

ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА ХРУПКОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Е. И. Амири^{1*},
С. Е. Мясоедова¹, доктор медицинских наук,
И. В. Уткин², кандидат медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная академия» Минздрава России, 153012, Россия, Иваново, Шереметевский просп., д. 8

² ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет» Минобрнауки России, Шуйский филиал, 155908, Россия, Ивановская область, г. Шуя, ул. Кооперативная, д. 24

РЕЗЮМЕ Синдром хрупкости (СХ) характерен для пациентов старшего возраста. Изучена роль коморбидной патологии, в частности ревматоидного артрита (РА), в его развитии.

Цель – определить соотношение хрупких, прехрупких и крепких лиц среди пациентов с РА, выявить клинические симптомы СХ.

Материал и методы. В исследование включены 70 пациентов (59 женщин и 11 мужчин) с РА в возрасте 58 [51; 66] лет с длительностью заболевания 6 [2; 15] лет. СХ диагностировали по фенотипической модели L. P. Fried. Кроме того определяли функциональный статус по HAQ, тяжесть деменции, статус питания, индекс коморбидности Чарлсона, наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Результаты и обсуждение. Наиболее значимыми предикторами СХ по результатам факторного анализа у больных РА являются показатели кистевой динамометрии и функционального статуса, возраст, тяжесть сопутствующих заболеваний. Кроме того, большой вклад в развитие хрупкости вносит активность РА, гиподинамия, статус питания, а также время прохождения дистанции в четыре метра и прием глюкокортикоидов (ГК). Роль выделенных параметров в развитии СХ неодинакова.

Заключение. Верификация предикторов СХ методом факторного анализа позволяет выделить точки приложения реабилитационных воздействий для улучшения прогноза и качества жизни больных РА.

Ключевые слова: синдром хрупкости, ревматоидный артрит, факторный анализ.

* Ответственный за переписку (corresponding author): ekaterinautkina@rambler.ru

Увеличение средней продолжительности жизни в последние годы способствовало росту частоты различных гериатрических заболеваний и социальных проблем. К их числу относится СХ, или старческой астении, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной его уязвимости вследствие воздействий факторов среды, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, к потере автономности и смерти [2, 11].

Изучение СХ на современном этапе сосредоточено на выявлении особенностей его развития у коморбидных больных. Вместе с тем число работ, посвященных факторам риска и клиническим особенностям СХ у больных РА, весьма ограничено. Есть основания полагать, что хроническое воспаление при РА способствует развитию СХ у более молодых лиц, приводя к инвалидности и преждевременной летальности [2, 6].

Цель исследования – определить соотношение хрупких, прехрупких и крепких лиц среди пациентов с РА, выявить клинические симптомы СХ, а также роль отдельных факторов, определяющих его формирование у данного контингента.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 70 пациентов (59 женщин и 11 мужчин) с достоверным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR (2010) в возрасте от 45 до 81 года – медиана 58 [51; 66] лет, проходивших стационарное лечение на базе ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Иваново. Из них 36 больных среднего возраста (младше 60 лет). Из исследования были исключены лица с острыми инфекционными, острыми ССЗ, получающие лучевую, химиотерапию по поводу онкологического заболевания, перенесшие оперативное лечение за последние полгода, а также беременные.

У большинства больных (82 %) был диагностирован серопозитивный РА по ревматоидному фак-

тору (РФ) и/или наличию антител к циклическому цитруллинированному пептиду (аЦЦП), умеренной активности (DAS28 4,5 [3,7; 5,5]), II–III рентгенологической стадии (65,7 %), II–III функционального класса (98,6 %). Длительность заболевания составила от 0,5 до 39 лет – медиана – 6 [2; 15] лет; 11 пациентов имели ранний РА (длительность – менее года). Среди коморбидных нозологий наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (у 67,1 %) и заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит или язвенная болезнь вне обострения – у 82,9 %). 20,0 % пациентов имели в анамнезе ССЗ: ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность. К началу исследования все больные получали базисную противовоспалительную терапию (БПВТ): 47 (67,1 %) – метотрексат в дозе 15 [10; 20] мг в неделю. У 64 больных в анамнезе отмечен прием ГК в дозе не менее 5 мг/сут в течение трех месяцев и более.

СХ диагностировали по фенотипической модели L. P. Fried [7]. С этой целью выявляли немотивированную потерю веса за год (не менее 4,5 кг) или индекс массы тела (ИМТ) ниже 18,5 кг/м², синдром повышенной утомляемости (Fatigue Assessment Scale, FAS) [1], оценивали результаты динамометрии кистей (килограмм-сила, кгс), время прохождения дистанции в четыре метра, наличие гиподинамии (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) [9]. Сниженной считали силу сжатия кистей для мужчин: больше 29 кгс при ИМТ выше 24 кг/м², больше 30 кгс при ИМТ – 24,1–28 кг/м²; меньше 32 кгс при ИМТ менее 28 кг/м²; для женщин: меньше 23 кгс при ИМТ менее 17 кг/м²; меньше 17,3 кгс при ИМТ – 23,1–26 кг/м², меньше 18 кгс при ИМТ – 26,1–29 кг/м², меньше 21 кгс при ИМТ более 29 кг/м² [7]. Ходьбу считали медленной, если время, затрачиваемое на преодоление дистанции в 4 м, превышало норму и составляло для мужчин: больше 7 с при росте ниже 1,73 м и больше 6 с при росте выше 1,73 м; для женщин: больше 7 с при росте ниже 1,59 м и больше 6 с при росте выше 1,59 м [7]. К хрупким относились пациенты, имеющие три и более критериев, к прехрупким – один-два критерия. Пациент считался «крепким» при отсутствии данных критериев.

Кроме того оценивали силу четырехглавой мышцы бедра с помощью теста с вставанием со стула: пятикратный подъем из положения сидя без помощи рук на время [2, 11]. Определяли функциональный статус больных (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) [4], индекс коморбидности Чарлсона [12]; проводили скрининг деменции (Mini-Mental State Examination,

MMSE) [2, 5], оценку статуса питания (Mini Nutrition Assessment, MNA) [2, 8].

Данные обработаны в пакете прикладных программ Statistica 6.0. Результаты представлены в виде медианы (Me) и процентилей [25; 75th].

Достоверность различий между группами оценивалась с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения частот признаков использовали критерий Пирсона (χ^2). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

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

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

СХ был выявлен у 31 больного РА (44,3 %), прехрупкость – у 36 (51,4 %), трое (4,3 %) отнесены к «крепким».

Сравнительная характеристика хрупких и прехрупких пациентов приведена в *таблице 1*.

Достоверных отличий по гендерному признаку, длительности РА и числу лиц с ранним РА у хрупких и прехрупких больных выявлено не было. Пациенты с СХ по сравнению с прехрупкими были старше по возрасту, чаще имели минимальный доход. Вместе с тем 11 хрупких больных были моложе 60 лет (от 45 до 59 лет). У хрупких, по сравнению с прехрупкими, преобладали более высокая активность РА по индексу DAS28, преимущественно за счет более высокой общей оценки больными состояния здоровья (ООСЗ) в отношении тяжести; более высокая рентгенологическая стадия и более выраженные нарушения жизнедеятельности по индексу HAQ-DI. Пациенты обеих групп не отличались по принимаемой дозе метотрексата. Суммарная доза ГК у хрупких была в 3 раза выше, чем у прехрупких.

Пациенты изучаемых групп достоверно отличались по степени выраженности показателей, включенных в число диагностических критериев хрупкости (*табл. 2*).

Хрупкие пациенты чаще теряли вес, имели повышенную утомляемость, более низкую силу кистей рук, были более медлительны и страдали гиподинамией.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов по социально-демографическим данным и параметрам ревматоидного артрита

Параметры	Хрупкие (n = 31)	Прехрупкие (n = 36)
Возраст, лет	62,0 [55,5; 69,0]	55,5 [49,0; 60,0]*
Пол женский/мужской, абс.	31/5	26/5
Минимальный доход (менее 12 130 руб/мес.), человек	25	17*
Длительность РА, лет	9 [3,5; 15,5]	5 [1,5; 12,0]
Общая оценка больным состояния здоровья (ООСЗ), мм	70,0 [45,0; 88,0]	40,0 [20,0; 50,0]*
DAS28	5,4 [4,1; 5,9]	4,4 [3,7; 4,5]*
Рентгенологическая стадия РА III–IV, человек	18	9*
HAQ-DI	2,25 [1,875; 2,875]	1,0 [0,25; 1,5]*
Выраженные функциональные нарушения по HAQ-DI, человек	20	2*
Доза метотрексата, мг/нед.	15,0 [10,0; 20,0]	15,0 [12,5; 20,0]
Суммарная доза ГК, мг	2200,0 [400,0; 14750,0]	490,0 [100,0; 2700,0]*

Примечание. * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с ревматоидным артритом по критериям хрупкости и ассоциированным признакам

Диагностические критерии хрупкости	Хрупкие (n = 31)	Прехрупкие (n = 36)
Потеря веса за год, кг	5,0 [4,5; 8,5]	1 [0; 8]*
Потеря более 4,5 кг, абс.	24	4*
Повышенная утомляемость (FAS \geq 22 баллов), абс.	31	18*
Динамометрия на правой руке, кгс	3,0 [2,0; 7,5]	9,5 [6,0; 16,0]*
Динамометрия на левой руке, кгс	4,0 [2,0; 7,0]	8,0 [5,0; 11,0]*
Время прохождения дистанции в 4 м, с	6,0 [4,7; 8,2]	3,8 [3,3; 4,7]*
Медлительность, абс.	13	0*
Гиподинамия (IPAQ), абс. (18–39 лет – менее 21 балла, 40–65 лет – менее 14 баллов, старше 65 лет – менее 7 баллов)	17	0*
Другие показатели		
Наличие деменции (MMSE менее 25 баллов), абс.	4	0
Тест с вставанием со стула, с	21,1 [18,0; 60,0]	13,0 [10,4; 16,5]*
Не выполнили (более 20 с), абс.	17	6*
Статус питания по MNA: – нормальный (более 25 баллов), абс.	5	26*
– риск мальнутриции (17–23,5 балла), абс.	23	10*
Индекс коморбидности Чарлсона	6,0 [4,0; 7,0]	4,0 [3,0; 5,0]*
Наличие ССЗ, абс.	12	2*

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

Больные обеих групп не имели выраженных когнитивных нарушений, что, вероятно, связано с особенностью изучаемой когорты, самостоятельно посещающей лечебные учреждения. По другим изучаемым параметрам отмечены достоверные отличия: хрупкие пациенты хуже выполняли тест с вставанием со стула; 74,2 % имели риск мальнутриции ввиду недостаточного поступления с пищей питательных веществ при сохраненной калорийности рациона; имели более высокий индекс Чарлсона за счет более старшего возраста и наличия коморбидных заболеваний (преобладали ССЗ, которые в 6 раз чаще встречались у хрупких пациентов).

При проведении факторного анализа учитывались сравнительные характеристики хрупких и прехрупких пациентов с РА и были отобраны наиболее значимые параметры, играющие существенную роль в формировании СХ. После обработки результатов удалось выделить четыре кластера факторов, которые отражают основные диагностические признаки СХ и влияющие на него параметры, свойственные пациентам с РА. (табл. 3).

В состав первого, наиболее значимого кластера в качестве линейных нагрузок вошли три факто-

ра: данные динамометрии правой и левой кистей и степень нарушения жизнедеятельности по индексу HAQ-DI; между ними прослежена обратная корреляционная зависимость. Это демонстрирует значение низкой силы кистей при РА в снижении жизнедеятельности и развитии СХ.

Второй кластер факторов включал возраст больного, наличие ССЗ и десятилетнюю выживаемость, которая отрицательно коррелировала с вышеуказанными параметрами. Данное сочетание факторов указывает на роль возраста и коморбидной кардиоваскулярной патологии в формировании синдрома хрупкости при РА.

В состав третьего кластера факторов вошли активность РА, а также показатели статуса питания (MNA) и гиподинамии (IPAQ), которые отрицательно коррелировали с индексом DAS28. Полученные данные свидетельствуют о существенном вкладе активности основного заболевания, а также ассоциации данного параметра с гиподинамией и недостаточным питанием.

Четвертый кластер факторов у хрупких больных был представлен суммарной дозой принятых ГК и временем прохождения дистанции в 4 м, между которыми установлена обратная корреляционная

Таблица 3. Признаки синдрома хрупкости и ассоциированные с ним параметры у больных ревматоидным артритом по результатам факторного анализа

Параметры	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Возраст, лет	-0,10	0,78*	0,25	0,15
Минимальный доход, руб.	0,21	0,36	-0,26	-0,28
DAS28	0,20	0,09	0,76*	0,01
HAQ-DI	0,77*	0,10	0,30	-0,25
Суммарная доза ГК, мг	0,01	-0,10	-0,02	0,78*
Потеря веса за год, кг	0,27	0,18	-0,08	0,02
Утомляемость (FAS), баллы	0,29	-0,03	0,32	-0,24
Динамометрия на правой руке, кгс	-0,95*	0,16	0,09	0,02
Динамометрия на левой руке, кгс	-0,88*	0,00	-0,02	0,09
Время прохождения дистанции в 4 м, с	0,44	0,28	0,02	-0,74*
Уровень физической активности (IPAQ), баллы	-0,01	-0,31	-0,70*	0,51
Тяжесть деменции (MMSE), баллы	-0,26	-0,58	0,01	-0,14
Тест с вставанием со стула, с	-0,17	0,36	0,25	0,47
Статус питания (MNA), баллы	-0,11	-0,05	-0,74*	0,21
Десятилетняя выживаемость, %	0,12	-0,82*	0,03	0,12
Наличие ССЗ, абс.	0,01	0,75*	0,06	-0,25

Примечание. * – статистическая достоверность линейных нагрузок, $r > 0,7$; $p < 0,05$.

связь. Следовательно, применение ГК (дозы и длительность) вносит определенный вклад в развитие СХ через влияние на скорость ходьбы.

Выявлена широкая распространенность (44,3 %) СХ у больных РА, включая лиц моложе 60 лет, что значительно выше его встречаемости в гериатрической популяции без РА – 4–11 % [7, 10]. Частота хрупкости у пациентов с РА в нашем исследовании выше, чем в ранее выполненном зарубежными авторами [6], что может быть связано с неконтролируемой активностью РА у ряда больных. Синдром прехрупкости установлен у 51,4 % лиц с РА, что сопоставимо с его распространенностью среди пожилых пациентов без РА (40–55 %) [7, 10]. Разделение больных РА на «хрупких» и «прехрупких» согласно модели L. P. Fried является достаточно валидным и может применяться при обследовании пациентов, в том числе не относящихся к гериатрической группе риска [6].

Установлено, что наиболее весомый вклад в развитие хрупкости вносит физический дефицит кистей, обуславливающий нарушение жизнедеятельности больных РА. Значительное снижение силы сжатия может расцениваться не только как функциональный критерий тяжести РА, поражающего преимущественно мелкие суставы кистей, но и как косвенный показатель редукции мышечной массы в целом [6] и признак саркопении [3,11]. Вторая по значимости группа факторов, ассоциированных с СХ при РА, – возраст и коморбидность, тесно связана с риском летальности. Основной вклад в развитие фатальных событий у хрупких пациентов с РА вносят ССЗ. Третий по значимости кластер факторов подчеркивает роль активного воспаления и ассоциированных с ним факторов (недостаточное питание и гиподинамия) в развитии хрупкости. Не полноценное питание с недостаточным содержанием белков, незаменимых аминокислот и микроэлементов в условиях повышенного белкового катаболизма на фоне активного воспаления, повышенный уровень провоспалительных цитокинов приводят к снижению мышечной массы и ограничению физической активности с развитием гиподинамии. Четвертый кластер факторов демонстрирует, что

чем выше суммарная доза ГК, тем ниже скорость ходьбы. Это отражает отрицательное влияние ГК на метаболические процессы в мышечной ткани, а также косвенно свидетельствует о высокой активности заболевания и отсутствии адекватной терапии базисными противовоспалительными препаратами.

Была выявлена взаимосвязь развития СХ с повышенным риском неблагоприятных исходов для здоровья больных, в особенности со снижением физических возможностей и преждевременной летальностью, что подтверждается данными предшествующих исследований [6, 7].

Ограничением данного исследования является малая группа пациентов, а также отсутствие группы контроля (лица без РА). Вместе с тем наша работа является одной из первых в Российской Федерации, где обозначена проблема СХ при РА. Нами выявлены возможные факторы, предрасполагающие к развитию хрупкости в этой особой группе пациентов, что может явиться основой для разработки комплекса реабилитационных мероприятий. Они должны быть направлены на тренировку силы кистей, повышение общей физической активности (ходьба и др.), предупреждение ССЗ, коррекцию нутритивного статуса, контроль активности РА на фоне адекватной БПВТ при ограниченном применении ГК.

ВЫВОДЫ

1. Среди обследованных с РА СХ выявлен у 44,3 %, прехрупкость – у 51,4 %. Данные синдромы характерны для пожилых больных РА, но могут встречаться в молодом и среднем возрасте.
2. По данным факторного анализа, основными факторами, определяющими формирование СХ у пациентов с РА, являются: снижение силы кистей в сочетании с нарушением жизнедеятельности; более старший возраст и коморбидность по ССЗ; активность РА и ассоциированные с ней нарушения статуса питания, гиподинамия; прием ГК и низкая скорость ходьбы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбулатова, Л. Ф. Шкала оценки усталости (перевод на русский язык), адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиники неврологии и терапии / Л. Ф. Бикбулатова, М. А. Кутлубаев, Л. Р. Ахмадеева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 37–42.
2. Клинические рекомендации «Старческая астения» / О. Н. Ткачева Ю. В. Котовская, Н. К. Рунихина [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 1. – С. 11–46.
3. Мясоедова, С. Е. Динамика функционального статуса пациентов с ревматоидным артритом на фоне лечебно-реабилитационных мероприятий в амбулаторных условиях / С. Е. Мясоедова, О. А. Рубцова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 28–29.
4. Bruce, B. The Stanford health assessment questionnaire (HAQ): dimensions and practical applications / B. Bruce, J. Fries // Health Qual. Life Outcomes. – 2003. – Vol. 9, № 1. – P. 20.
5. Folstein, M. F. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // J. Psychiatr. Res. – 1975. – Vol. 12, № 3. – P. 98–189.
6. Frailty and reduced physical function go hand in hand in adults with rheumatoid arthritis: a US observational cohort study / J. S. Andrews, L. Trupin, E. H. Yelin [et al.] // Clinical Rheumatology. – 2017. – Vol. 36, № 5. – P. 1031–1039.
7. Frailty in older adults: evidence for a phenotype / L. P. Fried, C. M. Tangen, J. Walston [et al.] // Journal of Gerontology: Medical Sciences. – 2001. – Vol. 56A, № 3. – P. 146–156.
8. Guigoz, Y. Mini Nutrition Assessment: A practical assessment tool for grading nutritional state of elderly patients / Y. Guigoz, B. Vellas, P. J. Garry // Facts Res. Gerontol. – 1994. – Suppl. 2. – P. 15–60.
9. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity / C. L. Craig, A. L. Marshall, M. Sjöström [et al.] // Medicine & Science in Sports & Exercise. – 2003. – Vol. 35, № 8. – P. 1381–1395.
10. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies / K. Bandeen-Roche, Qian-Li Xue, L. Ferrucci [et al.] // The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences. – 2006. – Vol. 61, № 3. – P. 6–262.
11. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A. J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer [et al.] // Age and Ageing. – 2018. – № 0. – P. 1–16.
12. Validation of a combined comorbidity index / M. Charlson, T. P. Szatrowski, J. Peterson, J. Gold // Journal of Clinical Epidemiology. – 1994. – Vol. 47, № 11. – P. 51–1245.

FRAGILITY SYNDROME CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

E. I. Amiry, S. E. Myasoedova, I. V. Utkin

ABSTRACT Fragility syndrome (FS) is typical for the oldest patients. The role of comorbid pathology, namely rheumatoid arthritis (RA) in its development, is studied.

Objective – to determine the ratio of fragile, pre-fragile and strong persons among patients with RA and to reveal FS clinical symptoms.

Material and methods. 70 patients (59 women and 11 men) with RA aged 58 [51; 66] years with the disease duration amounting to 6 [2; 15] years were enrolled in the study. FS was diagnosed by L. P. Fried phenotypic model. Functional status by HAQ, dementia severity, nutrition status, Charlson comorbidity index, presence of cardiovascular diseases (CVD) were also defined.

Results and discussion. Parameters of hand dynamometry and functional status, age, severity of concomitant diseases were proved to be the most significant FS predictors in patients with RA according to factor analysis results. RA activity, hypodynamia, nutrition status, walking time of 4 m distance and glucocorticosteroids intake (GC) made rather valuable contribution into fragility development. The role of the selected parameters in FS development was not identical.

Conclusions. FS predictors verification by factor analysis technique allowed to single out the areas of rehabilitative influence in order to improve the prognosis and life quality in patients with RA.

Key words: fragility syndrome, rheumatoid arthritis, factor analysis.