех группах самым частым фенотипом было изолированное ожирение, реже других определялись изолированные остеопоротический и саркопенический фенотипы. Совокупная частота изолированного и комбинированных СПФ при ССД составила 43,5%, при РА – 29,8%, при ОА – 1,8%, в контрольной группе – 5,1% ($p<0,001$).

Проведен сравнительный анализ обследованных лиц в зависимости от наличия или отсутствия саркопенического компонента в фенотипах состава тела (СП «+» и СП «–» фенотипы) (табл. 5).

Пациентки с СПФ отличались статистически значимо меньшим ИМТ и более низким потреблением кальция с продуктами питания. Среди них была выше частота падений в предшествующем году ($p=0,031$) и аутоиммунных воспалительных РЗ ($p<0,001$). Длительность приема и кумулятивная доза ГК у лиц с СПФ была больше, чем при отсутствии СП ($p=0,029$ и $p<0,001$ соответственно). Более высокий уровень общего белка в сыворотке крови был характерен для женщин без СП ($p=0,017$), в то же время различий по содержанию альбумина не обнаружено. Показатели МПК во всех областях измерения оказались статистически значимо меньше, а частота ОП – больше среди лиц с СПФ. Частота ожирения по денситометрическому критерию была больше среди пациентов без СПФ (табл. 5).

Проведен корреляционный анализ между АММ и данными клинического, инструментального и лабораторного

обследования всех лиц, включенных в исследование. Были оценены связи с возрастом, длительностью РЗ и постменопаузы, ИМТ, суточным потреблением кальция с продуктами питания, длительностью приема и кумулятивной дозой ГК, величиной МПК, гематологическими (гемоглобин, количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов) и биохимическими показателями (глюкоза, общий белок, альбумин). Установлены слабые и умеренные прямые корреляционные связи АММ с ИМТ ($r=0,59$; $p<0,001$), $МПК_{L1-L4}$ ($r=0,37$; $p<0,001$), $МПК_{ШБ}$ ($r=0,57$; $p<0,001$), $МПК_{ОПБ}$ ($r=0,51$; $p<0,001$) и уровнем общего белка ($r=0,17$; $p=0,023$). Обратная корреляция выявлена с кумулятивной дозой ГК ($r=-0,32$; $p=0,002$), количеством лейкоцитов в крови ($r=-0,29$; $p=0,001$) и СРБ ($r=-0,21$; $p=0,005$).

Так как СПФ статистически значимо чаще встречался при ССД и РА, в группах с этими РЗ корреляционный анализ выполнен отдельно. У женщин с ССД установлены прямые корреляционные связи АММ с ИМТ ($r=0,70$; $p<0,001$), $МПК_{ШБ}$ ($r=0,59$; $p<0,001$) и $МПК_{ОПБ}$ ($r=0,62$; $p<0,001$), обратные – с кумулятивной дозой ГК ($r=-0,50$; $p=0,002$). В группе пациентов с РА также обнаружена позитивная корреляция АММ с ИМТ ($r=0,56$; $p<0,001$), МПК в ШБ ($r=0,44$; $p<0,001$) и ОПБ ($r=0,27$; $p=0,004$). Кроме того, негативная корреляционная связь выявлена между АММ и количеством лейкоцитов ($r=0,27$; $p=0,004$).

В результате однофакторного анализа, проведенного на всей выборке, определены факторы, связанные с СПФ: ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$, прием ГК, наличие ОП, количество лейкоцитов больше $9,0 \times 10^9/\text{л}$, уровень общего белка менее

Таблица 5. Сравнительная характеристика женщин с СП «+» и СП «–» фенотипами

Показатели	СП «+» (n=57)	СП «–» (n=198)	p
Возраст (лет), Ме [Q25; Q75]	60 [54; 64]	60 [54; 65]	>0,05
Возраст ≥ 60 лет, n (%)	30 (52,6)	107 (54,0)	>0,05
ИМТ (кг/м^2), Ме [Q25; Q75]	21,6 [20,4; 24,7]	27,3 [24,4; 30,9]	<0,001
ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$, n (%)	45 (78,9)	67 (33,8)	<0,001
Длительность постменопаузы (лет), Ме [Q25; Q75]	13 [8; 18]	12 [6; 17]	>0,05
Суточное потребление кальция (мг), Ме [Q25; Q75]	596,4 [395,7; 833,6]	687,8 [519,0; 886,4]	0,014
Суточное потребление кальция <800 мг, n (%)	42 (73,7)	122 (67,7)	>0,05
Падения за предшествующий год, n (%)	19 (33,3)	39 (19,7)	0,031
Длительность РЗ (лет), Ме [Q25; Q75]	11 [6; 19]	8 [5; 14]	>0,05
ССД, n (%)	20 (35,1)	26 (13,3)	<0,001
РА, n (%)	34 (59,6)	80 (40,8)	<0,001
Прием ГК, n (%)	34 (59,6)	59 (29,8)	<0,001
Длительность приема ГК (лет), Ме [Q25; Q75]	9 [4; 15]	5 [2; 12]	0,029
Кумулятивная доза ГК (мг), Ме [Q25; Q75]	19435 [10950; 39440]	7350 [2760; 20700]	<0,001
СОЭ (мм/ч), Ме [Q25; Q75]	16 [11; 26]	16 [11; 28]	>0,05
СРБ (мг/л), Ме [Q25; Q75]	3,9 [1,3; 11,3]	3,0 [1,1; 10,0]	>0,05
Общий белок (г/л), Ме [Q25; Q75]	70,9 [68,0; 74,6]	72,8 [69,7; 76,1]	0,017
Альбумин (г/л), Ме [Q25; Q75]	42,5 [37,6; 47,4]	42,5 [39,8; 45,4]	>0,05
$МПК_{L1-L4}$ (Т-критерий)	0,915 [0,858; 1,057]	1,027 [0,909; 1,165]	0,001
$МПК_{ШБ}$ (Т-критерий)	0,717 [0,660; 0,778]	0,860 [0,765; 0,940]	<0,001
$МПК_{ОПБ}$ (Т-критерий)	0,753 [0,708; 0,824]	0,894 [0,809; 0,971]	<0,001
ОП, n (%)	33 (57,9)	48 (24,2)	<0,001
ОЖМ (кг), Ме [Q25; Q75]	21,0 [17,2; 24,3]	28,2 [23,2; 33,9]	<0,001
ОЖМ $>35\%$, n (%)	33 (57,9)	148 (74,7)	0,014

Примечание: СП – саркопенический компонент; ИМТ – индекс массы тела; РЗ – ревматическое заболевание; ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; ГК – глюкокортикоиды; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; МПК – минеральная плотность костей; ШБ – шейка бедра; ОПБ – общий показатель бедра; ОП – остеопороз; ОЖМ – общая жировая масса

65 г/л и потребление кальция с продуктами питания менее 500 мг/сут. (табл. 6).

Таблица 6. Факторы, ассоциирующиеся с наличием саркопенического фенотипа (однофакторный логистический регрессионный анализ)

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p
ИМТ < 25 кг/м ²	7,89 (3,90–15,96)	<0,001
Прием ГК	2,50 (1,32–4,73)	0,005
Кумулятивная доза ГК	1,04 (1,01–1,07)	0,008
Лейкоциты > 9,0 × 10 ⁹ /л	4,08 (1,38–12,10)	0,011
Общий белок < 65 г/л	1,11 (1,02–1,19)	0,019
МПК _L (Т-критерий)	0,71 (0,56–0,89)	0,004
МПК _{ШБ} (Т-критерий)	0,30 (0,19–0,46)	<0,001
МПК _{ОПБ} (Т-критерий)	0,39 (0,27–0,56)	<0,001
ОП	4,31 (2,33–7,97)	<0,001
Потребление кальция < 500 мг/сут.	2,78 (1,39–5,53)	0,004

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ГК – глюкокортикоиды; МПК – минеральная плотность костей; ШБ – шейка бедра; ОПБ – общий показатель бедра

Также проведен анализ факторов, связанных с наличием СПФ, отдельно для пациентов с ССД и РА. У женщин с РА СП ассоциировалась с ИМТ < 25 кг/м², наличием ОП, повышенным количеством лейкоцитов и недостаточным потреблением кальция с продуктами питания. В группе пациентов с ССД связь выявлена только с ИМТ (табл. 7).

Таблица 7. Факторы, ассоциирующиеся с саркопеническим фенотипом у женщин с РА и ССД

Факторы	РА		ССД	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
ИМТ < 25 кг/м ²	6,75 (2,66–17,13)	0,001	10,86 (2,57–45,79)	0,002
ОП	2,79 (1,21–6,42)	0,017	–	–
Лейкоциты > 9,0 × 10 ⁹ /л	3,42 (1,11–10,59)	0,032	–	–
Потребление кальция < 500 мг/сут.	3,99 (1,64–9,77)	0,003	–	–

Примечание: РА – ревматоидный артрит; ССД – системная склеродермия; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ОП – остеопороз

Обсуждение

В исследование были включены женщины с ССД, РА и ОА – ревматическими заболеваниями, различающимися в значительной степени между собой, несмотря на принадлежность к одному классу по Международной классификации болезней. ССД – заболевание с выраженной полиорганной патологией, в патогенезе которого важную роль играют повреждение и прогрессирующая потеря капилляров. Для РА, который так же, как и ССД, относится к аутоиммунным заболеваниям, в первую очередь характерно повреждение суставов, но может развиваться и патология внесуставных структур. В то же время ОА поражает исключительно суставы и околосуставные элементы и имеет доказанную связь с ожирением. В обследованной группе при ОА отмечались статистически значимо большие

значения ИМТ и количество ОЖМ, оцененной с помощью DXA, по абсолютному показателю, однако по относительному содержанию ОЖМ женщины с ОА не отличались от больных ССД и РА. Частота ожирения по денситометрическим критериям не различалась между пациентами с воспалительными РЗ и ОА, а также между больными и группой контроля. В то же время СПФ (как изолированный, так и в составе комбинированных фенотипов) статистически значимо чаще встречался у больных ССД (43,5%) и РА (29,8%), в то время как у больных ОА – лишь в 1,8% случаев, а в контрольной группе – у 5,1%.

Изучение состава тела и проблемы СП у пациентов с ССД проводится недавно; в некоторых работах показано отсутствие различий по ИМТ и по содержанию жировой и мышечной массы между больными РЗ и контрольными группами без РЗ [10, 11]. Статистически значимые различия по показателям мышечной и жировой массы при ССД по сравнению со здоровым контролем обнаружены в работе бразильских авторов [12]. Кроме того, в цитируемых исследованиях выявлены различия мышечной массы при диффузной и лимитированной формах ССД и в зависимости от капилляроскопических изменений, а в работе С. Caimmi и соавт. [13] обнаружена связь СП с поражением легких.

По данным разных авторов, частота СПФ при РА существенно варьирует. Например, в работах М. Barone и соавт. [14] и А. Ngeuleu и соавт. [15] отмечалась практически двукратная разница по частоте СПФ (соответственно 21% и 39,8%). Мы выявили значительное несоответствие по частоте ожирения, выявляемого по ИМТ (18,4%) и по данным DXA (71,1%). Также большие различия при выявлении ожирения по антропометрии и по DXA показали М. F. Guimarães и соавт. [16] (31,7% и 59,8% соответственно) и N. Tello-Winniczuk и соавт. [17] (38,6% и 92,1% соответственно). Такой диссонанс вызван замещением мышечной массы жировой тканью, что может быть обнаружено только при инструментальном определении состава тела, тогда как ИМТ у таких больных остается нормальным или незначительно повышенным; в подобных ситуациях говорят о так называемом ожирении с нормальной массой тела [18].

У наших пациенток с ССД и РА частота ОП была больше, а величина МПК в различных отделах скелета – меньше, чем при ОА и в контрольной группе. Аналогичные результаты были получены и другими авторами. Например, в работах Е. Koumakis и соавт. [19] и J. Avouac и соавт. [20] МПК у женщин с ССД и РА была статистически значимо меньше, чем у лиц без РЗ, а между группами пациенток с ССД и РА различий не наблюдалось. В настоящей работе у женщин с ССД МПК в ШБ была статистически значимо меньше, чем при РА. В сравнительном исследовании турецких авторов МПК в обеих оцениваемых областях проксимального отдела бедра у пациенток с ССД также была меньше, чем у больных РА [21].

Наибольшие показатели ИМТ, абсолютных и относительных значений жировой и мышечной массы в нашем исследовании отмечались у женщин с ОА. Связь ожирения и ОА подтверждена многими исследователями [22, 23]. Только у одной женщины с ОА в нашей группе выявлен СПФ (остеосаркопения). Однако по литературным данным, развитию саркопенического ожирения при ОА придается большое значение. Так, в работе французских исследователей частота саркопенического ожирения

у пациентов с ОА крупных суставов нижних конечностей составила 16,2%, а низкая тощая масса ассоциировалась с болью и функциональной недостаточностью у лиц с нормальным ИМТ [24]. В корейском исследовании частота саркопенического ожирения у пациентов с ОА и в контрольной группе составляла 5,2% и 1,8% соответственно, а недостаточная масса скелетной мускулатуры нижних конечностей ассоциировалась с ОА коленного сустава [25]. Следует отметить, что в этих исследованиях возраст пациентов был больше, чем у наших больных ОА.

Изучение факторов, ассоциированных с СПФ, показало, что в нашей когорте вероятность его обнаружения повышалась при ИМТ < 25 кг/м², использовании ГК, повышенном количестве лейкоцитов, наличии ОП и низком потреблении кальция с продуктами питания. У пациентов с РА СПФ ассоциировался со всеми этими факторами, кроме приема ГК, а у лиц с ССД ассоциация была выявлена только для ИМТ < 25 кг/м². В исследованиях, где также изучались связи различных показателей с СП у лиц с РЗ, получены разнообразные результаты. Так, в работе M. Torii и соавт. [26] у больных РА СП ассоциировалась с возрастом, длительностью РА, ИМТ, индексом DAS28 (Disease Activity Score 28), использованием ГК и генно-инженерных биологических препаратов, частотой падений и переломов. В то же время L. Vlietstra и соавт. [23] у пациентов с РА обнаружили связь СП только с приемом ГК и высокой относительной жировой массой, а при ОА — только с жировой массой. Корейские исследователи продемонстрировали, что у больных РА связь СП с различными клиническими факторами зависела от критериев, по которым она определялась. Так, авторами выявлены ассоциации низкой мышечной массы с мужским полом, ИМТ, использованием ингибиторов фактора некроза опухоли. В то же время СП, определявшаяся по европейским критериям, ассоциировалась только с ИМТ, а СП, диагностированная по азиатским критериям, — с мужским полом, возрастом

и ИМТ [27]. Публикаций по результатам изучения факторов риска СП у больных ССД до настоящего времени немного; преимущественно в них представлен сравнительный анализ групп пациентов с СП и без нее или корреляционный анализ. T.F. Marighela и соавт. [12] при использовании метода однофакторной логистической регрессии обнаружили связь СП с длительностью заболевания, диффузной формой ССД, низким ИМТ и ОП. Исследований по данной проблеме в нашей стране при ССД не проводилось, что указывает на необходимость дальнейшего изучения факторов риска СПФ у этих пациентов.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало значительную частоту патологических фенотипов состава тела у женщин с ССД, РА и ОА, при этом комбинированные фенотипы при ССД и РА встречались чаще, чем при ОА. Вероятность наличия СПФ повышалась при ИМТ < 25 кг/м², приеме ГК и большей их кумулятивной дозе, наличии ОП и недостаточном потреблении кальция с продуктами питания.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Государственное задание № 1021051403074-2.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Braun T, Schett G. Pathways for bone loss in inflammatory disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(2):101-108. doi: 10.1007/s11914-012-0104-5
- Güler-Yüksel M, Hoes JN, Bultink IEM, Lems WF. Glucocorticoids, inflammation and bone. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):592-606. doi: 10.1007/s00223-017-0335-7
- Díaz BB, González DA, Gannar F, Pérez MCR, de León AC. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2018;203:1-5. doi: 10.1016/j.imlet.2018.09.002
- Paik JJ, Mammen AL, Wigley FM, Gelber AC. Myopathy in scleroderma, its identification, prevalence, and treatment: Lessons learned from cohort studies. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):124-130. doi: 10.1097/BOR.0000000000000024
- Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillemin L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:268-282. doi: 10.1196/annals.1422.029
- Baron M, Hudson M, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group. Malnutrition is common in systemic sclerosis: Results from the Canadian scleroderma research group database. *J Rheumatol*. 2009;36(12):2737-2743. doi: 10.3899/jrheum.090694
- Мясоедова СЕ, Рубцова ОА, Мясоедова ЕЕ. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. *Клиницист*. 2016;10(3):41-45. [Mysaodova SE, Rubtsova OA, Mysaodova EE. Body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *The Clinician*. 2016;10(3):41-45 (In Russ.)] doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-41-45
- Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:132. doi: 10.1186/1471-2474-9-132
- Misra D, Fielding RA, Felson DT, Niu J, Brown C, Nevitt M, et al.; MOST study. Risk of knee osteoarthritis with obesity, sarcopenic obesity, and sarcopenia. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):232-237. doi: 10.1002/art.40692
- Corrado A, Colia R, Mele A, Di Bello V, Trotta A, Neve A, et al. Relationship between body mass composition, bone mineral density, skin fibrosis and 25(OH) vitamin D serum levels in systemic sclerosis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137912. doi: 10.1371/journal.pone.0137912
- Paolino S, Gotelli E, Goegan F, Casabella A, Ferrari G, Patane M, et al. Body composition and bone status in relation to microvascular damage in systemic sclerosis patients. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(2):255-264. doi: 10.1007/s40618-020-01234-4
- Marighela TF, Genaro Pde S, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Kayser C. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):1037-1044. doi: 10.1007/s10067-013-2235-1
- Caimmi C, Caramaschi P, Venturini A, Bertoldo E, Vantaggiato E, Viapiana O, et al. Malnutrition and sarcopenia in a large cohort of patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(4):987-997. doi: 10.1007/s10067-017-3932-y

14. Barone M, Viggiani MT, Anelli MG, Fanizzi R, Lorusso O, Lopalco G, et al. Sarcopenia in patients with rheumatic diseases: Prevalence and associated risk factors. *J Clin Med*. 2018;7(12):504. doi: 10.3390/jcm7120504
15. Ngeuleu A, Allali F, Medrare L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj-Hasouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int*. 2017;37(6):1015-1020. doi: 10.1007/s00296-017-3665-x
16. Guimarães MF, da Costa Pinto MR, Raid RG, Andrade MV, Kakehasi AM. Which is the best cutoff of body mass index to identify obesity in female patients with rheumatoid arthritis? A study using dual energy X-ray absorptiometry body composition. *Rev Bras Reumatol*. 2016 Feb 11:S0482-5004(16)00020-6. doi: 10.1016/j.rbr.2015.09.008
17. Tello-Winniczuk N, Vega-Morales D, García-Hernandez PA, Esquivel-Valerio JA, Garza-Elizondo MA, Arana-Guajardo AC. Value of body mass index in the diagnosis of obesity according to DEXA in well-controlled RA patients. *Reumatol Clin*. 2017;13(1):17-20. doi: 10.1016/j.reuma.2016.02.003
18. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):426-433. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.003
19. Koumakis E, Avouac J, Winzenrieth R, Toth E, Payet J, Kahan A, et al. Trabecular bone score in female patients with systemic sclerosis: Comparison with rheumatoid arthritis and influence of glucocorticoid exposure. *J Rheumatol*. 2015;42(2):228-235. doi: 10.3899/jrheum.140752
20. Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1871-1878. doi: 10.1002/acr.21761
21. Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(4):405-411. doi: 10.1111/1756-185X.12242
22. Abbate LM, Stevens J, Schwartz TA, Renner JB, Helmick CG, Jordan JM. Anthropometric measures, body composition, body fat distribution, and knee osteoarthritis in women. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(7):1274-1281. doi: 10.1038/oby.2006.145
23. Vlietstra L, Stebbings S, Meredith-Jones K, Abbott JH, Treharne GJ, Waters DL. Sarcopenia in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The association with self-reported fatigue, physical function and obesity. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217462. doi: 10.1371/journal.pone.0217462
24. Jeanmaire C, Mazières B, Verrouil E, Bernard L, Guillemin F, Rat AC. Body composition and clinical symptoms in patients with hip or knee osteoarthritis: Results from the KHOALA cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(6):797-804. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.012
25. Lee SY, Ro HJ, Chung SG, Kang SH, Seo KM, Kim DK. Low skeletal muscle mass in the lower limbs is independently associated to knee osteoarthritis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166385. doi: 10.1371/journal.pone.0166385
26. Torii M, Hashimoto M, Hanai A, Fujii T, Furu M, Ito H, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(4):589-595. doi: 10.1080/14397595.2018.1510565
27. Yun HW, Kim CJ, Kim JW, Kim HA, Suh CH, Jung JY. The assessment of muscle mass and function in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *J Clin Med*. 2021;10(16):3458. doi: 10.3390/jcm10163458

Сорокина А.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8155-6101>

Демин Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

Добровольская О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>

Никитинская О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

Торопцова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Феклистов А.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>