

# Синдром хрупкости при ревматоидном артрите: частота, фенотипические признаки и ассоциированные факторы

С.Е. Мясоедова<sup>1</sup>, Е.И. Амири<sup>2</sup>, И.В. Уткин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России 153012, Российская Федерация, Иваново, Шереметевский проспект, 8

<sup>2</sup>ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» 153005, Российская Федерация, Иваново, ул. Шошина, 8

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», Шуйский филиал 155908, Российская Федерация, Ивановская область, Шуя, ул. Кооперативная, 24

<sup>1</sup>Ivanovo State Medical Academy 153012, Russian Federation, Ivanovo, Sheremetevsky avenue, 8

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 4 153005, Russian Federation, Ivanovo, Shoshina str., 8

<sup>3</sup>Ivanovo State University, Shuya Branch 155908, Russian Federation, Ivanovo region, Shuya, Kooperativnaya str., 24

**Контакты:** Мясоедова Светлана Евгеньевна, [msemee@mail.ru](mailto:msemee@mail.ru)  
**Contacts:** Svetlana Myasoedova, [msemee@mail.ru](mailto:msemee@mail.ru)

Поступила 13.03.2023  
Принята 18.09.2023

**Цель исследования** — установить частоту хрупкости и соотношение ее основных фенотипических признаков у пациентов с ревматоидным артритом (РА), а также выявить ассоциированные факторы.

**Материал и методы.** В исследование включен 101 пациент (86 женщин и 15 мужчин) с РА; медиана возраста — 60 [52; 66] лет, длительности заболевания — 8 [3; 15] лет. Синдром хрупкости диагностировали по фенотипической модели L.P. Fried и соавт. Кроме того, оценивали силу четырехглавой мышцы бедра с помощью теста вставания со стула; функциональный статус по HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire — Disability Index); индекс коморбидности Чарлсона; наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); тяжесть деменции и статус питания. Ассоциированные с хрупкостью факторы выявляли методом главных компонент с вращением корреляционной матрицы по методике Varimax raw.

**Результаты.** Синдром хрупкости выявлен у 40,6%, прехрупкости — у 55,4% больных РА, «крепких» пациентов было 4,0%. Доминирующими признаками хрупкости у больных РА являются снижение силы кистей, утомляемость и снижение веса. Выделены четыре кластера факторов, ассоциированных с синдромом хрупкости при РА: снижение силы кистей, нарушение жизнедеятельности по HAQ-DI и активности РА; снижение выживаемости, коморбидные ССЗ и возраст; суммарная доза принятых глюкокортикоидов (ГК), увеличение времени ходьбы на 4 м и гиподинамия; нарушения питания.

**Заключение.** Синдром хрупкости и прехрупкость доминируют у пациентов с РА и имеют определенные фенотипические особенности. К факторам, ассоциированным с хрупкостью и ее диагностическими признаками, относятся нарушение жизнедеятельности, активность РА, преждевременная летальность, коморбидность по ССЗ, более старший возраст, прием ГК и нарушения питания.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, синдром хрупкости, фенотипические признаки, ассоциированные факторы

**Для цитирования:** Мясоедова СЕ, Амири ЕИ, Уткин ИВ. Синдром хрупкости при ревматоидном артрите: частота, фенотипические признаки и ассоциированные факторы. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):569–575.

## FRAILTY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: PREVALENCE, FENOTYPE SIGNS AND ASSOCIATED FACTORS

Svetlana E. Myasoedova<sup>1</sup>, Ekaterina I. Amiri<sup>2</sup>, Igor V. Utkin<sup>3</sup>

**The aim** — to establish the frequency of frailty and the ratio of its main phenotypic features in patients with rheumatoid arthritis (RA), as well as to identify associated factors.

**Material and methods.** The study included 101 patients (86 women and 15 men) with RA at the age of 60 [52; 66] years; the average duration of the disease — 8 [3; 15] years. Frailty syndrome was diagnosed by the phenotypic model of L.P. Fried et al. In addition, the strength of the quadriceps femoris muscle was assessed using the test of getting up from a chair, functional status according to HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire — Disability Index); Charlson comorbidity index, presence of cardiovascular disease (CVD); dementia severity and nutritional status. Factors associated with frailty were identified by the principal component method with the rotation of the correlation matrix using the Varimax raw method.

**Results.** Frailty syndrome was detected in 40.6%, prefrailty in 55.4% of patients with RA, robust patients were 4.0%. The dominant signs of frailty in RA patients are reduced hand strength, fatigue, and weight loss. Four clusters of factors associated with frailty syndrome in RA have been identified: reduced hand strength, HAQ-DI impairment, and RA activity; reduced survival, comorbid cardiovascular disease and age; the total dose of glucocorticoids (GC) taken, an increase in walking time by 4 m and hypodynamia; eating disorders.

**Conclusion.** Frailty and prefrailty dominate in patients with RA and have certain phenotypic features. Factors associated with frailty and its diagnostic features include impairment of vital activity, RA activity; premature mortality, CVD comorbidity, older age; taking GCS and malnutrition.

**Key words:** rheumatoid arthritis, frailty syndrome, phenotypic features, associated factors

**For citation:** Myasoedova SE, Amiri EI, Utkin IV. Frailty in rheumatoid arthritis: prevalence, phenotype signs and associated factors. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):569–575 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-569-575

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних

органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1].

Хрупкость (frailty) рассматривается как важный медицинский синдром, обусловленный множественными причинами и факто-

рами, и характеризующийся снижением силы, выносливости и уменьшением физиологических функций, что приводит к повышенной уязвимости организма, возрастающей зависимости от посторонней помощи и/или смерти при воздействии стрессовых факторов [2, 3]. Впервые данный синдром был описан L.P. Fried и соавт. [2], которые предложили его диагностировать при наличии 3 и более из 5 компонентов: слабость (низкая сила сжатия кисти), медлительность (низкая скорость ходьбы), «усыхание» (непреднамеренное снижение веса), утомляемость (по данным самоотчета) и низкая физическая активность. Хрупкость распространена во всех странах и в настоящее время является одной из ведущих причин инвалидности и преждевременной смерти у лиц пожилого возраста. Данное состояние может появиться в возрасте до 65 лет, но, как правило, его частота начинает нарастать с 70 лет. Хрупкость проявляется в виде ступенчатого снижения функциональных способностей с переходом от состояния функционального здоровья (robustness, крепкие пациенты) к прехрупкости и хрупкости как предстadium инвалидности [4]. Ступенчатый процесс развития хрупкости предполагает возможность ее предупреждения на каждой стадии. Принципиально важным является также обратимый характер хрупкости. В российских рекомендациях хрупкость обозначается как «старческая астения» и рассматривается как ключевой гериатрический синдром, который тесно связан с другими гериатрическими синдромами, в особенности с саркопенией, и с полиморбидностью, может быть потенциально обратим и влияет на тактику ведения пациентов [5].

В последние годы проблема хрупкости разрабатывается при костно-мышечных заболеваниях — РА и остеоартрите. В зарубежных исследованиях установлено, что хрупкость и прехрупкость у пациентов с РА встречаются чаще, чем в гериатрических когортах, ассоциируются с женским полом и активностью заболевания [6, 7]. В отечественной литературе имеются единичные публикации по данной тематике, в частности, предварительные данные нашей работы [8].

**Цель** исследования — установить частоту хрупкости и соотношение ее основных фенотипических признаков у пациентов с РА, а также выявить ассоциированные факторы.

### Материалы и методы

В течение 2018–2019 гг. обследован 101 пациент (86 женщин и 15 мужчин) с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., в возрасте от 45 до 81 года (медиана возраста — 60 [52; 66] лет), находившийся под наблюдением ревматологов ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Иваново и ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница». 50 из них были моложе 60 лет. Длительность заболевания варьировала от 0,5 до 40 лет (медиана — 8 [3; 15] лет), 15 пациентов имели ранний РА (длительность <1 года). Критериями исключения были: острые инфекции; обострение и декомпенсация сердечно-сосудистых, респираторных, желудочно-кишечных и других хронических заболеваний; проведение лучевой терапии или химиотерапии по поводу онкологического заболевания; проведение оперативного лечения за последние полгода; беременность.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Преобладали больные, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) с умеренной активностью, II рентгенологической стадией по Штейнбрюкеру, II функциональным классом.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных ( $n=101$ )

Параметры		<i>n</i>	%
РФ+		83	82,2
АЦЦП+		55	54,5
Системные проявления		19	18,8
Активность РА по DAS28	низкая	15	14,9
	средняя	49	48,5
	высокая	37	36,6
Рентгенологическая стадия РА	I	17	16,8
	II	41	40,6
	III	21	20,8
	IV	22	21,8
Функциональный класс	I	1	0,9
	II	61	60,4
	III	38	37,6
	IV	1	0,9

**Примечание:** РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РА — ревматоидный артрит; DAS28 — Disease Activity Score 28

Все пациенты принимали стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП): 73 (72,3%) — метотрексат, медиана дозы 15 [10; 20] мг/нед.; 19 (18,8%) — лефлуномид 20 мг/сут.; 6 (5,9%) — гидроксихлорохина сульфат 200 мг/сут.; 3 (3%) — сульфасалазин 2 г/сут. 19 больных получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в сочетании с метотрексатом или лефлуномидом: цертолизумаб пэгол, адалимумаб, тоцилизумаб, абатацепт, ритуксимаб.

79 больных ранее принимали ГК в дозе  $\geq 5$  мг/сут. более трех месяцев. К началу исследования 68 пациентов продолжали лечение ГК, медиана дозы — 4 [2; 6] мг/сут. Медиана суммарной дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 1475 [300; 10000] мг.

Из коморбидных заболеваний наиболее часто встречались болезни желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит ( $n=51$ ; 50,5%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии ( $n=18$ ; 17,8%), хронический панкреатит вне обострения ( $n=6$ ; 5,9%), заболевания печени ( $n=21$ , 20,8%). Гипертоническая болезнь выявлена у 67 (66,3%) больных; хроническая сердечная недостаточность с признаками застоя — у 18 (17,8%); ишемическая болезнь сердца — у 11 (10,9%); инфаркт миокарда в анамнезе — у 6 (5,9%); острое нарушение мозгового кровообращения — у 5 (5,0%); хронический бронхит — у 5 (5,0%); бронхиальная астма — у 2 (2,0%); хроническая обструктивная болезнь легких — у 1 (0,9%); бронхоэктазы — у 1 (0,9%); железодефицитная анемия легкой степени тяжести — у 27 (26,7%); хроническая болезнь почек 1–3а стадии — у 21 (20,8%); сахарный диабет

2-го типа — у 13 (12,9%), 3 из них получали инсулинотерапию, остальные — пероральные сахароснижающие препараты; онкологическое заболевание в анамнезе — у 6 (5,9%); заболевания щитовидной железы — у 18 (17,8%), у 11 — эутиреоидный узловой зоб, у остальных — аутоиммунный тиреоидит. 39 пациентов работали, 36 имели инвалидность. Большинство обследованных ( $n=66$ ) имели доход ниже среднего ( $\leq 20\,000$  руб./мес.), средний доход (20 000–40 000 руб./мес.) был у 21 пациента, у остальных отмечен доход выше среднего ( $>40\,000$  руб./мес.) в соответствии с данными Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Ивановской области (2019). 46 человек были незамужними/холостыми/разведенными.

Синдром хрупкости диагностировали на основе фенотипической модели L.P. Fried и соавт. [2]. С этой целью выявляли немотивированную потерю веса за год ( $\geq 4,5$  кг) или индекс массы тела (ИМТ)  $<18,5$  кг/м<sup>2</sup>, синдром повышенной утомляемости (по опроснику Fatigue Assessment Scale (FAS)) [9], гиподинамию (по опроснику International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)) [10]; оценивали силу сжатия кистей с помощью динамометрии (килограмм-сила (кгс)), время ходьбы на 4 м. Сниженной считали силу сжатия кистей для мужчин:  $\leq 29$  кг — при ИМТ  $\leq 24$  кг/м<sup>2</sup>,  $\leq 30$  кг — при ИМТ = 24,1–28 кг/м<sup>2</sup>,  $\leq 32$  кг — при ИМТ  $>28$  кг/м<sup>2</sup>; для женщин:  $\leq 17$  кг — при ИМТ  $<23$  кг/м<sup>2</sup>,  $\leq 17,3$  кг — при ИМТ = 23,1–26 кг/м<sup>2</sup>,  $\leq 18$  кг — при ИМТ = 26,1–29 кг/м<sup>2</sup>,  $\leq 21$  кг — при ИМТ  $>29$  кг/м<sup>2</sup> [11]. Ходьбу считали медленной, если время, затрачиваемое на преодоление 4 м, превышало норму и составляло для мужчин:  $\geq 7$  с при росте  $\leq 1,73$  м и  $\geq 6$  с при росте  $>1,73$  м; для женщин:  $\geq 7$  с при росте  $\leq 1,59$  м и  $\geq 6$  с при росте  $>1,59$  м [11]. Пациенты, имеющие  $\geq 3$  критериев, считались хрупкими, 1–2 критерия — прехрупкими. Пациент считался «крепким» при отсутствии данных критериев.

Кроме того, оценивали силу четырехглавой мышцы бедра с помощью теста вставания со стула: 5-кратный подъем из положения сидя без помощи рук на время [5]. Определяли функциональный статус больных (по Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)) [12], индекс коморбидности Чарлсона [13], проводили скрининг деменции (Mini-Mental State Examination (MMSE)) [5], оценку статуса питания (Mini Nutrition Assessment (MNA)) [5].

Данные обработаны в пакете прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me) и 25-го; 75-го процентилей. Статистическая значимость различий между группами оценивалась с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения частот признаков использовали критерий Пирсона ( $\chi^2$ ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для выявления вклада отдельных факторов в развитие хрупкости выполняли факторный анализ методом главных компонент с вращением корреляционной матрицы по методике Varimax gaw. В составе каждого кластера факторов статистически значимыми считали линейные нагрузки при коэффициенте корреляции  $r > 0,7$ .

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, расположенным по адресу: г. Иваново, Шереметевский проспект, 8 (протокол № 5 от 05.12.2018).

## Результаты

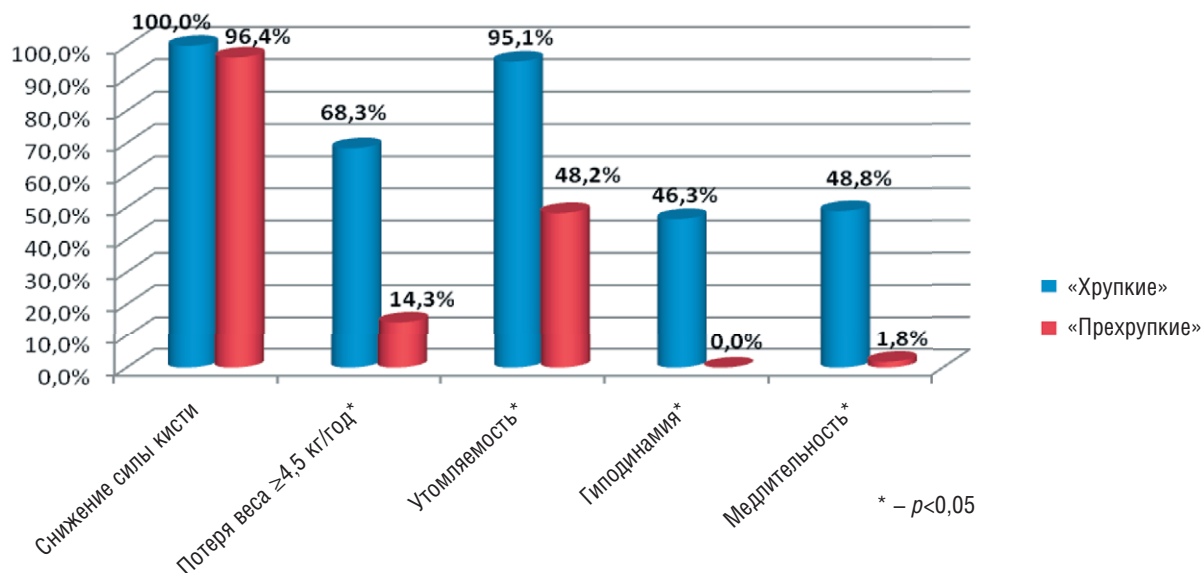
Синдром хрупкости выявлен у 41 (40,6%), прехрупкость — у 56 (55,4%) больных РА, «крепких» пациентов было 4 (4,0%). «Хрупкие» пациенты по сравнению с «прехрупкими» были старше (медиана возраста — 63 [55; 69] и 57 [49; 65] лет соответственно;  $p < 0,05$ ) и отличались меньшей социальной защищенностью: они чаще имели доход ниже среднего, реже работали и чаще были одиноки (соответственно в 33 и 32 ( $p < 0,05$ ), 7 и 30 ( $p < 0,05$ ), 24 и 20 ( $p < 0,05$ ) случаях). Гендерные различия между группами выявлены не были. Особенности «хрупких» и «прехрупких» пациентов представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика проявлений ревматоидного артрита и проводимой терапии у «хрупких» и «прехрупких» пациентов

Параметры	«Хрупкие» ( $n=41$ )	«Прехрупкие» ( $n=56$ )	$p$
Длительность РА (лет), Me [25-й; 75-й процентиля]	10 [4; 17]	7 [2; 15]	$>0,05$
Ранний РА, $n$ (%)	5 (12,2)	10 (17,9)	$>0,05$
Системные проявления РА, $n$ (%)	23 (56,1)*	19 (33,9)	0,03
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й процентиля]	10,4 [3,2; 30,3]*	7,3 [2,0; 23,1]	0,03
ООСЗ (мм), Me [25-й; 75-й процентиля]	70 [45; 88]*	40 [20; 50]	0,001
DAS28-СРБ, Me [25-й; 75-й процентиля]	5,0 [4,2; 5,9]*	4,4 [3,7; 4,9]	0,03
Rg-стадия по Штейнбрюккеру, $n$ (%)			
I	3 (7,3)	14 (25,0)	$>0,05$
II	13 (31,6)	25 (44,6)	$>0,05$
III	15 (36,7)*	6 (10,7)	0,03
IV	10 (24,4)	11 (19,7)	$>0,05$
Боль по ВАШ (мм), Me [25-й; 75-й процентиля]	70 [50; 80]*	50 [30; 60]	0,01
HAQ-DI, Me [25-й; 75-й процентиля]	2,125 [1,625; 2,5]*	1,0 [0,375; 1,625]	0,001
Доза метотрексата (мг/нед.), Me [25-й; 75-й процентиля]	15 [10; 20]	15 [10; 20]	$>0,05$
ГИБП, $n$ (%)	12 (29,3)	24 (42,9)	$>0,05$
Суммарная доза ГК (мг), Me [25-й; 75-й процентиля]	3500 [700; 16000]*	900 [170; 4890]	0,02

**Примечание:**  $p$  — уровень статистической значимости; РА — ревматоидный артрит; СРБ — С-реактивный белок; ООСЗ — общая оценка больным состоянием здоровья; DAS28 — Disease Activity Score 28; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; HAQ-DI — Health Assessment Questionnaire — Disability Index; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; ГК — глюкокортикоиды; \* —  $p < 0,05$

«Хрупкие» больные по сравнению с «прехрупкими» отличались более тяжелым течением РА. У них чаще выявлялись системные проявления (в основном ревматоидные узелки), были выше показатели активности РА, более выражены рентгенологические изменения, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и ограничения жизнедеятельности по HAQ-DI. Группы не различались по дозе метотрексата и по частоте применения ГИБП. Суммарная доза ГК у «хрупких» была почти в 4 раза выше, чем у «прехрупких».



**Рис. 1.** Структура диагностических критериев фенотипической модели L.P. Fried и соавт. у «хрупких» и «прехрупких» больных ревматоидным артритом

Частота критериев фенотипической модели L.P. Fried и соавт. у «хрупких» и «прехрупких» больных РА отражена на рисунке 1.

Среди диагностических признаков хрупкости наиболее характерными были снижение силы кисти, утомляемость и потеря веса. Снижение силы обеих кистей по данным динамометрии отмечено у всех «хрупких» и подавляющего большинства «прехрупких» пациентов с РА. Вторым по частоте показателем оказался симптом утомляемости в виде патологической усталости: он был выявлен у подавляющего большинства «хрупких» и почти у половины «прехрупких» пациентов. Третье место по частоте занимала немотивированная потеря веса за год на 4,5 кг и более, которую отметили две трети «хрупких» и 14,3% «прехрупких» больных РА. Гиподинамия и медлительность (увеличение времени ходьбы на 4 м) выявлены почти у половины «хрупких» пациентов с РА, в то время как «прехрупкие» имели нормальный уровень физической активности за исключением одного больного, у которого время ходьбы на 4 м было увеличено.

Характеристика диагностических критериев хрупкости и ассоциированных признаков у «хрупких» и «прехрупких» больных РА представлена в таблице 3.

«Хрупкие» пациенты по сравнению с «прехрупкими» имели меньшую силу кистей, больше теряли в весе, чаще имели повышенную утомляемость, гиподинамию и медленнее ходили. Некоторые «хрупкие» пациенты имели начальные признаки деменции. Они хуже выполняли тест вставания со стула без помощи рук, у них чаще выявлялись нутритивные нарушения (риск мальнотриции или недостаточность питания). У «хрупких» по сравнению с «прехрупкими» отмечены более высокий индекс коморбидности Чарлсона и более низкая 10-летняя выживаемость за счет более старшего возраста и коморбидной патологии. Среди серьезных коморбидных заболеваний, включенных в индекс Чарлсона, преобладали сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (застойная сердечная недостаточность, перенесенные инфаркт миокарда и инсульт), которые в 3 раза чаще встречались у «хрупких» пациентов.

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика «хрупких» и «прехрупких» пациентов с ревматоидным артритом по критериям хрупкости и ассоциированным признакам

Диагностические критерии хрупкости	«Хрупкие» (n=41)	«Прехрупкие» (n=56)	p
Сила сжатия кисти (кг-с), Me [25-й; 75-й процентиля]			
– справа	3 [3; 8]*	8 [5; 13]	0,0001
– слева	4 [2,5; 7]*	6,5 [4; 10]	0,0005
Потеря веса за год (кг), Me [25-й; 75-й процентиля]	5 [0; 7]*	1 [0; 4]	0,001
Повышенная утомляемость (FAS), n (%)	39 (95,1)*	27 (48,2)	0,0003
Гиподинамия (IPAQ), n (%)	18 (43,9)*	0 (0,0)	0,005
Время ходьбы на 4 м (с), Me [25-й; 75-й процентиля]	6,3 [5,0; 8,6]*	4,4 [3,4; 5,3]	0,001
<b>Ассоциированные признаки</b>			
Наличие деменции, n (%)	4 (9,7)*	0 (0,0)	0,017
Тест вставания со стула (время выполнения ≥20 с), n (%)	22 (53,7)*	11 (19,6)	0,001
Статус питания по MNA, n (%):			
– нормальный	11 (25,5)*	40 (71,4)	0,001
– риск мальнотриции	27 (64,8)*	16 (28,6)	0,003
– недостаточность питания	4 (9,7)*	0 (0,0)	0,017
Индекс коморбидности Чарлсона, Me [25-й; 75-й процентиля]	6 [4; 7]*	4 [3; 5]	0,0001
10-летняя выживаемость (%), Me [25-й; 75-й процентиля]	0 [0; 53,0]*	53 [21; 77]	0,001
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	17 (41,5)*	6 (10,7)	0,0001

**Примечание:** p – уровень статистической значимости; FAS – Fatigue Assessment Scale; IPAQ – International Physical Activity Questionnaire; MNA – Mini Nutrition Assessment; \* –  $p < 0,05$



Таблица 4. Факторы, ассоциированные с хрупкостью у больных ревматоидным артритом

Параметры	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Сила сжатия правой кисти	<b>-0,87*</b>	0,23	0,12	0,23
Сила сжатия левой кисти	<b>-0,84*</b>	0,11	0,17	0,10
Время ходьбы 4 м	0,38	0,20	<b>-0,70***</b>	0,41
Гиподинамия	0,08	0,04	<b>-0,70***</b>	-0,07
Непреднамеренная потеря веса	0,29	0,14	0,35	0,48
Патологическая утомляемость	0,33	-0,02	-0,46	-0,38
HAQ-DI	<b>0,81*</b>	0,04	-0,27	0,06
10-летняя выживаемость по индексу Чарлсона	0,08	<b>-0,91**</b>	0,09	-0,13
Легкая деменция	0,04	0,60	0,18	-0,21
Статус питания	0,09	0,14	0,22	<b>-0,78****</b>
Возраст	0,02	<b>0,78**</b>	0,19	0,31
Доза метотрексата	-0,17	0,36	0,38	0,08
Суммарная доза ГК	-0,11	-0,13	<b>-0,76***</b>	0,07
DAS28-COЭ	0,60	0,15	0,32	0,47
DAS28-CPБ	<b>0,76*</b>	0,17	0,24	0,29
Наличие ССЗ	0,04	<b>0,84**</b>	-0,35	-0,31

**Примечание:** HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; DAS28 – Disease Activity Score 28; COЭ – скорость оседания эритроцитов; CPБ – С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; \* – линейные нагрузки, формирующие фактор 1; \*\* – линейные нагрузки, формирующие фактор 2; \*\*\* – линейные нагрузки, формирующие фактор 3; \*\*\*\* – линейные нагрузки, формирующие фактор 4 (коэффициент корреляции  $r \geq 0,70$ ,  $p < 0,05$ )

Для выявления наиболее значимых параметров, оказывающих влияние на развитие хрупкости у больных РА, использовался статистический метод факторного анализа. Фактор – это совокупность линейных нагрузок, скоррелированных между собой (коэффициент корреляции  $r \geq 0,70$ ) в рамках данного фактора и отделенных от других факторов (совокупностей) дисперсией, «выделяющейся» при вращении корреляционной матрицы Varimax. Чем больше дисперсия, тем существеннее разница между факторами.

При проведении факторного анализа с учетом сравнительных характеристик «хрупких» и «прехрупких» пациентов были использованы диагностические критерии фенотипической модели хрупкости, а также наиболее значимые параметры, играющие существенную роль в формировании синдрома хрупкости у больных РА. После обработки результатов были выделены четыре фактора, связанных с синдромом хрупкости при РА (табл. 4).

В состав первого, наиболее значимого, фактора в качестве линейных нагрузок вошли четыре параметра: сила сжатия правой ( $r = -0,87$ ) и левой ( $r = -0,84$ ) кистей, обратно связанные с индексами HAQ-DI ( $r = 0,81$ ) и DAS28-CPБ ( $r = 0,76$ ). Это отражает роль активности РА в снижении силы кистей и развитии функциональных ограничений у больных РА с синдромом хрупкости.

Второй фактор включал десятилетнюю выживаемость по индексу Чарлсона ( $r = -0,91$ ), которая определяется наличием ССЗ ( $r = 0,84$ ) и возрастом больного ( $r = 0,78$ ). Данное сочетание показателей указывает на тесную связь хрупкости с преждевременной летальностью и вклад коморбидной кардиоваскулярной патологии и возраста в развитие вероятных неблагоприятных исходов у больных РА.

В состав третьего фактора вошли суммарная доза ГК ( $r = -0,76$ ), время ходьбы на 4 м ( $r = -0,70$ ) и гиподинамия ( $r = -0,70$ ). Полученные данные отражают роль терапии ГК в развитии медлительности и снижении физической активности у больных РА с хрупкостью.

Четвертый фактор у «хрупких» больных РА был представлен единственной линейной нагрузкой – показателем

статуса питания ( $r = -0,78$ ) – и может рассматриваться как отщепление от фактора 3. Следовательно, недостаток питания также принимает участие в формировании синдрома хрупкости при РА, оказывая негативное влияние на скорость передвижения и развитие гиподинамии.

### Обсуждение

Выявлена высокая распространенность синдрома хрупкости (40,6%) и прехрупкости (55,4%) у больных РА. Эти результаты сопоставимы с данными российских авторов, которые использовали диагностические критерии L.P. Fried и соавт. [2] при обследовании лиц старше 65 лет, проживающих в пансионате для пожилых людей, и выявили «старческую астению» в 21,1–43,9%, «преастению» – в 24,7–65,5% случаев [14]. В зарубежных исследованиях хрупкость и прехрупкость встречались у 7–10,7% и 41,6–47% лиц старше 65 лет соответственно [2, 15], что значительно ниже соответствующих показателей, полученных нами при обследовании группы пациентов с РА, включающей лиц моложе 60 лет. Результаты когортных исследований пациентов с РА за рубежом свидетельствуют о значительных колебаниях частоты хрупкости при РА в разных странах (от 10 до 75,36% по данным недавнего метаанализа). В то же время в среднем частота хрупкости составляет 33,5%, прехрупкости – 39,9% [7]. J.S. Andrews и соавт. [11] при обследовании пациентов с РА, сопоставимых по возрасту с нашими больными, применяли те же критерии диагностики [2]. Частота хрупкости в этой работе составила 13%, прехрупкости – 70%. Более высокая частота хрупкости у пациентов с РА в нашем исследовании может быть связана с преобладанием женщин и относительно более высокой активностью болезни как основными признаками, ассоциирующимися с развитием хрупкости при РА [7]. В целом результаты наших исследований соответствуют общим тенденциям, характерным для пациентов с РА, которые отличаются большей распространенностью фенотипа хрупкости и прехрупкости даже в негериатрических

когорты по сравнению с лицами старше 65 лет как в общей популяции, так и в особых группах пожилых лиц, проживающих в домах престарелых. Длительное и плохо контролируемое хроническое воспаление при РА ускоряет процессы старения в костно-мышечной системе и вызывает саркопению [16]. Саркопения рассматривается в качестве главного фактора развития хрупкости [2], которая при РА может появляться в более молодом возрасте [7].

Анализ фенотипических признаков хрупкости у больных РА выявил определенные особенности. Доминирующими признаками хрупкости были снижение силы сжатия кисти (у 100% «хрупких» пациентов), утомляемость (у 95%) и снижение веса (у 68%). Почти у половины пациентов встречались гиподинамия (46%) и медлительность (49%). Данное соотношение фенотипических признаков хрупкости у больных РА отличается от гериатрической когорты L.P. Fried и соавт. [2], в которой приблизительно с одинаковой частотой (20%) встречаются снижение силы сжатия кисти, гиподинамия и медлительность, реже — истощение (17%) и снижение веса (6%). Сходные данные получены и в исследованиях других авторов, демонстрирующих абсолютное доминирование снижения силы сжатия кисти и повышенной утомляемости над другими признаками хрупкости у больных РА [11]. Данные признаки, особенно снижение силы кисти, характерны для самого РА. Поэтому обсуждалась целесообразность включения других критериев для оценки мышечной силы у этих пациентов. Однако сопоставление у пациентов с РА силы сжатия кисти с силой мышц нижних конечностей, измеряемой при разгибании коленного сустава, показало тесную корреляцию между этими параметрами [11]. Обращает на себя внимание тот факт, что именно эти признаки — снижение силы сжатия кисти и утомляемость — чаще всего наблюдаются у пациентов с прехрупкостью. В связи с этим представляется целесообразным тестировать больных РА на наличие данных признаков как предвестников хрупкости с последующей коррекцией лечебно-реабилитационных мероприятий.

По результатам факторного анализа выделены четыре кластера факторов, которые отражают основные диагностические признаки синдрома хрупкости и ассоциированные факторы, свойственные хрупким пациентам с РА. Наиболее весомый вклад в развитие хрупкости вносит дефицит силы кистей, определяющий общий функциональный статус пациентов и ассоциированный с активностью РА. Безусловно, низкая сила сжатия кисти может быть обусловлена не только мышечной слабостью, но и поражением мелких суставов, в связи с чем дискутируется вопрос о значении кистевой динамометрии в диагностике саркопении и хрупкости у пациентов с РА. Вместе с тем, по данным российских исследователей, кистевая динамометрия показала самую высокую чувствительность и диагностическую точность (95% и 48% соответственно) в оценке мышечной силы у женщин с РА при скрининге саркопении, в то время как альтернативный тест «Встать со стула» имел самую низкую диагностическую точность (28%) [16]. Недостатком кистевой динамометрии для оценки мышечной силы при РА является ее низкая специфичность. Она может быть связана с чрезмерно высоким порогом нормальных значений, принятых для общей популяции, что ставит вопрос об изменении порога силы кисти как диагностического критерия саркопении при РА или включении дополнительных параметров для оценки саркопении у этих пациентов. При всей дискуссионности данного вопроса есть

основания полагать, что снижение силы сжатия кистей сохраняет свое значение не только как функциональный критерий тяжести РА, поражающего преимущественно мелкие суставы кистей, но и как косвенный показатель редукции мышечной массы в целом и признак саркопении [17, 18]. Нельзя не согласиться с необходимостью поиска более специфичных методов диагностики саркопении по оценке мышечной силы. Вторая по значимости группа факторов, ассоциированных с синдромом хрупкости при РА, — риск летальности, обусловленный коморбидными ССЗ и возрастом. Третий по значимости кластер факторов демонстрирует влияние ГК на развитие фенотипических признаков хрупкости — гиподинамии и медленной ходьбы. Это отражает отрицательное влияние ГК на метаболические процессы в мышечной ткани и согласуется с имеющимися данными о роли ГК как фактора риска развития саркопении при РА [17, 19]. Четвертый фактор — недостаток питания — ассоциирован с хрупкостью благодаря влиянию на мышечную массу [5, 18]. Полноценное питание с достаточным содержанием белков, незаменимых аминокислот и микроэлементов имеет особое значение для больных РА в условиях повышенного белкового катаболизма на фоне активного воспаления.

Ограничением данного исследования является малое количество крепких лиц, что, очевидно, требует расширения когорты больных РА. Вместе с тем наше исследование является одним из первых в Российской Федерации, в котором обозначена проблема синдрома хрупкости при РА. Выявлены частота хрупкости, особенности ее фенотипических признаков и факторы, ассоциированные с ее развитием в этой особой группе пациентов, что может служить основанием для выбора реабилитационных мероприятий. Они должны быть направлены на повышение силы кистей и общей физической активности (ходьба и др.), предупреждение ССЗ, коррекцию нутритивного статуса. Основой профилактики хрупкости является контроль активности РА на фоне адекватного применения БПВП при ограниченном использовании ГК.

## Заключение

По результатам исследования установлено, что синдром хрупкости и прехрупкость доминируют у пациентов с РА и имеют определенные фенотипические особенности. К факторам, ассоциированным с хрупкостью и ее диагностическими признаками, относятся нарушение жизнедеятельности, активность РА, преждевременная летальность, коморбидность по ССЗ, более старший возраст; прием ГК и нарушения питания. Полученные данные могут использоваться в диагностике хрупкости и прехрупкости у пациентов с РА, а также при проведении лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на коррекцию факторов, ассоциированных с развитием данных состояний.

## Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. 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 была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА (ред.). Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Nasonov EL, Nasonova VA (eds). Rheumatology: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (In Russ.)].
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-M156. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146
3. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-397. doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022
4. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, Fried LP, et al. Physical frailty: ICFSR international clinical practice guidelines for identification and management. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(9):771-787. doi: 10.1007/s12603-019-1273-z
5. Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунихина НК, Фролова ЕВ, Наумов АВ, Воробьева НМ, и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;1:11-46. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;1:11-46 (In Russ.)]. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
6. Salaffi F, Farah S, Carlo MD. Frailty syndrome in musculoskeletal disorders: An emerging concept in rheumatology. *Acta Biomed*. 2020;91(2):274-296. doi: 10.23750/abm.v91i2.9094
7. Gao RC, Wua ZG, Wu ZZ. Frailty in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2022;89(4):105343. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105343
8. Амири ЕИ, Мясоедова СЕ, Уткин ИВ. Характеристика синдрома хрупкости у больных ревматоидным артритом. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2020;25(3-4):26-31. [Amiry EI, Myasoedova SE, Utkin IV. Fragility syndrome characteristics in patients with rheumatoid arthritis. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2020;25(3-4):26-31 (In Russ.)].
9. Бикбулатова ЛФ, Кутлубаев МА, Ахмадеева ЛР. Шкала оценки усталости (перевод на русский язык), адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012;7(1):37-42. [Bikbulatova LF, Kutlubayev MA, Akhmadeyeva LR. Fatigue Assessment Scale: translation into Russian, adaptation and assessment of psychometric properties among in-patients of neurology and general medicine wards. *Bashkortostan Medical Journal*. 2012;7(1):37-42 (In Russ.)].
10. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-1395. doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
11. Andrews JS, Trupin L, Yelin EH, Hough CL, Covinsky KE, Katz PP. Frailty and reduced physical function go hand in hand in adults with rheumatoid arthritis: A U.S. observational cohort study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(5):1031-1039. doi: 10.1007/s10067-017-3541-9
12. Bruce B, Fries J. The Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ): Dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;9(1):20. doi: 10.1186/1477-7525-1-20
13. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245-1251. doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5
14. Gurina NA, Frolova EV, Degryse JM. A roadmap of aging in Russia: The prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district – The “Crystal” study. *J Amer Geriatr Soc*. 2011; 59(6): 980-988. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03448.x
15. Collard RM. Prevalence of frailty in community dwelling older persons: A systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487-1492. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x
16. Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Ефремова АО, Никитинская ОА. Диагностическая значимость опросника SARC-F и тестов оценки мышечной силы для выявления саркопении у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):678-682. [Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Efremova AO, Nikitinskaya OA. Diagnostic value of the SARC-f questionnaire and muscle strength tests for the detection of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):678-682 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-678-682
17. Мясоедова СЕ, Рубцова ОА, Мясоедова ЕЕ. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. *Клиницист*. 2016;10(3):41-45. [Myasoedova SE, Rubtsova OA, Myasoedova 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
18. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
19. An HJ, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnini S, Lee KH, Nam SW, et al. Sarcopenia in autoimmune and rheumatic diseases: A comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5678. doi: 10.3390/ijms21165678

Мясоедова С.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9500-1011>

Амири Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1060-8637>

Уткин И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6049-209X>