

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Ивановская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

АМИРИ Екатерина Игоревна

ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ХРУПКОСТИ И ЕГО ПРЕДИКТОРЫ  
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ  
С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Мясоедова Светлана Евгеньевна

Иваново – 2021

**СОДЕРЖАНИЕ**

|  |    |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....  | 5  |
| Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 15 |
| 1.1 Клиническое и медико-социальное значение синдрома хрупкости                | 15 |
| 1.1.1 Синдром хрупкости как новая проблема в медицине.....                     | 15 |
| 1.1.2 Этиология и патогенез синдрома хрупкости.....                            | 17 |
| 1.1.3 Фенотип хрупкости и его критерии.....                                    | 19 |
| 1.1.4 Методы диагностики синдрома хрупкости.....                               | 20 |
| 1.1.5 Подходы к реабилитации хрупких больных.....                              | 25 |
| 1.2 Значение соматической патологии в развитии синдрома хрупкости              | 27 |
| 1.2.1 Хрупкость и сердечная недостаточность.....                               | 27 |
| 1.2.2 Хрупкость и хроническая болезнь почек.....                               | 28 |
| 1.2.3 Хрупкость и хроническая обструктивная<br>болезнь легких.....             | 30 |
| 1.2.4 Хрупкость и онкологические заболевания.....                              | 32 |
| 1.2.5 Хрупкость и сахарный диабет.....   | 32 |
| 1.2.6 Хрупкость и остеоартрит.....   | 33 |
| 1.3. Синдром хрупкости при ревматоидном артрите.....                           | 34 |
| 1.3.1 РА как фактор риска развития хрупкости.....                              | 34 |
| 1.3.2 Диагностика хрупкости при РА.....  | 38 |
| 1.3.3 Основные стратегии реабилитации больных РА<br>с синдромом хрупкости..... | 39 |

|  |    |
|--|----|
| Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....  | 44 |
| 2.1 Клиническая характеристика наблюдаемых больных.....  | 44 |
| 2.2 Дизайн исследования.....   | 47 |
| 2.3 Клинические методы исследования.....   | 50 |
| 2.4 Лабораторно-инструментальные методы исследования.....  | 52 |
| 2.5 Специальные методы исследования.....   | 54 |
| 2.5.1 Выявление синдрома хрупкости.....  | 54 |
| 2.5.2 Определение физической производительности.....   | 56 |
| 2.5.3 Оценка качества жизни больных.....   | 57 |
| 2.5.4 Оценка статуса питания.....  | 58 |
| 2.5.5 Оценка когнитивной сферы.....  | 59 |
| 2.5.6 Оценка коморбидности по Чарлсону.....  | 59 |
| 2.5.7 Определение вероятности остеопоротических<br>переломов и риска падений.....                      | 60 |
| 2.6 Статистические методы исследования.....  | 61 |
| Глава 3. ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ХРУПКОСТИ У БОЛЬНЫХ<br>РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.....                        | 62 |
| 3.1 Частота синдрома хрупкости при РА,<br>сравнительная характеристика хрупких и прехрупких больных... | 62 |
| 3.2 Влияние активности РА и медикаментозной терапии<br>на развитие хрупкости при РА.....               | 67 |
| 3.3 Особенности синдрома хрупкости в среднем и пожилом возрасте  | 74 |
| 3.4 Значение коморбидной сердечно-сосудистой<br>патологии в развитии синдрома хрупкости при РА.....    | 80 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.5 Особенности МПКТ и композиционного состава тела<br>у хрупких больных РА..... | 84  |
| Глава 4. ПРЕДИКТОРЫ СИНДРОМА ХРУПКОСТИ ПРИ<br>РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ.....          | 89  |
| Глава 5. ВОЗМОЖНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С<br>РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.....      | 93  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....  | 96  |
| ВЫВОДЫ.....  | 104 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....   | 106 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....   | 108 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 110 |

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром хрупкости, или старческой астении – гериатрический синдром, проявляющийся повышенной уязвимостью к неблагоприятным факторам внешней среды и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери способности к самообслуживанию и смерти [4]. Прехрупкость – начальная стадия хрупкости. По данным ряда зарубежных и российских исследований, частота старческой астении среди пожилых людей составляет в среднем 11%, преастении (прехрупкости) — 42% [4, 28].

В большинстве исследований в качестве метода диагностики синдрома хрупкости фигурирует фенотипическая модель L.P. Fried (2001). Данный подход включает следующие диагностические критерии: 1) немотивированная потеря веса; 2) низкая сила сжатия кисти; 3) низкая скорость ходьбы (медлительность), 4) истощение, или сильная усталость; 5) низкая физическая активность. При наличии трех или более перечисленных критериев больного относят к категории «хрупких», с одним или двумя — к «прехрупким», а при полном их отсутствии — к «крепким» [28].

Синдром хрупкости является возраст-ассоциированным состоянием, однако старость может быть не единственной причиной его развития. В настоящее время установлено, у лиц с тяжелой сопутствующей патологией, протекающей на фоне низкоуровневого хронического воспаления, может наблюдаться преждевременное развитие старческой астении [28, 114]. Провоспалительные цитокины играют ключевую роль в патогенезе синдрома хрупкости, оказывая пагубное влияние на все органы и системы организма. Наиболее выраженные изменения выявляются в системе опорно-двигательного аппарата ввиду разрушительного влияния медиаторов воспаления на скелетные мышцы с развитием значительных физических ограничений [129]. В основе таких нарушений лежит саркопения —

состояние генерализованной прогрессирующей потери скелетной мышечной массы, мышечной силы и работоспособности, приводящее к немощности, снижению качества жизни и преждевременной летальности [144]. Хрупкость и саркопения – перекрестные синдромы со сходными патогенетическими механизмами и способами профилактики [141, 144]. Однако хрупкость – более широкое понятие, рассматриваемое не только как фактор физического (мышечного) дефицита, но и как причина угнетения когнитивной сферы и социальной дезадаптации [76].

Изучение синдрома хрупкости на современном этапе сосредоточено на выявлении особенностей его развития у коморбидных больных. Особый интерес представляет проблема хрупкости у больных ревматоидным артритом (РА) [72]. Вместе с тем, число работ, посвященных клиническим особенностям синдрома хрупкости при РА, весьма ограничено. РА – хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением [6]. Распространенность данного заболевания среди взрослого населения колеблется от 0,5% до 2,0%. Пик заболеваемости РА приходится на возраст 40-55 лет, причем женщины в 3 раза чаще болеют, чем мужчины. Несмотря на широкий диапазон лекарственных средств, модифицирующих заболевание, больные РА продолжают отмечать низкое качество жизни, связанное с нарушением жизнедеятельности. В основе этих изменений лежит редукция мышечной массы (саркопения) под влиянием реакций воспаления, пониженной физической активности, иммобилизации на фоне болевого синдрома и деформации конечностей, а также нарушения ментальной сферы, проявляющиеся хронической усталостью, пониженным настроением, нарушениями сна [6, 115, 155].

## Степень разработанности темы

Проблеме синдрома хрупкости у больных РА посвящено несколько зарубежных работ [40, 72, 81, 84, 129, 150]. Российские исследования по этому вопросу не были найдены. Как сообщается, частота синдрома хрупкости и прехрупкости при РА может быть в 2 раза выше, чем в популяции пожилых лиц, не страдающих РА. По данным L.A. Barile-Fabris и соавт. частота хрупкости при РА составляет 23,4% [84]. M. Tada и соавт. выявили хрупкость у 18,9% [40], S. Haider и соавт. – у 15,0% больных РА [81]. В недавних исследованиях получены данные о широкой встречаемости синдрома хрупкости у больных РА моложе 60 лет [72, 150].

В литературе встречаются указания на синдром хрупкости как потенциальную причину физического дефицита у больных РА [72, 115, 123]. При этом отсутствует комплексный подход в выявлении хрупкости у этой категории больных, не созданы четкие алгоритмы ее диагностики. Рядом исследователей установлена важная роль высокой активностью РА, болевого синдрома, возраста, «стажа» РА в развитии хрупкости [40, 81, 129]. Однако отсутствуют корреляции между тяжестью хрупкости и параметрами РА, сопутствующей патологией, показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и композиционного состава тела. Кроме того, в литературе отсутствуют сведения о предикторах развития хрупкости при РА, что затрудняет проведение профилактических мероприятий.

**Цель научного исследования:** установить частоту, клинические особенности и предикторы синдрома хрупкости у пациентов с ревматоидным артритом и коморбидной патологией.

### **Задачи научного исследования**

1. Определить частоту синдрома хрупкости у больных РА с коморбидной патологией.
2. Установить связь фенотипа хрупкости с клиническими параметрами РА, коморбидной патологией, фармакотерапией и выявить особенности у пациентов среднего и пожилого возраста.
3. Выявить у больных РА с синдромом хрупкости особенности МПКТ и композиционного состава тела.
4. Определить предикторы хрупкости при РА и установить вклад коморбидной патологии в ее развитие.
5. Разработать реабилитационные мероприятия, направленные на минимизацию основных проявлений хрупкости у больных РА с коморбидной патологией.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые определены частота и характерные признаки синдрома хрупкости у больных РА, имеющих коморбидную патологию.
2. Показан вклад сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, в развитие хрупкости у больных РА.
3. Впервые оценена взаимосвязь хрупкости и прехрупкости с показателями МПКТ и фенотипами композиционного состава тела.
4. Впервые установлены предикторы хрупкости и их взаимосвязь с диагностическими критериями хрупкости у больных РА.
5. Разработан и апробирован комплекс физических упражнений, направленный на улучшение функции ревматоидной кисти у хрупких больных.



## Теоретическая и практическая значимость

Дано описание хрупкости как особого «фенотипа» больного РА: установлена взаимосвязь хрупкости с клиническими параметрами РА (показатели воспаления, длительность и тяжесть заболевания, функциональный статус, болевой синдром), принимаемой базисной противовоспалительной терапией (БПВТ) и глюкокортикоидами (ГК).

Продемонстрирована валидность фенотипической модели хрупкости L.P. Fried в российской популяции больных РА.

Выявлена высокая коморбидность по кардиовакулярной патологии и повышенный абсолютный 10-летний фатальный риск от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у хрупких больных РА, установлены особенности факторов кардиоваскулярного риска.

Установлена ассоциация синдрома хрупкости при РА с остеопорозом, повышенным риском переломов и падений.

Выявлены основные предикторы синдрома хрупкости у больных РА: высокая активность основного заболевания, более старший возраст и коморбидность по кардиоваскулярной патологии, длительный прием ГК в высоких дозах, нарушение статуса питания. Показано влияние предикторов хрупкости на диагностические критерии фенотипической модели – силу сжатия кистей, скорость ходьбы и гиподинамию.

Проведена апробация комплекса ЛФК по укреплению суставов и мышц верхних конечностей для хрупких пациентов с РА, продемонстрирована его эффективность по уменьшению физического дефицита ревматоидной кисти и клинических проявлений РА.

## **Методология и методы исследования**

В рамках выполнения работы выполнялась диагностика синдрома хрупкости согласно фенотипической модели хрупкости L.P. Fried, а также сопряженных с хрупкостью состояний – физическая производительность больных, статус питания, оценивались коморбидность, качество жизни, скрининг когнитивных нарушений. Определялась тяжесть проявлений РА по шкале DAS28, проводился физикальный осмотр, мониторинг лабораторных общеклинических и биохимических показателей здоровья, оценка состояния сердечно-сосудистой системы. Методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (остеоденситометрии) проводилось определение минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела. Остеопороз диагностировали согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу (2021), саркопению – по критериям Европейской рабочей группы по саркопении (2018). Проведенное исследование позволило определить частоту и предикторы развития синдрома хрупкости у больных РА, установить сопряженность состояний хрупкости и прехрупкости с показателями активности РА, социально-демографическими характеристиками изучаемых больных, коморбидными состояниями, кроме того, установлены связи хрупкости с остеопорозом, риском переломов и падений. Полученные данные позволили выделить основные стратегии коррекции синдрома хрупкости у больных РА.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Хрупкость и прехрупкость характерны для больных РА и могут выявляться у больных как в пожилом возрасте, так и в более молодом возрасте.
2. Прогрессирование прехрупкости до хрупкости при РА ассоциировано с возрастом больного, тяжестью основного заболевания, нутритивным и

социальным статусом. Хрупкие больные РА по сравнению с прехрупкими получают более длительную и интенсивную терапию ГК при сходном объеме БПВТ.

3. Пациенты старше 60 лет с хрупкостью и прехрупкостью отличались от больных среднего возраста более высокой активностью РА и низкой вероятной выживаемостью вследствие возраста и тяжелой сопутствующей патологии.
4. Хрупкие больные обладают высокой коморбидностью по ССЗ, имеют повышенный абсолютный 10-летний фатальный риск по шкале SCORE. Среди факторов риска ССЗ доминируют более старший возраст, артериальная гипертензия (АГ) и гиподинамия. Повышение уровня холестерина для хрупких больных РА не характерно («липидный парадокс»).
5. Синдром хрупкости при РА тесно ассоциирован с остеопорозом, высоким риском переломов и падений.
6. Предикторами синдрома хрупкости при РА являются высокая активность основного заболевания, более старший возраст и коморбидность по ССЗ, высокая суммарная доза принятых ГК и нарушения статуса питания.
7. Лечебно-реабилитационные мероприятия у хрупких больных РА, включающие регулярное выполнение физических упражнений для суставов и мышц верхних конечностей, способствуют уменьшению физического дефицита ревматоидной кисти и клинических проявлений РА.

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

Результаты научного исследования были доложены и обсуждены на:

- VI Всероссийском конгрессе по геронтологии и гериатрии с международным участием (Москва, 2020),

- VII Российском конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (Ярославль, 2020),
- Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2020),
- Научно-практической конференции «Ревматология-2020: реализация практического опыта в условиях новой реальности», II Всероссийском ревматологическом форуме молодых ученых (Москва, 2020),
- Научно-образовательной конференции «Кардиология XXI века: от инноваций до коморбидности» (Санкт-Петербург, 2020),
- XXVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», V съезде молодых терапевтов (Москва, 2021),
- Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2021),
- VI и VII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2020, 2021).

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в практическую работу терапевтического отделения ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Иваново, ревматологического отделения ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница». Полученные данные используются также в учебном процессе, реализуемом на кафедре терапии и эндокринологии института последипломного образования ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России – при чтении лекций, на практических занятиях для ординаторов, обучающихся по специальностям «Терапия» и «Ревматология», включены в лекционный курс и семинарские занятия по программам повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей-терапевтов и ревматологов.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 14 печатных работ, в том числе 4 – в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на русском языке на 127 страницах машинописного текста по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 3 рисунками. Список литературы включает 169 источников, в том числе 9 отечественных и 160 иностранных.

## **Личное участие автора**

Автором проведен анализ литературы, посвященной проблеме диссертационного исследования. Совместно с научным руководителем определены цель и задачи исследования, выбраны способы для их достижения. Автором самостоятельно обследован 101 пациент, проходивший стационарное лечение в ревматологической палате терапевтического отделения ОБУЗ «Городская клиническая больница №4» г. Иваново и ревматологическом отделении ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница». Во время лечения в стационаре больные ежедневно наблюдались автором совместно с лечащим врачом-ревматологом, проводилась коррекцией базисной противовоспалительной терапии, физиопроцедуры. Заполнена электронная база данных. Лично автором

проведена статическая обработка данных и интерпретация полученных результатов. Автором сделаны выводы и даны практические рекомендации, которые могут быть внедрены в медицинскую практику. Автор провела работу по внедрению результатов исследования в клиническую работу медицинских учреждений, а также в учебный процесс. Автором лично и в соавторстве подготовлены и опубликованы научные статьи по материалам диссертационного исследования.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Клиническое и медико-социальное значение синдрома хрупкости

#### *1.1.1 Синдром хрупкости как новая медицинская проблема*

Достижения в области системы здравоохранения в последние годы привели к увеличению средней продолжительности человеческой жизни почти в два раза, что способствовало росту популяции пожилых и старых людей. По прогнозам, к 2050 году доля лиц старше 60 лет увеличится и достигнет 2 млрд человек [116]. При этом отмечается закономерный рост хронических и ассоциированных с возрастом заболеваний, что представляет серьезную проблему для системы здравоохранения [81].

Старение закономерно приводит к ограничению жизнедеятельности человека, как профессиональной, так и повседневной [76]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), физические возможности максимальны в раннем взрослом возрасте и неуклонно снижаются в старости, в ряде случаев достигая порога инвалидности. Однако скорость этого снижения очень индивидуальна. В медицинской практике для описания дряхлости, выраженной слабости и низкой сопротивляемости применяется понятие «хрупкости», или «старческой астении» [4]. Изначально это понятие было введено геронтологами для описания совокупного ухудшения состояния нескольких физиологических систем организма, происходящего по мере старения. Консультативным гериатрическим комитетом по проблеме хрупкости (2013) было решено рассматривать хрупкость как «полиэтиологический медицинский синдром, характеризующийся снижением силы, выносливости и физиологической функции, что увеличивает уязвимость человека к стрессовым факторам, предрасполагает к потере автономности и преждевременной смерти» [76].

Синдром хрупкости является неблагоприятным вариантом старения [4]. В отличие от физиологической старости, когда наблюдается закономерное снижение и утрата функций ряда органов, хрупкость ассоциирована с накоплением множественных молекулярных и клеточных повреждений, приводящим к нарушению гомеостаза [101]. В результате происходит ускоренное истощение компенсаторных возможностей организма, и любое агрессивное воздействие, стрессовая ситуация (острое заболевание или травма, смена схемы лечения или оперативное вмешательство) усиливает дезадаптацию, замедляет репаративные процессы, ускоряя старение и зависимость от посторонней помощи [157]. Синдром хрупкости развивается постепенно и чаще всего прогрессирует, хотя и считается потенциально обратимым состоянием. В литературе процесс развития старческой астении описывают в виде континуума последовательной смены ряда состояний организма: от «крепкого» до «хрупкого» [28]. Прехрупкость представляет собой начальную стадию старческой астении и, в отсутствие соответствующих медицинских вмешательств в этот период, в течение 3-4 лет трансформируется в синдром хрупкости [28, 90].

Распространенность хрупкости в зависимости от используемых инструментов диагностики может составлять от 4,0 до 50,0% среди населения в целом [130] и чаще встречается у женщин, чем у мужчин [28]. По данным зарубежных исследований, частота старческой астении среди пожилых людей, проживающих независимо, составляет около 10,7%, преастении — 41,6%. В домах престарелых ее распространенность выше и достигает 52,3% [76]. Хрупкость ассоциирована с возрастом и выявляется у 26,1% лиц 85 лет и старше [130]. По данным российских исследований, распространенность старческой астении среди пожилых жителей г. Санкт-Петербурга составляет от 21,1 до 43,9%, преастении — от 24,7 до 65,5%. В г. Москве в аналогичной возрастной группе частота хрупкости соответствует 4,2-8,9%, преастении — 45,8-61,3% [4].



Хрупкость может рассматриваться как предиктор неблагоприятных исходов для здоровья, таких как госпитализации, инвалидность и смерть [78, 134], и ассоциироваться с интенсивным использованием медицинских и государственных ресурсов [77]. У больных со старческой астенией нередко наблюдаются проявления других гериатрических синдромов: непреднамеренное похудение, падения, недержание мочи, развитие делирия, деменция, значительное ограничение мобильности [4]. Понятия «хрупкость», «инвалидность» и «коморбидность», применяемые для описания состояния немощности, ошибочно считаются синонимами. Как сообщают L.P. Fried и соавт., эти три состояния действительно пересекаются: хрупкость и коморбидность определяют последующую инвалидность, последняя может приводить к хрупкости и усугублять сопутствующие заболевания, а хрупкость может способствовать прогрессированию хронических заболеваний [28]. Однако, хрупкость, инвалидность и коморбидность, хотя и взаимосвязаны и имеют общие факторы риска, являются клинически разными состояниями с различным прогнозом [28].

### *1.1.2 Этиология и патогенез синдрома хрупкости*

Установлено, что процессы развития хрупкости и физиологического старения могут иметь сходные патогенетические механизмы, характеризующиеся системной воспалительной реакцией слабой степени интенсивности. Выраженность этих изменений обусловлена воздействием как генетических факторов, так и влиянием окружающей среды, и может приводить к срыву гомеостатической регуляции [101]. Было обнаружено, что гены, ассоциированные с хрупкостью, связаны с воспалением, мышечной дисфункцией, нарушением обмена глюкозы и липидов, эндокринной дисрегуляцией [24]. При воздействии раздражителя (травма, инфекция, обострение хронического заболевания) происходит инициация воспалительной реакции, которая, в случае физиологического старения,

своевременно разрешается под воздействием подавляющих воспаление механизмов. При синдроме хрупкости скомпрометированная иммунная система характеризуется гиперчувствительностью к любым воздействиям, хотя может адекватно функционировать в состоянии «покоя». Поэтому реакция на стресс чрезмерно затягивается ввиду неэффективности антиоксидантного и противовоспалительного ответов. В основе этих нарушений лежат аутоиммунные процессы, сходные с протекающими при ревматических, онкологических, инфекционных заболеваниях [93]. Хроническое воспаление играет ключевую роль в развитии синдрома хрупкости [24]. Установлена связь между уровнем ряда биологических маркеров и риском развития хрупкости, инвалидности и смерти [157]. У хрупких больных отмечается преобладание цитокинов, принимающих участие в процессах воспаления, дифференцировки и роста иммунокомпетентных клеток, хемотаксиса лимфоцитов [24, 64, 93]. Повышенный уровень лейкоцитов, провоспалительных биомаркеров, в первую очередь, интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (С-РБ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), а также склонность к гиперкоагуляции, лежат в основе мультиорганных нарушений [157]. При синдроме хрупкости наиболее выраженному пагубному воздействию подвергается опорно-двигательный аппарат, а также сердечно-сосудистая, эндокринная и нервная системы [122]. Значительный вклад в процесс деградации костно-мышечной системы у хрупких больных вносят гормональные нарушения: дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение уровня половых гормонов (эстрогена у женщин и тестостерона у мужчин), дефицит гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и витамина D [24, 114]. Избыток глюкокортикоидных гормонов (ГК) оказывает катаболическое воздействие на мышечную и костную ткани, вызывая деградацию миофибрилл, нарушение синтеза белка и стимуляцию остеокластогенеза. Недостаток ИФР-1 ассоциирован с хрупкостью через влияние на мышечную силу и прочность костной ткани [142]. Витамин D,

являясь центральным регулятором фосфорно-кальциевого обмена, улучшает трофику мышечной ткани, метаболизм глюкозы и липидов, снижает уровень воспаления. С недостатком витамина D ассоциированы процессы старения, хронический воспалительный процесс, деградация костно-мышечной системы и прогрессирование хрупкости [104].

### *1.1.3 Фенотип хрупкости и его критерии*

Синдром хрупкости характеризуется определенным набором признаков, которые формируют ее так называемый «клинический фенотип». По данным ряда авторов [28, 144], хрупкость неразрывно связана с физическим дефицитом, клинические проявления которого складываются в фенотипическую модель, включающую непреднамеренную потерю веса, низкую силу сжатия кисти, медлительность, истощение (патологическую усталость) и низкую физическую активность.

Ключевым этиологическим фактором физического аспекта синдрома хрупкости является саркопения – гериатрическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей потерей массы, силы и функции скелетных мышц [144]. Эта относительно новая нозология была впервые признана ВОЗ и получила собственный код в МКБ-10 в 2016 г. Механизмы развития саркопении основаны на возрастной потере мышечной массы, качественных изменениях миофибрилл и  $\alpha$ -моторных нейронов. Данное состояние рассматривается как предиктор падений, частых госпитализаций, инвалидности и смерти, требует значительных затрат ресурсов системы здравоохранения [33]. Саркопения обуславливает проявление симптомов фенотипа «физической» хрупкости: потери веса, низкой силы сжатия, низкой скорости передвижения, гиподинамии [141, 144]. В общей популяции саркопения встречается в два раза чаще, чем хрупкость, и наблюдается у большинства хрупких лиц. Ее распространенность увеличивается с возрастом и составляет, по данным литературы, 5-13% у лиц в возрасте 60-70 лет и 11-

50% у людей старше 80 лет [33]. Механизмы развития саркопении до конца не изучены и во многом могут совпадать с хрупкостью. Катаболические процессы на фоне хронического уровня воспаления, снижение уровня анаболических гормонов и витамина D, недостаточное поступление энергии и белка с пищей обуславливают изменения композиционного состава тела в виде снижения мышечной массы [141]. Хотя саркопению считается возраст-ассоциированным заболеванием, она может встречаться и у более молодых лиц с тяжелой сопутствующей патологией [33, 143].

#### *1.1.4 Методы диагностики синдрома хрупкости*

Для клинических и исследовательских целей было разработано большое количество подходов к выявлению синдрома хрупкости. Наиболее известным инструментом диагностики хрупкости является фенотипическая модель L.P. Fried, также называемая как «Индекс сердечно-сосудистого здоровья» в честь исследования, в котором первоначально применялась [28]. Данная модель основывается на наличии определенных клинических критериев, или «физического фенотипа» [28, 72]: 1) потеря веса: индекс массы тела (ИМТ)  $\leq 18,5$  кг/м<sup>2</sup> или непреднамеренная потеря веса  $\geq 4,5$  кг за прошедший год; 2) патологическая утомляемость; 3) медлительность: повышение времени, затрачиваемого на преодоление 4 м; 4) слабость: низкая сила сжатия кисти, измеряемая методом динамометрии; 5) низкая физическая активность. Так, лица, имеющие три или более перечисленных критериев, классифицируются как «хрупкие», 1-2 критерия – «прехрупкие», при отсутствии всех критериев – «крепкие». Данный метод нашел широкое применения в клинических исследованиях, был валидирован, и доказал эффективность прогнозирования неблагоприятных клинических исходов, в том числе летального исхода [28].

Альтернативным подходом к диагностике синдрома хрупкости является индекс хрупкости совокупного дефицита [113], позволяющий

измерить тяжесть старческой астении. Авторы этого метода рассматривают хрупкость как набор «дефицитов» здоровья: симптомы и признаки заболеваний, лабораторные и инструментальные отклонения и т.д. Индекс рассчитывается как отношение имеющихся дефицитов здоровья у человека к общему количеству рассмотренных дефицитов. При этом тяжесть старческой астении пропорциональна числу кумулированных дефицитов здоровья. Индекс хрупкости совокупного дефицита имеет высокую прогностическую ценность для неблагоприятных клинических исходов. Максимально допустимое значение индекса установлено на уровне 0,67, выше которого вероятность выживания минимальна. Основное ограничение метода – его трудоемкость. Рассмотренные два подхода оценки хрупкости показывают значительное совпадение в идентификации синдрома хрупкости и прогнозировании инвалидности и смерти [158]. Они были положены в основу ряда диагностических методик оценки хрупкости, многие из которых нашли применение в клинических исследованиях. К наиболее известным подходам относятся:

- 1) Инструмент скрининга по методу фенотипической модели L.P. Fried (FRAIL) [129]: включает пять вопросов, касающихся усталости, подвижности, силы и потери веса (более 5%) за последние 6 месяцев, а также подсчете числа сопутствующих заболеваний (более 5). При наличии 3 и более положительных ответов пациент классифицируется как хрупкий, 1-2 – прехрупкий.
- 2) Инструмент «Обследование здоровья, старения и выхода на пенсию в Европе» (SHARE-Frailty Instrument) [139]: оценка категории хрупкости основана на подсчете баллов по ряду показателей, отождествленных с параметрами фенотипической модели L.P. Fried. В частности, истощение ассоциировано с вопросом: «Было ли у вас за последний месяц слишком мало энергии, чтобы делать то, что вы хотели делать?». Положительный ответ обозначен цифрой 1, отрицательный – 0. Критерий потери веса был определен путем сообщения об уменьшении влечения к еде. Наличие

критерия кодировалось как 1, его отсутствие как 0. Слабость оценивалась по силе захвата с использованием динамометра. Медлительность определялась как положительный ответ на любой из следующих двух вопросов: «Из-за проблем со здоровьем, испытываете ли вы трудности при ходьбе на 100 метров?» или «... при подъеме на один лестничный пролет без отдыха?». Один или два положительных ответа получили оценку 1, а два отрицательных ответа – 0. Критерий низкой активности оценивался с помощью вопроса: «Как часто вы занимаетесь деятельностью, требующей низкого или умеренного уровня энергии, такой как садоводство, уборка или прогулка? ». Эта переменная оставалась порядковой: 1 – «Более одного раза в неделю»; 2 – «Один раз в неделю»; 3 – «От одного до трех раз в месяц» и 4 – «Почти никогда или никогда». Полученные данные вводятся в онлайн калькулятор, позволяющий автоматически классифицировать больных по фенотипическим категориям слабости: хрупкий, прехрупкий и крепкий.

3) Индикатор хрупкости Гронингена (Groninden Frailty Index, GFI) [129]: содержит 15 вопросов, касающихся различных сфер жизни: физические факторы (независимость в покупках, ходьбе, одевании, пользовании туалетом, физическая подготовка, зрение, слух, потеря веса и полипрагмазия), когнитивный компонент (проблемы с памятью), социальные факторы (одиночество, чувство покинутости), психологический компонент (чувство подавленности или грусти; чувство нервозности или беспокойства). Слабость по GFI классифицируется по шкале от 0 (нормальная активность без ограничений) до 15 (полностью неактивен), при этом  $\geq 4$  балла указывают на слабость.

4) Инструмент для выявления хрупкости G erontop ole (G erontop ole Frailty Screening Tool, GFST) [169]: анкета заполняется лечащим врачом и затрагивает шесть аспектов: жизнь в одиночестве, непроизвольная потеря веса, утомляемость, подвижность, жалобы на память и медленная скорость ходьбы  $< 1$  м/с. Возможные ответы: да/нет /неизвестно. В случае ответа «да»

на любой из шести вопросов, предполагается, что пациент может являться хрупким.

5) Индикатор хрупкости Тилбурга (Tilburg Frailty Index, TFI) [129]: позволяет оценить три аспекта хрупкости. Физическая область оценивается по вопросам о физическом здоровье, потере веса, ходьбе, равновесии, слухе, зрении, силе рук и усталости. Психологическая сфера затрагивает память, чувство подавленности, беспокойство или нервозность и способность справляться с проблемами. Социальная сфера оценивается по жизни в одиночестве и недостаточной поддержки со стороны окружающих. Общий балл TFI рассчитывается путем сложения всех баллов по пунктам, в результате чего получается общий балл от 0 до 15. Баллы по субшкалам варьируются от 0 до 8 для физической области, от 0 до 4 для психологической области и от 0 до 3 для социальной сферы. О наличии хрупкости говорят при сумме баллов  $\geq 5$  из 15.

6) Анкета PRISMA-7 [129]: включает семь вопросов (ответ «да»/«нет»), касающихся возраста, пола, наличия проблем со здоровьем, ограничивающих повседневную деятельность, наличия регулярной потребности в посторонней помощи, наличия проблем со здоровьем, препятствующих выходу пациента из дома, потребности в сиделке, регулярного использования приспособительных средств для ходьбы. О вероятной хрупкости говорят в случае, если пациент ответил «да» на три из семи вопросов.

7) Опросник для уязвимых пожилых людей (Vulnerable Elders Survey, VES) [156]: включает вопросы о возрасте, самооценке здоровья, физической форме и потребности в посторонней помощи. Он состоит из 13 вопросов и имеет максимум 10 баллов. Баллы начисляются в соответствии с возрастом больного: 0 баллов для людей в возрасте от 65 до 74 лет, 1 балл для возраста от 75 до 84 и 3 балла для лиц  $\geq 85$  лет. Сумма баллов  $\geq 3$  указывает на наличие хрупкости.

8) Индекс хрупкости из исследования остеопоротических переломов (Study of Osteoporotic Fractures, SOF) [129]: включает один функциональный и два

биологических фактора – невозможность подняться со стула пять раз без помощи рук, потеря веса и снижение уровня энергии.

В Российской Федерации диагностика старческой астении традиционно складывается из двух этапов:

а) Скрининг старческой астении: проводится пациентам 60 лет и старше с использованием опросника «Возраст не помеха» [4]. Пациентам с результатом 5 баллов по данному опроснику рекомендуется выполнение комплексной гериатрической оценки и разработка индивидуального плана ведения. Пациентам с результатом 3–4 балла по данному опроснику проводят Краткую батарею тестов физического функционирования и/или динамометрию и тест Мини-ког с целью уточнения гериатрического статуса и определения показаний для выполнения комплексной гериатрической оценки. Пациентам с результатом 1–2 балла по шкале «Возраст не помеха» рекомендуется профилактика хрупкости и коррекция выявленных гериатрических синдромов [2, 151].

б) Комплексная гериатрическая оценка (КГО) [148] – многомерный междисциплинарный диагностический процесс, включающий оценку физического и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека, с целью разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание уровня его функциональной активности [132]. Основными задачами КГО являются [4]:

- 1) определение основных проблем, ухудшающих функциональный статус и качество жизни пациента;
- 2) определение степени тяжести старческой астении;
- 3) разработка плана мероприятий, направленных на разрешение/устранение этих проблем.

При проведении КГО оценивается физическое здоровье, функциональный статус, когнитивные функции, эмоциональное состояние,



социальный статус и потребность в социальной помощи, оценка результатов лабораторных и инструментальных исследований [4].

В условиях дефицита времени в медицинской практике наиболее ценятся простые и быстровыполняемые методы исследования. Несмотря на важность быстрой идентификации хрупкости, следует учитывать, что вышеуказанные инструменты могут касаться различных аспектов синдрома и часто должны рассматриваться как дополняющие, но не заменяющие друг друга.

### *1.1.5 Подходы к реабилитации хрупких больных*

Синдром хрупкости не является статическим состоянием и может изменять свое клиническое течение со временем под влиянием различных воздействий [30]. Неблагоприятными факторами являются пожилой возраст, низкая сила сжатия кисти, потеря веса, гиподинамия, частые госпитализации, наличие онкологических, сердечно-сосудистых и легочных заболеваний, диабета, болезней опорно-двигательного аппарата, снижения когнитивных функций, низкий уровень альбумина и высокий уровень ИЛ-6 в крови [114]. В настоящее время не разработан стандарт лечения хрупкости и отсутствует серьезная доказательная база эффективности различных стратегий по ее минимизации. Терапевтические вмешательства при синдроме хрупкости должны быть направлены на предотвращение прогрессирования прехрупкости, а также предупреждение, отсрочку неблагоприятных исходов уже имеющейся хрупкости [144]. С учетом возможных потенциальных причин развития старческой астении был рекомендован ряд лечебных мероприятий, включающих физические упражнения, коррекцию нутритивного статуса, лечение сопутствующих заболеваний и профилактику полипрагмазии [76].

Для коррекции мышечной силы и функции при синдроме хрупкости широкое применение нашли физические упражнения. Установлено, что

тренировка мышц улучшает функциональные возможности, скорость ходьбы, равновесие, способствует уменьшению депрессии у ослабленных людей [29]. В пилотном исследовании «Вмешательства в образ жизни и независимость пожилых людей» (LIFE-P, 2006) [52] была выявлена тенденция к снижению распространенности хрупкости на 9% на фоне 12-месячного курса по увеличению физической активности.

Коррекция нутритивного статуса является важным направлением по модификации синдрома хрупкости [76]. По данным литературы, почти половина больных старше 70 лет не получает рекомендуемую суточную дозу белка – 0,8 г/кг/сут [88]. Низкобелковая диета приводит к значительному снижению мышечной массы и силы у пожилых [62]. Сбалансированная высокоэнергетическая диета, богатая белком, позволяет сохранить вес и улучшает прогнозы, связанные со здоровьем [30]. Обогащение пищевых продуктов протеиновыми добавками может быть эффективно при восстановлении мышечной массы, увеличении силы захвата [29]. Некоторые литературные источники указывают на возможный вклад микронутриентов (витамина D, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и поливитаминов) в профилактику мальнутриции, снижения риска падений и переломов [29, 30]. Однако диетические вмешательства не могут рассматриваться в качестве монотерапии синдрома хрупкости и должны применяться в комплексе с физическими упражнениями [76].

Мероприятия по замедлению прогрессирования хрупкости включают лечение сопутствующих заболеваний, как соматических, так и психоневрологических [76]. Важную роль в реабилитации хрупких больных играет психотерапевтическая помощь, уменьшающая проявления усталости, депрессии и нарушений сна [155]. Кроме того, стоит избегать полипрагмазии с целью профилактики побочных лекарственных явлений, способных усугубить проявления хрупкости [76].

## **1.2 Значение соматической патологии в развитии синдрома хрупкости**

Установлено, что синдром хрупкости может быть ассоциирован не только с хронологическим возрастом. Сопутствующая тяжелая патология, в том числе у лиц моложе 60 лет, может также приводить к снижению физиологического резерва и сопротивляемости организма факторам среды [76, 77, 101]. Установлено, что почти половина населения страдает, по крайней мере, одним хроническим заболеванием. Коморбидность ассоциирована с низким качеством жизни, более частыми госпитализациями, неблагоприятными исходами для здоровья. Изучение синдрома хрупкости на современном этапе сосредоточено на выявлении особенностей его развития у коморбидных больных [163].

### *1.2.1 Хрупкость и сердечная недостаточность*

Проблема хрупкости при сердечно-сосудистой патологии детально рассматривается в многочисленных исследованиях [34, 44, 66, 111], в которых было установлено, что синдром старческой астении широко распространен среди больных сердечной недостаточностью (СН). Его распространенность увеличивается с возрастом и колеблется от 15% у лиц 65-70 лет до 74% у лиц старше 80 лет [66, 111, 131, 146, 168]. Q.E. Denfeld и соавт. не выявили связи между возрастом больного и синдромом хрупкости при СН [44]. Высокая распространенность хрупкости у более молодых пациентов с СН также подтверждается рядом авторов [35, 133]. Хрупкие больные СН имеют худший прогноз, чем здоровые люди, в плане нежелательных явлений, таких как падения, когнитивные нарушения, госпитализации и физическая инвалидность [147]. Вероятность развития хрупкости возрастает по мере утяжеления сердечно-сосудистой патологии. Было обнаружено, что хрупкость более распространена при острой декомпенсированной СН, чем при хронической, как с сохраненной, так и со

сниженной фракцией выброса [37]. Получены данные, что хрупкие пациенты имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистой патологии по сравнению со здоровыми лицами [41]. Следовательно, кардиоваскулярные заболевания и хрупкость можно рассматривать как состояния с синергетическим влиянием и, вероятно, сходными патофизиологическими механизмами развития. Хроническое воспаление, нейрогуморальный дисбаланс и склонность к гиперкоагуляции характерны для обоих данных состояний и обуславливают нарушение гомеостаза, физический дефицит и ускоренное старение организма [108, 122]. Гипоперфузия тканей в совокупности с повышенным уровнем биомаркеров воспаления (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, СРБ) способствует апоптозу миоцитов сердечной мышцы и скелетной мускулатуры, приводя к саркопении и кахексии, характерным и для хрупкости, и для СН [94, 108]. Учитывая, что хрупкость проявляется ограничением повседневной деятельности, она может маскировать ранние проявления СН. При этом отсутствие физической активности может способствовать прогрессированию кардиоваскулярной патологии [122, 134]. Цитокины оказывают негативное воздействие на сосудистую стенку, приводя к атеросклерозу с развитием сердечно-сосудистых осложнений [41, 122]. Установлено, что сочетание хрупкости с кардиоваскулярной патологией ассоциировано с двукратным увеличением риска смерти [138].

Реабилитационные мероприятия для данной категории пациентов во многом схожи с рекомендуемыми при синдроме хрупкости и включают поддержание физической активности с помощью регулярных аэробных и силовых упражнений, высокоэнергетическую диету, обогащенную белком и витамином D, снижение полипрагмазии, социальную поддержку [34].

### *1.2.2 Хрупкость и хроническая болезнь почек*

В литературе имеются многочисленные данные о тесной связи хронической болезни почек (ХБП) и синдрома хрупкости [152].

Распространенность старческой астении среди больных с ХБП 1-4 стадии варьирует от 7 до 15% и наблюдается у двух третьих пациентов, получающих программный гемодиализ [164]. Хроническая почечная недостаточность, как и хрупкость, ассоциирована с риском неблагоприятных исходов для здоровья, худшим качеством жизни, летальным исходом [136, 164]. Патофизиологические процессы в организме при почечной патологии во многом сходны с таковыми при хрупкости и наблюдаются не только у пожилых больных, но и у пациентов моложе 60 лет, что указывает на вероятность развития хрупкости при ХБП в более молодом возрасте. По данным В. Roshanravan и соавт. [15], распространенность хрупкости в группах больных ХБП моложе и старше 60 лет достоверно не отличалась и составила в среднем 14,0% [152]. В то же время, этот показатель в два раза превышает распространенность хрупкости в гериатрической популяции лиц без ХБП [28]. Прехрупкость была выявлена у 51,8% больных и не отличалась от таковой у пожилых лиц без заболевания почек [15]. Низкоуровневое хроническое воспаление и метаболические нарушения, обусловленные накоплением азотистых шлаков, электролитным дисбалансом, инсулинорезистентностью, при ХБП приводят к нарушению структуры мышечной ткани, ускоренному старению и преждевременной летальности больных [105, 112]. Установлена корреляция снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у хрупких больных с более высокой концентрацией С-РБ и фосфора сыворотки. Выявлена ассоциация развития хрупкости у больных ХБП моложе 60 лет со сниженным уровнем гемоглобина и альбумина крови, наличием сахарного диабета, тяжелой кардиоваскулярной патологии и метаболического синдрома [15]. Доказано, что ожирение может способствовать прогрессированию почечной недостаточности за счет пагубного влияния провоспалительных адипокинов на сосудистую стенку [25]. Изменение композиционного состава тела у нефрологических больных в виде саркопении и саркопенического ожирения лежит в основе физического дефицита, проявляющегося гиподинамией,

снижением силы захвата и медлительностью [14, 15]. Вероятность развития хрупкости увеличивается по мере усугубления фильтрационной способности почек и достигает частоты 31,0-81,5% у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [21, 67, 73, 75, 167]. Хрупкие больные, находящиеся на гемодиализе, имеют больший риск смерти от всех причин по сравнению с «крепкими» гемодиализными пациентами [74, 103]. Н.-J. Lee и соавт. рассматривают пожилой возраст, женский пол и сахарный диабет как основные предикторы развития хрупкости у пациентов с ТПН на гемодиализе [103]. Есть данные, что эти же факторы повышают риск летального исхода у данной категории пациентов [105, 136]. Высокий риск развития хрупкости у больных ТПН обусловлен также белково-энергетическим дефицитом ввиду потери аминокислот и белка во время гемодиализа [75].

Основными направлениями реабилитации для больных ХБП с синдромом хрупкости является применение физических упражнений с отягощением и низкобелковой диеты, сочетание которых способствует минимизации физического дефицита, улучшению силы и качества мышц, и снижению воспалительных биомаркеров без ущерба для почечной функции [135].

### *1.2.3 Хрупкость и хроническая обструктивная болезнь легких*

При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) выявлена широкая распространенность синдрома хрупкости, который, в зависимости от диагностического подхода и особенностей изучаемой когорты, поражает от 6 до 82% больных [45, 69, 126, 154]. По данным литературы, хрупкость увеличивает риск летальности у больных ХОБЛ на 80% [12] и может рассматриваться в качестве предиктора повторных госпитализаций [82]. ХОБЛ и синдром хрупкости имеют общие факторы риска, включающие хроническое воспаление, более старший возраст, курение, эндокринную

дисрегуляцию [137]. Пациенты с ХОБЛ часто отмечают клинические проявления, сходные с наблюдаемыми при старческой астении: гиподинамию, мышечную слабость, потерю веса, усталость [83]. В ряде исследований установлена тесная связь синдрома хрупкости с тяжестью ХОБЛ, которая определяется степенью бронхиальной обструкции по GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2011) [45, 128, 137]. У хрупких больных ХОБЛ выявляется более низкий показатель  $ОФВ_1$ , однако существенные различия  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  у хрупких и «крепких» пациентов отсутствуют [71, 128]. Симптомы дыхательной недостаточности при ХОБЛ обуславливают снижение физической активности больных, способствуя потере мышечной и костной массы, физическому дефициту [126]. В нескольких работах описана связь хрупкости при ХОБЛ с неконтролируемым основным заболеванием, возрастом, числом сопутствующих нозологий [45, 80, 137]. Оценка состояния здоровья с помощью шкал CAT (Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test) и mMRC (Modified Medical Research Council) является более значимым предиктором хрупкости по сравнению с количеством обострений [45]. Р. Limprawattana и соавт. установили, что утомляемость у больных ХОБЛ является основным компонентом фенотипа хрупкости, а старческая астения связана с наличием онкопатологии, повторными госпитализациями за последний год, саркопенией и большей окружностью талии [83].

Как сообщают М. Maddocks и соавт., хрупкие больные ХОБЛ в два раза реже завершают легочную реабилитацию по сравнению с «крепкими» пациентами [126]. В то же время доказано, реабилитационные мероприятия у больных ХОБЛ могут способствовать минимизации проявлений синдрома хрупкости и включают стратегии, общие с методами лечения хрупкости: физические упражнения, нутритивную поддержку, контроль сопутствующей патологии и снижение полипрагмазии [76].

#### *1.2.4 Хрупкость и онкологические заболевания*

Синдром хрупкости широко распространен среди онкологических больных и поражает 42% (от 6 до 86%), прехрупкость – 11-78% [10, 20, 38, 60, 118]. Развитию хрупкости у данной категории больных способствуют как основное заболевание, компрометирующее иммунную систему, так и агрессивные методы лечения (химиотерапия, оперативные вмешательства), обладающие серьезными побочными влияниями, вызывающие стресс и срыв гомеостаза [153]. В ряде исследований обнаружена связь хрупкости и риска смерти от всех причин через 5, 7 и 10 лет наблюдения [60, 118]. Вероятность летального исхода в течение 30 дней после операции выше у хрупких, чем у «крепких» онкологических пациентов [10]. По данным литературы, хрупкие онкологические больные в течение месяца после оперативного лечения имеют повышенный риск серьезных осложнений [20] и высокую вероятность повторной операции [38]. Онкологические больные с синдромом хрупкости имеют худший прогноз в плане переносимости лечения [118] и повышенный риск повторной госпитализации [38].

#### *1.2.5 Хрупкость и сахарный диабет*

Сахарный диабет (СД) связан с повышенным риском синдрома хрупкости [68, 92, 99], распространенность которой среди больных этой категории составляет 5-48% [124]. Сообщается, что пациенты с СД имеют худший прогноз в плане развития различных ассоциированных с возрастом состояний, а наличие хрупкости у них является независимым фактором риска смерти [34]. Развитию хрупкости у больных СД способствует повреждение мышечной ткани, сосудов и нервов на фоне инсулинорезистентности, воспаления, гормонального дисбаланса, нарушения нутритивного статуса и дефицита витамина D [31, 87, 120]. I. Yanagita и соавт. показали, что пожилой возраст, гипоальбуминемия, уровень холестерина, систолическое



артериальное давление, гликированный гемоглобин (HbA1c) и масса тела являются значимыми факторами прогрессирования хрупкости при СД [107]. В нескольких исследованиях получены данные, что высокий уровень гликемии тесно связан с риском хрупкости [92, 99], а повышение HbA1c соотносится с нарушением структуры мышечной ткани и физическим дефицитом [42, 72, 92]. В то же время, есть данные о развитии хрупкости у пожилых больных СД на фоне низких показателей HbA1c [107].

Основными методами реабилитации хрупких больных СД являются физические упражнения с отягощением в сочетании со сбалансированной по калорийности и содержанию белка диеты [34].

### *1.2.6 Хрупкость и остеоартрит*

В ряде исследований была продемонстрирована широкая распространенность хрупкости у больных остеоартритом (ОА) с показателями 24-60% [23, 70, 102, 119, 121]. ОА ассоциирован с более высокой частотой хрупкости [102], при этом наличие старческой астении является предиктором смерти при ОА [117]. M.V. Castell и соавт. обнаружили, что риск хрупкости в 1,5-3 раза выше у пациентов с ОА любых суставов, при этом больные коксартрозом наиболее подвержены развитию хрупкости [119]. D. Misra и соавт. в своей научной работе [102] указывают на худший прогноз в плане формирования старческой астении у больных с гонартритом. Частое сосуществование хрупкости и ОА обусловлено, как правило, пожилым возрастом пациентов, а также их низкой физической активностью ввиду постоянного болевого синдрома, что способствует потере мышечной ткани и падениям [70]. Хроническая боль в суставах, особенно двусторонняя, сама по себе является фактором риска синдрома хрупкости и прехрупкости и во многом связана с развитием когнитивных нарушений [23, 36, 70, 121]. Другим возможным путем развития хрупкости при ОА является хроническое низкоуровневое воспаление: у больных ОА обнаруживается

повышенный уровень ИЛ-6, С-РБ, оказывающих разрушающее действие на костно-мышечную систему [96, 117]. В то же время, сама хрупкость может быть фактором риска развития ОА, так как ввиду слабости мышц у больных часто наблюдается нестабильность суставов с развитием биомеханических нарушений и травматические повреждения на фоне падений [114]. Выявлена ассоциация ОА с быстрым прогрессированием хрупкости в случае ее изначального наличия у больного [70].

### **1.3 Синдром хрупкости при ревматоидном артрите**

#### *1.3.1 Ревматоидный артрит как фактор риска развития хрупкости*

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 [6]. Распространенность данного заболевания среди взрослого населения колеблется от 0,5% до 2%. Пик заболеваемости РА приходится на возраст 40-55 лет, причем женщины в 3 раза чаще болеют, чем мужчины. Несмотря на увеличившийся в последние годы терапевтический арсенал по лечению РА, многие пациенты продолжают отмечать низкое качество жизни, связанное со здоровьем, и раннюю потерю трудоспособности [115]. В основе существенного сокращения продолжительности жизни при РА лежит системный воспалительный процесс, увеличивающий кардиоваскулярный риск, склонность к инфекциям, онкологическим заболеваниям [6, 110].

Проблема хрупкости при РА довольно скудно освещается в литературе. Имеются данные, что синдром хрупкости является потенциальной причиной физического дефицита у больных РА [72, 123]. Предикторы хрупкости, а также особенности ее течения при РА, до конца не изучены. В ряде

исследований установлена взаимосвязь хрупкости при РА с высокой активностью заболевания, интенсивным болевым синдромом, более старшим возрастом, длительным «стажем» РА, наличием сопутствующих заболеваний, а также с безработицей и одиночеством [40, 81, 129].

Есть основания полагать, что РА предрасполагает к развитию хрупкости, при этом распространенность данного синдрома может быть сопоставима или даже превышать таковую у пациентов с другими хроническими заболеваниями или у пожилых лиц, не страдающих РА. Как сообщают L.A. Varile-Fabris и соавт., синдром хрупкости при РА встречается у 23,4% больных [84], по данным S. Haider и соавт. – у 15,0% [81], по данным M. Tada и соавт. – у 18,9% [40]. Прехрупкость значительно чаще встречается при РА, чем в гериатрической популяции (40-55%) и может поражать до 69% больных. При РА синдром хрупкости может выявляться и в более молодом возрасте. По данным J.S. Andrews и соавт., распространенность старческой астении у больных РА моложе 60 лет составляет 13% [72], что существенно выше по сравнению со средней ее распространенностью в популяции пожилых лиц без РА – 4–11% [28]. Сходные результаты получены F. Salaffi и соавт. [129]: распространенность хрупкости при РА у лиц в возрасте 60 лет составила 16,6%, а частота прехрупкости (32,4%) была сопоставима с таковой в гериатрических когортах лиц, не страдающих РА.

Для РА характерен дисбаланс между выработкой провоспалительных и противовоспалительных биомаркеров с преобладанием первых над вторыми [6, 110]. При РА в синовиальной мембране и синовиальной жидкости накапливаются активированные В- и Т-лимфоциты, тучные клетки, макрофаги, продуцирующие биомаркеры тканевого повреждения, среди которых основными являются ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 [110]. Провоспалительные цитокины стимулируют остеокластогенез и подавляют дифференцировку остеобластов, потенцируют резорбцию костной ткани с развитием околосуставного остеопороза и суставной деструкции, мышечную атрофию [115]. Уровень ИЛ-6 при РА коррелирует с активностью заболевания и

степенью эрозивного поражения суставов [145]. Для РА характерен дефицит витамина D, при этом активность заболевания обратно взаимосвязана с уровнем этого гормоноподобного вещества [104]. Метаболизм витамина D при РА может зависеть от особенностей терапии основного заболевания. Так, ГК обладают антагонистическим влиянием на обмен витамина D, поэтому терапия стероидами способна усугубить деградацию миоцитов и потенцировать запуск остеокластогенеза с развитием остеопении и остеопороза [114]. При этом РА сам по себе является независимым фактором риска развития остеопороза [3].

Дефицит физических возможностей существенно снижает качество жизни больных РА [72]. Установлено, что хрупкость может быть ключевым фактором, определяющим физический дефицит при РА как у пожилых пациентов, так и у более молодых [72, 115, 129]. РА, особенно высокой активности, предрасполагает к компонентам фенотипической модели L.P. Fried [28], а именно к снижению мышечной силы и функции, усталости, гиподинамии. По данным J.S. Andrews и соавт., низкая сила сжатия кисти при РА обусловлена как болевым синдромом на фоне вовлечения в патологических процесс суставов кистей, так и мышечным дефицитом [72]. Хронический уровень воспаления связан с повышенным расходом энергии покоя и индуцирует гиперметаболические и катаболические процессы в мышечной ткани, приводя при РА к снижению тощей массы, в особенности верхних конечностей и тела [5, 95]. РА ассоциирован с риском развития саркопении [32]. По данным литературы, общая распространенность саркопении при РА составляет 10-45%, что значительно выше, чем в общей популяцией [13]. Выявлена ассоциация острофазовых показателей воспаления (С-РБ, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), ревматоидного фактора (РФ)) с тяжестью саркопении при РА [141]. М. Cesari и соавт. показали, потеря мышечной ткани у больных РА может сопровождаться увеличением жировой массы с развитием саркопенического ожирения, тесно связанного с физическим дефицитом и худшим прогнозом для жизни [143].

Исследователями было обнаружено, что С-РБ и ИЛ-6 коррелируют с общей жировой массой и отрицательно связаны с мышечной массой. По данным L.A. Schaap и соавт., концентрация ФНО- $\alpha$  ассоциирована со снижением мышечной массы и силы [95]. Наиболее тяжелым вариантом саркопении, характерным для больных РА, является остеосаркопеническое ожирение, характеризующееся одновременным снижением мышечной массы и минеральной плотности костной ткани при избыточном содержании жира в организме, что сопряжено с нарушением физических возможностей и повышенным риском переломов и падений [5, 141]. Особое внимание в литературе уделяется ревматоидной кахексии. Известно, что данное состояние проявляется выраженным снижением веса за счет потери как мышечной, так и жировой массы [33, 141], и связано с высоким уровнем С-РБ, степенью активности РА и физической инвалидностью [129].

Патологическая утомляемость – важный показатель фенотипической модели хрупкости – широко распространена при РА и регистрируется у 40-80% больных [165]. В результате функциональных ограничений и структурных аномалий опорно-двигательного аппарата у больных РА повышаются энергетические затраты на реализацию привычной жизнедеятельности [150]. Эти данные позволяют рассматривать усталость как значимый фактор связи хрупкости с физическим дефицитом при РА [81]. Как показали J.S. Andrews и соавт., низкий функциональный статус больных РА может быть ассоциирован с наличием патологической усталости [150]. Патологическая усталость при РА, вероятно, обусловлена комплексным воздействием факторов: клинических проявлений основного заболевания, психологических и социальных особенностей [63]. Утомляемость может быть следствием хронического воспаления или результатом других клинических проявлений РА, например, болевого синдрома [46]. Роль активности РА в формировании утомляемости остается спорной. По мнению некоторых авторов, причиной утомляемости является постоянное чувство боли [46], так как симптомы усталости могут сохраняться, несмотря на

проводимое противовоспалительное лечение. Р. Katz и соавт. выявили ассоциацию патологической усталости при РА с нарушениями сна, депрессией, мышечной слабостью, гиподинамией, сердечно-сосудистой патологией и ожирением [155]. О ключевой роли нарушения сна и депрессии в развитии утомляемости сообщается и в других исследованиях [13, 63, 165]. В результате увеличения интрацеребральной активности ФНО- $\alpha$  происходит поражение нейронов и клеток микроглии, а также склерозирование церебральных сосудов на фоне нарушенного обмена веществ, что сопровождается бессонницей, когнитивными и вестибулярными нарушениями, недержанием мочи, пониженным настроением [32]. Управление болью, когнитивно-поведенческая терапия, контроль композиционного состава тела может быть ключевыми вмешательствами по уменьшению усталости [155].

### *1.3.2 Диагностика хрупкости при РА*

В ряде маститых зарубежных работ, посвященных проблеме хрупкости при РА, в качестве инструмента диагностики данного синдрома была использована фенотипическая модель L.P. Fried (L.A. Barile-Fabris [84], J.S. Andrews [72, 150]) или ее модификация – SHARE-Frailty Instrument (S. Nieder [81], F. Salaffi [129]).

В 2020 году F. Salaffi и соавт. разработали и частично апробировали метод выявления хрупкости в популяции больных РА, названный «Комплексная ревматологическая оценка хрупкости» (The Comprehensive Rheumatologic Assessment of Frailty, CRAF) [47]. Данный подход имеет числовое выражение в диапазоне от 0 до 1,0 и основан на принципе кумулятивного дефицита. Переменные, включенные в CRAF, затрагивают десять основных аспектов жизни, влияющих на формирование хрупкости у больных РА: статус питания, слабость, падения, сопутствующие заболевания, полипрагмазия, социальная активность, боль, утомляемость, физическая

активность и депрессия. В зависимости от выраженности показателей, переменные имеют числовую кодировку, соответствующую нескольким уровням тяжести. Для оценки состояние питания, полипрагмазии и социальной активности имеется три уровня (0, 0,5, 1,0), для оценки коморбидности, боли, усталости, физической функции и депрессии - пять (0, 0,25, 0,5, 0,75 и 1,0) или шесть (0, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 и 1,0) уровней тяжести. При описании статуса питания нормальный и избыточный вес кодировали 0, ожирение – 0,5, недостаточный вес – 1,0. Полифармация, включавшая прием пять и более лекарств, оценивалась как 1,0, в случае приема 3-4 лекарств - 0,5. Для определения выраженности сопутствующей патологии использовался индекс коморбидности ревматических заболеваний.

### *1.3.3 Основные стратегии реабилитации больных РА с синдромом хрупкости*

Главной задачей реабилитации больных РА с синдромом хрупкости является минимизация физического дефицита и восстановление двигательной функции суставов. Однако, исследования по реабилитации, оценивающие динамику синдрома хрупкости при РА, в литературе не найдены.

Основные восстановительные стратегии для данной категории больных во многом могут совпадать с рекомендуемыми при синдроме хрупкости [76], однако ввиду особенностей основного заболевания, поражающего преимущественно опорно-двигательный аппарат, в частности – суставы и мышцы верхних конечностей и кистей, возникает ряд сложностей при разработке эффективных и безопасных программ реабилитации. Можно предположить, что среди прогностических факторов, определяющих хрупкость при РА и поддающихся наилучшему восстановлению, мышечная сила является наиболее значимым. Следовательно, мероприятия по

укреплению костно-мышечной системы является приоритетными для больных РА.

1. Физические упражнения. Американским колледжем спортивной медицины для больных РА с синдромом хрупкости было рекомендовано сочетание физических упражнений на выносливость, силу и гибкость, при этом тренировки с отягощением и на равновесие должны превалировать над аэробными нагрузками [11]. Кроме общего положительного воздействия физической культуры на состояние сердечно-сосудистой, эндокринной и иммунной систем, силовые тренировки имеют специфические преимущества для пациентов с РА, уменьшая у них выраженность ревматоидной кахексии [22]. В нескольких зарубежных исследованиях было показано, что силовые упражнения высокой интенсивности способствуют увеличению мышечной массы тела и уменьшению жира у больных РА, улучшая локомоторную функцию [53, 55, 98, 160]. Тренировки с отягощением положительно влияют на координацию и баланс, играют важную роль в улучшении минеральной плотности костной ткани у больных РА, способствуют нормальному функционированию сухожилий, связок и суставов в целом [53]. Следовательно, регулярная физическая активность способна улучшить функциональный статус пациентов и облегчить реализацию привычной жизнедеятельности. Ряд авторов указывает на эффективность физических упражнения в уменьшении проявлений патологической усталости и нормализации сна [46, 155, 165].

В Российской Федерации работы, изучающие эффективность реабилитационных программ при РА, весьма малочисленны. Е.В. Орлова и соавт. в своем исследовании по реабилитации больных ранним РА (2013) применяли криотерапию, ЛФК (упражнения на плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные суставы, в том числе со снарядами, а также гимнастику для стоп), эрготерапию и ортезирование [7]. Через 6 месяцев занятий авторами была отмечена выраженная положительная динамика в виде снижения лабораторных показателей активности РА, числа



болезненных суставов, болевого синдрома, улучшение функционального статуса и качества жизни, а также отмечено увеличение силы сжатия кисти и мощности коленных и голеностопных суставов. А.С. Носкова и соавт. изучали влияние на активность РА интенсивных физических и интервальных гипоксических тренировок, добавленных к традиционной ЛФК [8]. Программа интенсивной ЛФК включала несколько видов гимнастики с аутогенной тренировкой, дозированную ходьбу, занятия на велотренажере и бег. Нормобарическая гипоксическая терапия проводилась с использованием гипоксинатора. В ходе исследования было доказано преимущество интенсивных физических тренировок перед стандартной ЛФК в виде более выраженного противовоспалительного воздействия, улучшения функциональных показателей. Клиническое значение интервальных гипоксических тренировок проявилось преимущественно обезболивающим действием [8].

Проблема функционального дефицита кистей и верхних конечностей наиболее остро стоит перед больными РА. В зарубежной литературе имеются данные ряда исследований, посвященных разработке программы ЛФК, направленной непосредственно на улучшение функции ревматоидной кисти [16, 39, 51, 54, 61, 140, 149]. По результатам сравнительного анализа домашних программ упражнений для верхних конечностей при РА [86], комплекс ЛФК из «Исследования по укреплению и растяжению кисти при ревматоидном артрите (SARAH, 2012)» [49] представляется одним из наиболее эффективных, безопасных и воспроизводимых на сегодняшний день. Как отмечено S.E. Lamb и соавт., в течение четырех месяцев на фоне выполнения упражнений было достигнуто существенное уменьшение болевого синдрома и снижение активности РА, а через 12 месяцев – объективное улучшение функции кистей [61]. Данная программа способствовала увеличению силы захвата доминирующей руки, расширению диапазона движений (разгибание пальцев) как в среднесрочном, так и

долгосрочном периодах наблюдения, при этом нежелательных явлений зафиксировано не было.

2. Коррекция нутритивного статуса. На сегодняшний день прямой связи между диетой и клиническими проявлениями РА не выявлено [169]. Однако, учитывая, что, по субъективной оценке четверти пациентов, употребляемая пища оказывает влияние на симптомы РА [48], рекомендуется соблюдение национальных рекомендаций по питанию [58].

В своем литературном обзоре С. Gioia и соавт. указывают на предпочтительность средиземноморской диеты для больных РА [50]. Согласно Е. Philiprou и соавт., потребление красного мяса должно быть ограниченным (1-2 раза в месяц), а оливковое масло первого отжима рекомендуется употреблять регулярно, наряду с жирной рыбой и домашней птицей (1-2 раза в неделю), а также цельнозерновыми культурами, бобовыми, фруктами и овощами [125]. Рекомендуется, по возможности, снизить употребление сахаросодержащих напитков, соли, алкоголя и кофе, особенно у пациентов, получающих ГК. Добавки витамина D важны при РА для поддержания структуры костей благодаря его противовоспалительным свойствам и потенциальному благотворному влиянию на активность заболевания [169].

3. Контроль активности заболевания. Для больных РА наиболее актуальным является прием препаратов, модифицирующих заболевание, с целью снижения активности воспалительного процесса и замедления прогрессирования структурно-функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата [6]. Более агрессивная терапия может быть необходима на ранней стадии РА для контроля уровня провоспалительных маркеров. У ослабленных хрупких больных с выраженным функциональным дефицитом более консервативное лечение оказывается предпочтительнее ввиду повышенного риска нежелательных лекарственных воздействий.

ГК играют важную роль в управлении РА. Известно, что продолжительность стероидной терапии и кумулятивная доза имеют

решающее значение в развитии побочных эффектов. Так, С. Ниа и соавт. подчеркивают, монотерапия ГК в лечении больных РА должна применяться с осторожностью ввиду доказанной токсичности ГК, особенно при использовании их в умеренных и высоких дозах в течение длительного времени [91]. Кроме того, прием даже низких доз ГК способен привести к неблагоприятным явлениям. Следовательно, ГК необходимо использовать в минимально возможной дозе и в течение как можно более короткого времени для купирования обострений заболевания. По данным European League Against Rheumatism (EULAR), при длительной ( $\geq 6$  месяцев) терапии ГК, необходимой для контроля активности РА, доза  $\leq 5$  мг в день считается приемлемой с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, диабета, остеопороза и инфекций. В то же время, необходимо учитывать индивидуальный риск причинения вреда здоровью использованием ГК, принимая во внимание особенности каждого пациента [43].

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика наблюдаемых больных

За период с 2018 по 2021 гг. обследован 101 пациент (86 женщин и 15 мужчин) с достоверным диагнозом РА (в соответствии с критериями ACR (American College of Rheumatology) /EULAR, 2010 г.), в возрасте от 45 до 81 года (средний возраст 60 [52; 66] лет), проходивший стационарное лечение в ревматологической палате терапевтического отделения ОБУЗ «Городская клиническая больница №4» г. Иваново и ревматологическом отделении ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница». Из них 50 человек были моложе 60 лет. Длительность заболевания составила от 0,5 до 40 лет (в среднем, 8 [3; 15] лет), 15 пациентов имели ранний РА (длительность <1 года). Клиническая характеристика пациентов с РА представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА

| Показатели                             |                                 | Значение     |        |
|--|---------------------------------|--------------|--------|
|  |                                 | Абс. (n=101) | Отн.,% |
| Серопозитивный РА                      |                                 | 83           | 82,2   |
| АЦЦП-позитивный РА                     |                                 | 55           | 54,5   |
| Системные проявления                   |                                 | 19           | 18,8   |
| Степень активности РА по индексу DAS28 | низкая ( $\leq 3,2$ )           | 15           | 14,9   |
|  | средняя ( $>3,2$ и $\leq 5,1$ ) | 49           | 48,5   |
|  | высокая ( $>5,1$ )              | 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  | 38 | 37,6 |
|                      | III | 61 | 60,4 |
|                      | IV  | 1  | 0,9  |

У большинства больных был серопозитивный по ревматоидному фактору (82,2%) АЦЦП-позитивный (54,5%) полиартрит умеренной активности (DAS28 по СОЭ 4,6 [3,7; 5,5]). Внеуставные (системные) проявления РА в виде ревматоидных узелков выявлены у 19 больных. У 83,2% пациентов отмечен эрозивный РА. По классификации Штейнброекера (в модификации) доминировала II рентгенологическая стадия (40,6%) РА. Гипоэнергетические переломы в анамнезе были отмечены у 24 больных. 30 пациентов (29,7%) имели отягощенную наследственность по РА.

Что касается функциональных возможностей, то большинство обследованных (60,4%) не имели ограничений при выполнении бытовых действий (III функциональный класс (ФК)), 38 больных были ограничены при выполнении профессиональных обязанностей (II ФК), у 1 пациента была полностью сохранена функциональная способность (I ФК) и 1 пациент утратил способность к самообслуживанию и нуждался в посторонней помощи (IV ФК).

Работающих пациентов было 39 (38,6%) человек. Инвалидность имели 36 человек. Большинство обследованных (66 человек) к началу исследования имели денежный доход ниже среднего (среднемесячная начисленная заработная плата  $\leq 20\ 000$  руб./мес.), средний доход был у 21 пациента (20 000-40 000 руб./мес.), у остальных отмечен доход выше среднего ( $> 40\ 000$  руб./мес.) (по данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Ивановской области, 2019). Среди пациентов 46 (45,5%) человек было незамужних/холостых/разведенных.

Все пациенты получали базисную противовоспалительную терапию. Наиболее часто в качестве базисной терапии пациенты получали метотрексат (72,3%), медиана дозы которого составила 15 [10; 20] мг в неделю, и лефлуномид (18,8%) дозе 20 мг в сутки. Часть пациентов получали генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ) в сочетании с метотрексатом (15 человек) или лефлуномидом (4 человека): к моменту исследования 7 пациентам был назначен тоцилизумаб, 6 – абатацепт, 4 – ритуксимаб, 1 – цертолизумаба пэгол, 1 – адалимумаб. Остальные больные принимали: гидроксихлорохина сульфат – 6 пациентов (5,9%) в дозе 200 мг в сутки, сульфасалазин – 3 пациента в дозе 2 гр в сутки.

У большинства больных (79,2%) в анамнезе отмечен прием глюкокортикоидов в дозе 5 мг и более продолжительностью более трех месяцев. К началу исследования 68 пациентов принимали ГК в дозе 4 [2; 6] мг в сутки. Внутрисуставные инъекции с введением ГК (дипроспан, кинолог) ранее выполнялись 14 пациентам (13,9%). Суммарная доза принятых ГК составила 1475 [300; 10000] мг.

Регулярный прием (более 2 раз в неделю) селективных (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб) или неселективных (диклофенак, кеторолак) нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) наблюдался у 62 пациентов (61,4%). Остальные больные получали НПВП по требованию. Также использовалась местная терапия с применением обезболивающих мазей и гелей, аппликаций с диметилсульфоксидом (димексидом). Все пациенты во время нахождения в стационаре проходили физиолечение: УВЧ, магнитотерапию на область пораженных суставов.

В структуре сопутствующих нозологий у обследованных пациентов преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит – у 51 пациента (50,5%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии – у 18 (17,8%), хронический панкреатит вне обострения – у 6 (5,9%), заболевания печени – у 21 (20,8%). Артериальной гипертонией (АГ) страдали 67 (66,3%) больных РА: 1 степень АГ выявлена у

41 пациента, 2 степень – также у 13, 3 степень – у 3 больных. Антигипертензивную терапию на постоянной основе получали 63 пациента (62,4%). Среди сердечно-сосудистых осложнений хроническую сердечную недостаточность (ХСН) имели 18 (17,8%) пациентов, ишемическую болезнь сердца (ИБС) – 11 (10,9%), острый инфаркт миокарда в анамнезе – 6 (5,9%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе – 5 (5,0%). Среди заболеваний бронхолегочной системы встречались хронический бронхит – у 5 больных (5,0%), бронхиальная астма – у 2 (2,0%), ХОБЛ – 1 (0,9%), бронхоэктазы – у 1 (0,9%). Железодефицитная анемия легкой степени тяжести была выявлена у 27 (26,7%) больных. ХБП 1-3а стадии отмечена у 21 (20,8%) пациента. СД 2 типа был у 13 (12,9%) больных, из них 3 человека получали инсулинотерапию, остальные – пероральные сахароснижающие препараты. Онкологическое заболевание в анамнезе имелось у 6 (5,9%) больных. Заболевания щитовидной железы наблюдались у 18 больных (17,8%): у 11 пациентов – эутиреоидный узловой зоб, у остальных – аутоиммунный тиреоидит. Курящих пациентов было 16 (15,8%), систематически употребляющих алкоголь – 2 человека.

## **2.2. Дизайн исследования**

Исследование выполнено на кафедре терапии и эндокринологии института последипломного образования ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ С.Е. Мясоедова), продолжалось три года и являлось когортным открытым нерандомизированным проспективным.

Проведение диссертационной работы было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России (протокол № 5 от 05.12.2018г.)

В исследование были включены пациенты с достоверным диагнозом РА в возрасте 45 лет и старше, проходившие лечение на ревматологических койках терапевтического отделения ОБУЗ «Городская клиническая больница №4» г. Иваново и в ревматологическом отделении ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница». Основным условием включения пациентов в исследование считалось их личное согласие.

Критерии исключения из исследования:

- текущие острые инфекционные заболевания, острые неотложные состояния и обострение хронических сердечно-сосудистых, бронхолегочных, желудочно-кишечных, неврологических заболеваний;
- потребность в лучевой, химиотерапии по поводу онкологического заболевания, прием психотропных и наркотических препаратов;
- оперативное лечение в анамнезе за последние полгода;
- беременность на момент исследования.

Во время нахождения в стационаре больные наблюдались ревматологом и терапевтом, проводилась коррекция базисной противовоспалительной терапии, дозы ГК и НПВП.

На старте исследования пациентам были предложены для заполнения опросники, касающиеся различных аспектов жизнедеятельности, проведен ряд тестов для оценки физических возможностей.

41 пациенту была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с определением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в области позвоночника и бедра с использованием спектральной визуализации. Остеоденситометрия также была использована для измерения композиционного состава тела.

20 женщин на стационарном этапе занимались ЛФК ежедневно по 30 мин. в течение 2 недель под руководством терапевта. Занятия включали когнитивно-поведенческий тренинг (мотивационная беседа, формирование правильного двигательного стереотипа) и обучение больных физическим упражнениям. В основу ЛФК был положен комплекс упражнений для кистей



и верхних конечностей, взятый из «Исследования по укреплению и растяжению кисти при ревматоидном артрите» (SARAH, 2012) [49] и дополненный нами использованием ряда тренажеров: кистевых и пальцевых эспандеров для сгибателей и разгибателей кисти, эластичной фитнес-ленты для запястных суставов. Программа ЛФК включала упражнения для мелких суставов кистей, лучезапястных, локтевых и плечевых суставов: 4 упражнения с тренажерами на сопротивление и 7 упражнений на подвижность (сгибание-разгибание, отведение-приведение, скользящие и вращательные движения). Каждое силовое упражнение в течение одного подхода повторялось 10 раз, на подвижность – 5 раз. Для регулирования интенсивности нагрузки при выполнении упражнений на сопротивление использовалась десятибалльная шкала Борга [26]. Исходная интенсивность упражнений соответствовала 3-4 баллам по шкале (умеренный уровень) и в последующем постепенно увеличивалась максимально до 10 баллов (сверхсложный уровень). После выписки из стационара больные соблюдали предписанное медикаментозное лечение. Занятия ЛФК пациентки продолжали самостоятельно в домашних условиях по 15 мин. в день в течение 3 месяцев. Для лучшей приверженности пациентки ежедневно заполняли дневник самоотчета о выполнении комплекса ЛФК. Контроль за участниками осуществлялся каждые 2 недели посредством телефонных опросов, при этом была отмечена высокая приверженность больных к выполнению предписаний. Исходно, через 1 и 3 месяца занятий ЛФК на очном приеме проводилась оценка силы сжатия правой и левой кистей методом динамометрии (килограмм-сила, кгс) с помощью динамометра ДК-25, выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм), функционального статуса по опроснику HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) [27].

### 2.3. Клинические методы исследования

Клинические методы обследования пациентов включали: сбор жалоб (интенсивность и локализация болевого синдрома, наличие и продолжительность утренней скованности, физические ограничения), сбор анамнеза (возраст дебюта РА, особенности течения заболевания, применяемая лекарственная терапия), физикальный осмотр (осанка, наличие деформаций в конечностях и суставах, позвоночнике, болезненность и припухание суставов, ограничение объема активных и пассивных движений, визуальная оценка состояния мышечной и жировой ткани, наличие внесуставных проявлений РА).

В ходе обследования пациентов оценивали следующие показатели:

1. Активность РА, оценивали с помощью индекса Disease Activity Score<sub>28</sub> (DAS<sub>28</sub>) [6]. Для его расчета проводили:
  - а) оценку суставного статуса с учетом числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов,
  - в) исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ);
  - г) общую оценку состояния здоровья пациентом и врачом по ВАШ (в мм).

Интерпретация:

- Низкая активность РА (A1):  $DAS_{28} \leq 3,2$ ;
- Средняя активность РА (A2):  $3,2 < DAS_{28} < 5,1$ ;
- Высокая активности РА (A3):  $DAS_{28} > 5,1$ .

2. Выраженность болевого синдрома с использованием Визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ), которая представляет собой непрерывную шкалу в виде горизонтальной или вертикальной линии длиной 10 см (100 мм) и расположенными на ней двумя крайними точками: «отсутствие боли» (отметка 0) и «сильнейшая боль, какую можно только представить» (отметка 100). Пациент отмечает цифру, которая, по его мнению, наиболее соответствует силе испытываемой им боли. При анализе выраженности болевого синдрома была принята следующая градация степеней тяжести

боли: слабая боль — 10-40 мм, умеренная боль — 50-60 мм, сильная боль — 70-100 мм.

### 3. Функциональный класс. Критерии оценки:

I – сохранена способность к самообслуживанию, непрофессиональной и профессиональной деятельности;

II – сохранена способность к самообслуживанию, профессиональная деятельность, ограничена непрофессиональная деятельность;

III – сохранена способность к самообслуживанию, ограничены возможности непрофессиональной и профессиональной деятельности;

IV — ограничены способности к самообслуживанию, непрофессиональной и профессиональной деятельности.

### 4. Индекс массы тела (ИМТ).

Формула для расчета:  $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}$ .

В соответствии с рекомендациями ВОЗ разработана следующая интерпретация показателей ИМТ:

- $< 16 \text{ кг/м}^2$  – выраженный дефицит массы тела;
- $16\text{--}18,5 \text{ кг/м}^2$  – недостаточная (дефицит) масса тела;
- $18,5\text{--}24,99 \text{ кг/м}^2$  – норма;
- $25\text{--}30$  – избыточная масса тела;
- $30\text{--}35$  – ожирение I степени;
- $35\text{--}40$  – ожирение II степени;
- более 40 – ожирение III степени.

5. Десятилетний абсолютный риск фатальных ССО оценивали по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) в модификации EULAR [57]: полученный результат умножали на 1,5.

Интерпретация показателей SCORE:

- $< 1\%$  - низкий риск;
- $1\text{--}4,9\%$  - умеренный риск;
- $5\text{--}9,9\%$  - высокий риск;
- $\geq 10\%$  - очень высокий риск.

## 2.4 Лабораторно-инструментальные методы исследования

Лабораторные исследования выполнялись на базе клинической и биохимической лабораторий ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Иваново и ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница» и включали:

- 1) анализ крови общий клинический (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, развернутая лейкоцитарная формула, лимфоциты, моноциты, СОЭ);
- 2) анализ мочи общий клинический;
- 3) анализ биохимических показателей крови с определением липидного профиля (общий холестерин, липопротеиды высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицериды), уровня глюкозы, креатинина с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), кальция, щелочной фосфатазы.
- 4) Иммунологический анализ крови заключался в определении уровня С-РБ, РФ, АЦЦП.

Для получения достоверных результатов забор крови выполнялся натощак в утренние часы.

Инструментальное обследование включало следующие методы:

- 1) Рентгенологическое исследование кистей рук и стоп проводилось однократно в рентгенологическом отделении. Рентгенологическая (Rg) стадия РА определялась по классификации Штейнброекера.
- 2) Электрокардиография (ЭКГ) в 12-ти стандартных отведениях на аппарате фирмы “Cardioline”.
- 3) Эхокардиография с помощью эхокардиографа фирмы “S8 Exp” (Sonoscape medical corp.).
- 4) Рентгеновская двухэнергетическая абсорбциометрия (остеоденситометрия) на аппарате «Lunar Prodigy» (General Electric) на базе Клиники ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Проводилась оценка МПКТ в области поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и бедренной кости с использованием показателей:

А. Костный минеральный компонент (bone mineral content, ВМС), показывающий количество минерализованной ткани (г) при сканировании костей и обычно определяемый по длине сканирующего пути (г/см).

Б. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) (bone mineral density, BMD) в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости и проксимальном отделе бедренной кости в целом оценивалась по количеству минерализованной костной ткани на сканируемой площади (г/м<sup>2</sup>) и по T-критерию: при его значении от -0,9 SD и выше показатели МПКТ считали нормальными, от -1,0 SD до -2,4 SD – устанавливали остеопению, от -2,5 SD и ниже – остеопороз.

Исследование композиционного состава тела, выполненное с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, заключалось в оценке количества жировой и тощей (мышечной) массы, их процентного содержания в организме и в различных частях тела (верхние и нижние конечности, тело).

Индекс тощей массы (ИТМ) определялся как отношение суммарной тощей массы верхних и нижних конечностей масса тела (кг) к квадрату роста (м<sup>2</sup>). При значении ИТМ < 6 кг/м<sup>2</sup> говорили о наличии саркопении [59]. Содержание жира  $\geq 32\%$  от общей массы указывало на наличие у пациента ожирения. Данные, полученные в ходе денситометрии и исследования композиционного состава тела, позволяли определить вариант изменения композиционного состава тела – фенотипы саркопении [5].

## 2.5 Специальные методы исследования

### 2.5.1 Выявление синдрома хрупкости

Диагностика синдрома хрупкости у больных РА проводилось с использованием фенотипической модели L.P. Fried [28]. В основе данного метода лежит выявление у больного ряда клинических критериев:

- 1) Непреднамеренная потеря веса – выявляется в случае похудения на 4,5 кг и более за прошедший год без видимых причин или ИМТ  $\leq 18,5$  кг/м<sup>2</sup>.
- 2) Патологическая утомляемость (усталость): выявлялась методом анкетирования с использованием шкалы оценки усталости (Fatigue Assessment Scale, FAS) [1]. Данный опросник характеризует усталость в целом и включает 10 вопросов, направленных на оценку обычного состояния больного, из них 5 вопросов касаются психической усталости, 5 – физической. На каждый вопрос представлено 5 вариантов ответа по шкале Likert: от 1 (5) – никогда до 5 (1) – всегда. Результат оценивается по сумме баллов, набранных за каждый ответ, и может составлять 10-50 баллов. Итоговый балл прямо пропорционален степени выраженности усталости. О наличии патологической утомляемости можно говорить при сумме баллов  $\geq 22$ .
- 3) Медлительность – характеризуется избыточным временем, затрачиваемым на преодоление расстояния 4 м. Критерии медлительности для мужчин:  $\geq 7$  сек при росте  $\leq 1,73$  м и  $\geq 6$  сек при росте  $> 1,73$  м, для женщин:  $\geq 7$  сек при росте  $\leq 1,59$  м и  $\geq 6$  сек при росте  $> 1,59$  м;
- 4) Слабость кистей – характеризуется снижением показателей динамометрии кистей (таблица 2). Кистевая динамометрия – метод измерения сгибательной силы кисти. Для определения силы сжатия использовался механический кистевой динамометр ДК-25 (килограмм-сила, кгс). Диапазон измерения – от 3 до 25 кг. Для получения точных результатов определения силы сжатия кисти динамометром проводилось на вытянутой руке, отведенной в сторону

перпендикулярно туловищу. По команде пациент сжимал кистевой динамометр максимально сильно. Свободная рука при этом была расслаблена и опущена вниз. Измерения производили 2 раза поочередно для каждой руки, фиксировали лучший результат.

Таблица 2. Критерии слабости кистей по данным динамометрии.

| Мужчины                        |                               | Женщины                        |                               |
|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Показатели динамометрии кистей | ИМТ                           | Показатели динамометрии кистей | ИМТ                           |
| ≤29 кгс                        | ИМТ ≤24 кг/м <sup>2</sup>     | ≤23 кгс                        | ИМТ ≤17 кг/м <sup>2</sup>     |
| ≤30 кгс                        | ИМТ 24,1-28 кг/м <sup>2</sup> | ≤17,3 кгс                      | ИМТ 23,1-26 кг/м <sup>2</sup> |
| ≤32 кгс                        | ИМТ >28 кг/м <sup>2</sup>     | ≤18 кгс                        | ИМТ 26,1-29 кг/м <sup>2</sup> |
|                                |                               | ≤21 кгс                        | ИМТ >29 кг/м <sup>2</sup>     |

5) Низкая физическая активность (гиподинамия) – определялась с помощью Международного опросника по физической активности (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) [97]. Опросник позволяет выявить лиц с гиподинамией и оценивает физическую активности за прошедшую неделю. Пациенту предлагается ответить на 7 вопросов. Выявление гиподинамии у пациента проводят по результатам подсчета суммы баллов с учетом возрастной категории:

- 18-39 лет – < 21 балла;
- 40-65 лет – < 14 баллов;
- >65 лет – < 7 баллов.

Интерпретация результатов применения фенотипической модели:

При наличии 3-х или более перечисленных критериев больные классифицировались как «хрупкие», 1-2 критериев – «прехрупкие», при полном отсутствии критериев – «крепкие».

### *2.5.2 Определение физической производительности*

Краткая батарея тестов физического функционирования (Short Physical Performance Battery, SPPB) [19] использовалась для оценки физической производительности больных и включала определение равновесия (способность пациента устоять в позиции «стопы вместе», в «полутандемном» и «тандемном» положениях), скорости ходьбы и возможность выполнения теста подъема со стула без помощи рук пять раз. Задания направлены акцентированы на функции нижних конечностей и оцениваются в баллах по шкале от 0 (неспособность завершить тест) и 4 (наилучший результат). Максимальная сумма баллов за данный тест составляет 12 баллов

Способность сохранять баланс оценивали по возможности пациента удержаться в позиции «стопы вместе», «полутандемном» положении (пятка одной ноги находится около большого пальца другой) и «тандеме» (пятка одной ноги находится перед носком другой) в течение 10 сек. Если обследуемый мог простоять в позе «стопы вместе» 10 сек., но был не в состоянии удержать «полутандемную» стойку в течение 10 сек, то получал 1 балл; в случае, если испытуемый удерживал «полутандемную» стойку в течение 10 сек., но не мог выполнить полную «тандемную» позу более 2,99 сек. – 2 балла; 3 балла – если больной выстаивал полную «тандемную» стойку от 3 до 9,99 сек; 4 балла – если выдерживал все три позиции по 10 сек.

Определение скорости преодоления расстояния в 4 метра. Исходная позиция пациента – у стартовой линии, носки обеих стоп касались линии или незначительно заступали за нее. По команде испытуемый проходил 4 метра без остановки в обычном для него темпе. Интерпретация полученных



результатов: 1 балл –  $\leq 0,43$  м/с; 2 балла –  $0,44-0,60$  м/с; 3 балла –  $0,61-0,77$  м/с; 4 балла –  $\geq 0,78$  м/с.

Подъемы со стула. Исходная позиция – руки скрещены на плечах, стопы плотно прижаты к полу. Тест считался не выполненным, если пациент был не в состоянии выполнить однократный подъем со стула без использования рук. После успешного однократного подъема со стула пациента просили встать и сесть на стул без помощи рук пять раз подряд без остановок в максимально быстром для него темпе. Интерпретация результатов: 1 балл –  $> 16,70$  сек., 2 балла –  $16,6-13,70$  сек.; 3 балла –  $13,69-11,20$  сек.; 4 балла –  $\leq 11,19$  сек.

Итоговый баллов  $\leq 7$  по SPPB говорит о снижении мышечной функции.

### *2.5.3 Оценка качества жизни*

Для выявления особенностей здоровья больных РА применялся опросник для оценки Индекса функциональных нарушений (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) [27]. Анкета включает 20 вопросов, касающихся ежедневной активности пациента, сгруппированных в восемь подгрупп по 2-3 вопроса в каждой. К каждому вопросу предлагается 4-уровневый ответ со счетом баллов от 0 до 3, при этом балл тем выше, чем более выражено функциональное ограничение: 0 – выполнение действия без труда, 1 – с небольшим затруднением, 2 – с большим трудом, 3 – не может выполнить действие. При подсчете индекса используют максимальные баллы по подгруппам. В случае использования больным в своей повседневной деятельности специальных приспособлений или потребности в посторонней помощи при выполнении какой-либо деятельности, добавляется балл к соответствующей подгруппе. Однако дополнительный балл не добавляется, если основной балл в подгруппе равен 3. Если количество баллов в подгруппе равно нулю, а пациент использует специальные приспособления или прибегает к посторонней помощи, то к общему счету подгруппы

прибавляется 2 балла. Индекс НАQ равен среднему арифметическому сумм максимальных баллов по каждой подгруппе.

Интерпретация значений индекса НАQ:

- 0-1,0 – минимальные нарушения жизнедеятельности;
- 1,1 – 2,0 – умеренные нарушения жизнедеятельности;
- 2,1 – 3,0 – выраженные нарушения жизнедеятельности.

Анкета завершается самостоятельной оценкой пациента выраженности болевого синдрома за прошедшую неделю по ВАШ боли от 0 до 100.

#### *2.5.4 Оценка статуса питания*

Анализ нутритивного статуса больных проводили с использованием Краткой шкалы оценки питания (Mini Nutrition Assessment, MNA) [85]. Опросник состоит из скрининговой части (6 вопросов) и анкеты по углубленной оценке питания (12 вопросов). На каждый вопрос предлагается от двух до четырех вариантов ответа, оцениваемых от 0 до 3. Результат оценивается по сумме набранных баллов. Если сумма баллов за скрининговую часть составляет 12-14 баллов, говорят о наличии нормального статуса питания, дальнейший опрос можно не продолжать; при сумме баллов <12 переходят к анкете по углубленной оценке питания.

Оценка показателя питания:

- >23,5 – нормальный статус питания;
- 17-23,5 баллов – риск недостаточности питания (мальнутриции) по причине неправильной диеты (недостаточное поступление энергии и белка с пищей);
- < 17 баллов – недостаточность питания.

### 2.5.5 Оценка когнитивной сферы

Когнитивный статус пациентов анализировали с помощью Краткого исследования психического состояния (Mini-Mental State Examination, MMSE) [65]. Анкета включает 9 заданий, оценивающих ориентировку во времени и месте, восприятие, концентрацию внимания, память, речь и мышление. За правильное выполнение команд начисляется от 0 до 5 баллов. Результат получают путем суммирования баллов по каждому пункту. Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит.

Интерпретация показателей когнитивного статуса:

- $\geq 25$  баллов – норма;
- 21-24 балла – легкая деменция;
- 10-20 баллов – умеренная деменция;
- $\leq 9$  баллов – тяжелая деменция.

### 2.5.6 Оценка коморбидности по Чарлсону

Прогноз для жизни у полиморбидных больных оценивался с помощью индекса коморбидности Чарлсона (M.E. Charlson, 1987) [159]. Данный индекс представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40) наличия определенных сопутствующих заболеваний и используется для прогноза летальности. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждые десять лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста. Имеется возможность оценки 10-летней выживаемости больных, которая при отсутствии полиморбидности составляет 99%, при 1 балле – 96%, при 2 баллах — 90%; при 3 баллах – 77%, при 4 баллах — 53%, при 5 баллов — 21%, при сумме баллов  $>5$  баллов – 0%.

### 2.5.7 Определение вероятности остеопоротических переломов и риска падений

Всем пациентам проводилась оценка индивидуальной 10-летней вероятности низкотравматических переломов шейки бедра и основных остеопоротических переломов (проксимального отдела бедра, клинически манифестного перелома позвоночника, проксимального отдела плечевой кости и дистального отдела предплечья) с использованием калькулятора FRAX с учетом и без учета МПКТ в области шейки бедра по данным денситометрии на основе оценки клинических факторов риска [100]. При расчете FRAX учитывались возраст, масса тела, рост, наличие перелома проксимального отдела бедра у одного из биологических родителей в анамнезе, персональный анамнез низкоэнергетических переломов, курение, злоупотребление алкоголем, ревматоидный артрит, лечение кортикостероидами и вторичный остеопороз (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>).

Риск падений оценивался по шкале Морсе (J.M. Morse, 1989) для госпитализированных пациентов [127]. Анкета включает 6 вопросов, содержащих по 2-3 варианта ответов. Результат определяется по сумме набранных баллов.

Интерпретация результатов:

- $\leq 24$  балла – нет риска падений;
- 25-50 баллов – низкая степень риска падений;
- $\geq 51$  балл – высокая степень риска падений.

## 2.6 Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили в пакетах прикладных программ MS EXCEL и STATISTICA, версия 6.0 (StatSoft.Inc., USA, 2001) [9]. Для описания количественных данных, распределение которых отличалось от нормального, использовали медиану (Me) с интерквартильным интервалом [25-й; 75-й процентиля]. Достоверность различий распределения непрерывных переменных в двух разных группах определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Связанные выборки анализировали с использованием Z-критерия Уилкоксона. Для сравнения частот признаков применяли критерий Пирсона (хи-квадрат). Корреляционные связи оценивали с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Факторный анализ проводили методом главных компонент с вращением корреляционной матрицы по методике Varimax raw. В составе каждого фактора значимыми считали линейные нагрузки при коэффициенте корреляции  $r > 0,7$ . Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### **Глава 3. ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ХРУПКОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

#### **3.1 Частота синдрома хрупкости при РА, сравнительная характеристика хрупких и прехрупких больных**

Синдром хрупкости установлен у 41 больного (40,6%), прехрупкость – у 56 (55,4%) больных РА, к «крепким» были отнесены 4 пациента (4,0%). Хрупкие и прехрупкие больные достоверно не отличались по гендерному признаку, числу лиц с отягощенной наследственностью по РА, длительности РА и встречаемости раннего РА.

Пациенты с синдромом хрупкости по сравнению с прехрупкими (табл. 3) были старше по возрасту, чаще имели доход ниже среднего, реже работали, более чем в половине случаев были одиноки. Лица моложе 60 лет (от 45 до 59 лет) значительно реже встречались среди хрупких больных по сравнению с прехрупкими (14 и 33 человек соответственно,  $p < 0,05$ ).

Хрупкие больные имели более высокую активность РА по индексу DAS28 по сравнению с прехрупкими преимущественно за счет более высокого уровня С-РБ и высокой общей оценки больными состояния здоровья (ООСЗ) в плане тяжести болезни. У хрупких чаще выявлялись системные проявления РА. У пациентов с синдромом хрупкости преобладала III Rg-стадия РА, чаще встречались лица с сохраненной способностью к самообслуживанию, но ограниченные в занятиях непрофессиональной и профессиональной деятельностью (III ФК). У хрупких больных выявлен более интенсивный болевой синдром по ВАШ боли по сравнению с прехрупкими, а также более высокие показатели индекса HAQ. Выраженные нарушения жизнедеятельности по HAQ у хрупких пациентов отмечались значительно чаще, чем у прехрупких.

Таблица 3. Сравнительная характеристика хрупких и прехрупких пациентов по социально-демографическим показателям и клиническим параметрам РА

| Параметры                                | Хрупкие (n=41)    | Прехрупкие (n=56) |
|--|-------------------|-------------------|
| Социально-демографические                |                   |                   |
| Возраст, лет                             | 63 [55; 69]*      | 57[49; 65]        |
| Пол женский/мужской, абс.                | 36/5              | 47/9              |
| Отягощенная наследственность по РА, абс. | 14                | 16                |
| Доход ниже среднего, абс.                | 33*               | 32                |
| Работающие, абс.                         | 7*                | 30                |
| Одинокие, абс.                           | 24*               | 20                |
| Характеристики РА                        |                   |                   |
| Длительность РА, лет                     | 10 [4; 17]        | 7 [2; 15]         |
| Ранний РА, абс.                          | 5                 | 10                |
| Системные проявления РА, абс.            | 23*               | 19                |
| С-РБ, мг/л                               | 10,4 [3,2; 30,3]* | 7,3 [2,0; 23,1]   |
| ЧБС, абс.                                | 8 [6; 16]         | 7 [4; 13]         |
| ЧПС, абс.                                | 1 [0; 4]          | 1 [0; 5]          |
| ООСЗ, мм                                 | 70 [45; 88]*      | 40 [20; 50]       |
| DAS28 по С-РБ                            | 5,0 [4,2; 5,9]*   | 4,4 [3,7; 4,9]    |
| Rg-стадия по Штейнброкеру:               |                   |                   |
| I  | 3                 | 14                |
| II                                       | 13                | 25                |
| III                                      | 15*               | 6                 |
| IV                                       | 10                | 11                |
| ФК:                                      |                   |                   |
| I  | 0                 | 1                 |
| II                                       | 10                | 26                |
| III                                      | 30*               | 29                |
| IV                                       | 1                 | 0                 |
| ВАШ боли, мм                             | 70 [50; 80]*      | 50 [30; 60]       |

|   |                     |                    |
|---|---------------------|--------------------|
| Индекс НАQ  | 2,125 [1,625; 2,5]* | 1,0 [0,375; 1,625] |
| Выраженные функциональные нарушения по НАQ-DI, абс. | 25*                 | 6                  |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

У пациентов из группы хрупких по сравнению с прехрупкими наблюдалась существенно более высокая встречаемость большинства параметров, включенных в число диагностических критериев фенотипической модели L.P. Fried (рис. 1). Исключение составил лишь показатель силы сжатия кистей, который оказался сниженным у всех хрупких и подавляющего большинства прехрупких больных РА. Наиболее часто встречающимися критериями хрупкости у хрупких и прехрупких больных были низкие показатели динамометрии кистей (у 100,0% и 96,4% соответственно,  $p > 0,05$ ) и патологическая утомляемость (у 95,1% и 48,2%,  $p < 0,05$ ).

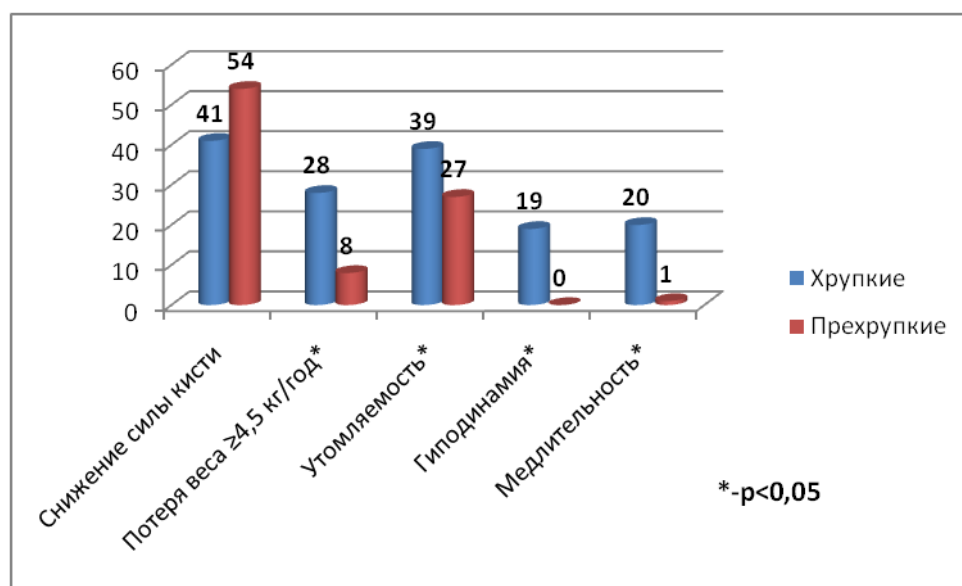


Рисунок 1. Частота встречаемости диагностических критериев фенотипической модели L.P. Fried у хрупких и прехрупких больных РА.

Хрупкие пациенты по сравнению с прехрупкими имели более низкие значения динамометрии обеих кистей. Показатели силы правой и левой



кистей у хрупких больных отрицательно коррелировали с индексом НАQ ( $r=-0,47$ ,  $r=-0,45$ ,  $p<0,05$ ), ЧБС ( $r=-0,33$ ,  $r=-0,37$ ,  $p<0,05$ ), значением ВАШ боли ( $r=-0,47$ ,  $r=-0,38$ ,  $p<0,05$ ), ФК ( $r=-0,31$ ,  $r=-0,38$ ,  $p<0,05$ ). У прехрупких пациентов сила правой и левой кистей была обратно связана с DAS28 по С-РБ ( $r=-0,44$ ,  $r=-0,49$ ,  $p<0,05$ ), Rg-стадией РА ( $r=-0,35$ ,  $r=-0,39$ ,  $p<0,05$ ), индексом НАQ ( $r=-0,52$ ,  $r=-0,47$ ,  $p<0,05$ ), возрастом больного ( $r=-0,39$ ,  $r=-0,28$ ,  $p<0,05$ ), уровнем боли по ВАШ ( $r=-0,45$ ,  $r=-0,31$ ,  $p<0,05$ ), ФК ( $r=-0,46$ ,  $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ). У половины больных с синдромом хрупкости отмечено снижение скорости прохождения расстояния в 4 м, в то время как лишь у 1 прехрупкого выявлена медлительность. У хрупких больных время преодоления 4 м коррелировало с DAS28 по С-РБ ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ), ЧБС ( $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ), индексом НАQ ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ), пожилым возрастом ( $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ), уровнем боли по ВАШ ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ), ФК ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), у прехрупких – с возрастом больного ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ), ФК ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ) и было ниже у лиц с более высоким доходом ( $r=-0,49$ ,  $p<0,05$ ). Хрупкие больные РА также в половине случаев страдали гиподинамией, особенно лица с более низким функциональным статусом по НАQ ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ). Среди прехрупких нарушений физической активности выявлено не было. Больные с синдромом хрупкости по сравнению с прехрупкими чаще теряли вес без видимой причины и имели повышенную утомляемость.

Что касается ассоциированных с хрупкостью состояний, то пациенты обеих групп не имели выраженных когнитивных нарушений, что, вероятно, обусловлено особенностью изучаемой когорты пациентов, самостоятельно посещающих лечебные учреждения. У четверых хрупких больных выявлена легкая деменция, в то время как у прехрупких ментальных нарушений не отмечалось. По другим изучаемым параметрам также наблюдались достоверные отличия. Пациенты с синдромом хрупкости хуже выполняли тест подъема со стула без помощи рук, что было ассоциировано с более старшим возрастом ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$ ). Хотя по скорости выполнения задания в

группах существенных отличий не выявлено, число лиц, не справившихся с заданием, было в 2 раза больше среди хрупких.

Больные с синдромом хрупкости чаще имели отклонения в статусе питания: у большинства из них установлен риск мальнутриции ввиду недостаточного поступления с пищей питательных веществ и белка; недостаточность питания отмечена у 4 человек. Упадок питания в этой группе был связан с потерей веса ( $r=0,63$ ,  $p<0,05$ ). Более половины прехрупких больных не имели нарушений нутритивного статуса, лиц с мальнутрицией в этой группе выявлено не было. Отклонения в нутритивном статусе у прехрупких были ассоциированы с патологической утомляемостью ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ).

За счет более старшего возраста и набора сопутствующих заболеваний хрупкие пациенты имели более высокие показатели индекса коморбидности Чарлсона. У них отмечена более низкая 10-летняя выживаемость по сравнению с прехрупкими больными. Среди тяжелых коморбидных состояний, учитываемых при подсчете индекса Чарлсона, преобладали ССЗ, в 3 раза чаще встречающиеся у хрупких пациентов, а также заболевания дыхательной системы, гепатобилиарной зоны, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и сахарный диабет, по распространенности которых больные в изучаемых группах не отличались. Характеристика примененных диагностических критериев, а также некоторых других клинических показателей хрупких и прехрупких больных РА представлена в таблице 4.

Таблица 4. Сравнительная характеристика хрупких и прехрупких пациентов с РА по критериям хрупкости и ассоциированным признакам.

| Диагностические критерии хрупкости  | Хрупкие (n=41)           | Прехрупкие (n=56)        |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Динамометрия:<br>- на правой руке, кгс<br>- на левой руке, кгс  | 3 [3; 8]*<br>4 [2,5; 7]* | 8 [5; 13]<br>6,5 [4; 10] |
| Потеря веса за год, кг  | 5 [0; 7]*                | 1 [0; 4]                 |
| Время ходьбы на 4 м, сек  | 6,3 [5,0; 8,6]*          | 4,4 [3,4; 5,3]           |
| Другие показатели   |                          |                          |
| Наличие деменции, абс.  | 4*                       | 0                        |
| Тест вставания со стула, сек  | 20,6 [17,2; 48,8]        | 13,8 [10,9; 16,7]        |
| Не выполнили ( $\geq 20$ сек), абс.   | 22*                      | 11                       |
| Статус питания по MNA:<br>-нормальный, абс.<br>-риск мальнутриции, абс.<br>-недостаточность питания, абс. | 11*<br>27*<br>4*         | 40<br>16<br>0            |
| Индекс коморбидности Чарлсона   | 6 [4; 7]*                | 4 [3; 5]                 |
| 10-летняя выживаемость, %   | 0 [0; 53,0]*             | 53 [21; 77]              |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

### 3.2 Влияние активности РА и медикаментозной терапии на развитие хрупкости при РА

Пациенты изучаемых групп с одинаковой частотой получали метотрексат, лефлюномид, гидроксихлорохин, сульфасалазин и ГИБТ. Хрупкие больные чаще, чем прехрупкие, использовали в лечении ГК. Суммарная доза принятых ГК в группе хрупких была существенно выше. У прехрупких суммарная доза ГК коррелировала с развитием патологической усталости ( $r=0,44$ ,  $p < 0,05$ ). Характеристика лекарственной терапии хрупких и прехрупких больных РА представлена в таблице 5. При проведении расчетов

были исключены «крепкие» больные, двое из которых получали метотрексат, один – лефлюномид.

Таблица 5. Сравнительная характеристика БПВТ у хрупких и прехрупких больных РА.

| Лекарственный препарат        | Хрупкие (n=41)     | Прехрупкие (n=56) |
|-------------------------------|--------------------|-------------------|
| Метотрексат, абс.             | 21                 | 35                |
| Доза метотрексата, мг/нед.    | 15 [10; 20]        | 15 [10; 20]       |
| ГК >5 мг/сут >3 мес., абс     | 37*                | 41                |
| Суммарная доза ГК, мг         | 3500 [700; 16000]* | 900 [170; 4890]   |
| Лефлюномид, абс.              | 9                  | 5                 |
| Гидроксихлорохин, абс.        | 4                  | 2                 |
| Сульфасалазин, абс.           | 3                  | 0                 |
| Всего ГИБТ+ станд. БПВТ, абс. | 6                  | 12                |
| ГИБТ+метотрексат, абс.        | 4                  | 10                |
| ГИБТ+лефлюномид, абс.         | 2                  | 2                 |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Особую подгруппу пациентов представляют хрупкие и прехрупкие больные РА, получающие ГИБТ. Численность данной подгруппы составила 18 человек с учетом исключения из ее 1 «крепкого» пациента на лечении ГИБТ. Нами были проанализированы клинические особенности основного заболевания и параметров синдрома хрупкости у больных, получавших ГИБТ в комбинации с метотрексатом или лефлюномидом, а также проведено сравнение этих показателей с таковыми у пациентов, находящихся на изолированной стандартной БПВТ и сопоставимых по полу, возрасту и коморбидным заболеваниям (табл. 6).

Таблица 6. Сравнительная характеристики хрупких и прехрупких больных РА, получающих ГИБТ в комбинации со стандартной БПВТ и находящихся на стандартной БПВТ.

| Параметры                          | Получающие ГИБТ (n=18) | Получающие стандартную БПВТ (n=30) |
|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|
| Социально-демографические          |                        |                                    |
| Возраст, лет                       | 53 [48; 57]            | 50[45; 56]                         |
| Пол женский/мужской, абс.          | 14/4                   | 25/5                               |
| Доход ниже среднего, абс.          | 9                      | 14                                 |
| Работающие, абс.                   | 10                     | 22                                 |
| Одинокое, абс.                     | 9*                     | 5                                  |
| Характеристики РА                  |                        |                                    |
| Длительность РА, лет               | 15 [9,5; 22]*          | 5 [1,5; 7,5]                       |
| Ранний РА, абс.                    | 1                      | 7                                  |
| Системные проявления РА, абс.      | 11                     | 10                                 |
| DAS28 по С-РБ                      | 3,9 [3,4; 4,5]         | 4,3 [3,8; 4,9]                     |
| Rg-стадия по Штейнброкеру:         |                        |                                    |
| I                                  | 1*                     | 11                                 |
| II                                 | 7                      | 15                                 |
| III                                | 6                      | 2                                  |
| IV                                 | 4*                     | 0                                  |
| ФК:                                |                        |                                    |
| I                                  | 0                      | 0                                  |
| II                                 | 7                      | 17                                 |
| III                                | 11                     | 12                                 |
| IV                                 | 0                      | 0                                  |
| ВАШ боли, мм                       | 50 [30; 70]            | 48 [23; 68]                        |
| Индекс НАQ                         | 1,375 [0,375; 2,0]     | 1,25 [0,5; 1,875]                  |
| Диагностические критерии хрупкости |                        |                                    |
| Хрупкие, абс.                      | 6                      | 6                                  |
| Прехрупкие, абс.                   | 12                     | 24                                 |

|  |                             |                        |
|--|-----------------------------|------------------------|
| Динамометрия:<br>- на правой руке, кгс<br>- на левой руке, кгс   | 12 [5,5; 14,5]<br>7 [4; 11] | 7 [4; 13]<br>7 [5; 10] |
| Потеря $\geq 4,5$ кг, абс.   | 7                           | 6                      |
| Повышенная утомляемость (FAS), абс.  | 10                          | 19                     |
| Гиподинамия (IPAQ), абс.   | 3                           | 3                      |
| Время ходьбы на 4 м, сек   | 5,2 [3,4; 5,7]              | 3,8 [3,3; 5,2]         |
| Медлительность, абс.   | 4                           | 2                      |
| Другие показатели  |                             |                        |
| Тест вставания со стула, сек   | 14,3 [12,7; 30,0]           | 11,7 [9,6; 16,6]       |
| Не выполнили ( $\geq 20$ сек), абс.  | 6                           | 6                      |
| Статус питания по MNA:<br>- нормальный, абс.<br>- риск мальнутриции, абс.<br>- недостаточность питания, абс. | 12<br>6<br>1                | 20<br>10<br>0          |
| Индекс коморбидности Чарлсона  | 4 [3; 5]                    | 3 [3; 4]               |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Пациенты, получающие ГИБТ в комбинации со стандартной БПВТ, и пациенты, находящиеся на стандартной БПВТ, не отличались по активности РА (индекс DAS28), уровню болевого синдрома по ВАШ, ФК, встречаемости системных проявлений РА. По уровню дохода, трудовой занятости в группах отличий также не выявлено, однако число одиноких лиц было больше среди больных на ГИБТ. Больные, получавшие ГИБТ, имели больший «стаж» основного заболевания и более высокую Rg-стадию РА: пациенты с IV стадией в этой группе встречались достоверно чаще, с I стадией – реже. Индекс HAQ у больных обеих групп соответствовал умеренным нарушениям жизнедеятельности. Значимых различий в показателях диагностических критериев фенотипической модели хрупкости установлено не было, однако прослеживалась тенденция к увеличению показателей динамометрии правой кисти у больных на ГИБТ по сравнению с группой на стандартной БПВТ. В плане питания в изучаемых группах преобладали больные с нормальным

нутрицивным статусом, лишь 1 пациент, получавший ГИБТ, страдал мальнутрицией.

По степени активности РА хрупкие и прехрупкие больные были разделены на две группы: 1) A1 + A2 – с низкой и средней активностью (индекс DAS28 составил 4,1 [3,6; 4,6]); 2) A3 – с высокой активностью (индекс DAS28 – 5,9 [5,5; 4,5]). В таблице 7 изложен сравнительный анализ особенностей основного заболевания у больных в зависимости от степени его активности.

Таблица 7. Клиническая характеристика хрупких и прехрупких больных в зависимости от степени активности РА

| Параметры                     | A1 + A2 (n=61)   | A3 (n=36)         |
|-------------------------------|------------------|-------------------|
| Возраст, лет                  | 58 [53; 65]      | 63 [50; 68]       |
| Лица <60 лет, абс.            | 34               | 14                |
| Характеристики РА             |                  |                   |
| Длительность РА, лет          | 7 [2; 15]        | 9,5 [4; 18]       |
| Ранний РА, абс.               | 12               | 3                 |
| Системные проявления РА, абс. | 21               | 21*               |
| Метотрексат, абс.             | 46               | 22                |
| Доза метотрексата, мг/нед.    | 15 [10; 20]      | 15 [10; 20]       |
| ГК >5 мг/сут >3 мес., абс     | 49               | 29                |
| Суммарная доза ГК, мг         | 1050 [263; 8960] | 3000 [375; 14225] |
| ГИБТ, абс.                    | 14               | 4                 |
| СОЭ, мм/ч                     | 16 [9; 27]       | 31 [23; 46]*      |
| ЧБС, абс.                     | 6 [4; 8]         | 15 [12; 20]*      |
| ЧПС, абс.                     | 1 [0; 2]         | 4 [1; 7]*         |
| Rg-стадия по Штейнброкеру:    |                  |                   |
| I                             | 13               | 4                 |
| II                            | 23               | 15                |
| III                           | 15               | 6                 |

|                         |                    |                    |
|-------------------------|--------------------|--------------------|
| IV                      | 10                 | 11                 |
| ФК:                     |                    |                    |
| I                       | 1                  | 0                  |
| II                      | 26                 | 10                 |
| III                     | 33                 | 26                 |
| IV                      | 1                  | 0                  |
| Уровень боли по ВАШ, мм | 50 [20; 60]        | 70 [50; 90]*       |
| Индекс НАQ              | 1,375 [0,375; 2,0] | 2,0 [1,25; 2,375]* |

Примечание: \* –  $p < 0,05$

В группах A1+A2 и A3 достоверных различий по возрасту больных, числу лиц моложе 60 лет, длительности РА, встречаемости раннего РА, Rg-стадии РА и ФК выявлено не было. По мере нарастания активности РА увеличения дозы метотрексата не наблюдалось. Также не отмечено существенных различий в суммарной дозе принятых ГК и частоте применения ГИБТ у пациентов в изучаемых группах. Больные с A3 по сравнению с пациентами с низкой и средней активностью РА чаще имели системные проявления РА, достоверно более высокий уровень СОЭ, ЧБС, ЧПС ( $p < 0,05$ ), испытывали более интенсивный болевой синдром по ВАШ ( $p < 0,05$ ), имели более выраженные функциональные нарушения по НАQ ( $p < 0,05$ ).

По частоте выявления хрупкости и прехрупкости в изучаемых группах достоверных различий выявлено не было, однако прослежена тенденция к более высокой встречаемости синдрома хрупкости у больных с A3 по сравнению с пациентами с низкой и средней активностью РА (52,8% и 36,1% пациентов соответственно). Данное наблюдение может быть обусловлено относительно малой группой пациентов с высокой активностью РА. При этом у больных в зависимости от активности РА установлены существенные различия некоторых показателей фенотипической модели L.P. Fried (табл. 8).



Таблица 8. Особенности диагностических критериев хрупкости и некоторых ассоциированных состояний у больных в зависимости от активности РА

| Параметры  | A1 + A2 (n=61)           | A3 (n=36)                  |
|--|--------------------------|----------------------------|
| Хрупкие, абс.  | 22                       | 19                         |
| Прехрупкие, абс.   | 39                       | 17                         |
| Динамометрия:<br>- на правой руке, кгс<br>- на левой руке, кгс   | 8 [4; 13]*<br>6 [4; 10]* | 4,5 [2,5; 7]<br>4,5 [2; 7] |
| Потеря $\geq 4,5$ кг, абс.   | 23                       | 13                         |
| Повышенная утомляемость (FAS), абс.  | 39                       | 27                         |
| Гиподинамия (IPAQ), абс.   | 8                        | 10                         |
| Время ходьбы на 4 м, сек   | 5,0 [3,6; 5,6]*          | 5,4 [4,0; 7,6]             |
| Медлительность, абс.   | 9*                       | 16                         |
| Другие показатели  |                          |                            |
| Наличие деменции, абс.   | 2                        | 2                          |
| Тест вставания со стула, сек   | 12,8 [9,6; 17,0]*        | 15,8 [10,4; 20,7]          |
| Статус питания по MNA:<br>- нормальный, абс.<br>- риск мальнутриции, абс.<br>- недостаточность питания, абс. | 40*<br>20*<br>2          | 14<br>20<br>2              |
| Индекс коморбидности Чарлсона  | 4 [3; 6]                 | 5 [4; 7]                   |

Примечание: \* –  $p < 0,05$

Так, у пациентов с высокой активностью РА по сравнению с группой больных A1+A2 выявлен более низкий уровень динамометрии как правой, так и левой кистей ( $p < 0,05$ ), чаще встречалась медлительность ( $p < 0,05$ ). Пациентам с A3 требовалось больше времени на преодоление расстояния в 4 м ( $p < 0,05$ ) и для выполнения теста подъема со стула ( $p < 0,05$ ). В изучаемых группах выявлены существенные различия по статусу питания. Среди

больных с АЗ по сравнению с пациентами с низкой и средней активностью РА отмечено меньшее число лиц с нормальным уровнем питания, у них чаще наблюдался риск мальнутриции. В то же время, по прогнозу выживаемости на 10 лет существенных различий в группах выявлено не было.

### 3.3 Особенности синдрома хрупкости при РА в среднем и пожилом возрасте

В зависимости от возрастной категории хрупкие и прехрупкие больные РА были разделены на две группы: 1 – пожилые ( $\geq 60$  лет), 2 – среднего возраста ( $< 60$  лет) (табл. 9).

Таблица 9. Сравнительная характеристика хрупких и прехрупких больных РА в зависимости от возрастной категории.

| Параметры                        | Пожилые больные<br>(n=49) | Больные среднего<br>возраста (n=48) |
|----------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Возраст, лет                     | 67 [63; 70]*              | 52 [46; 55]                         |
| Пол женский/мужской, абс.        | 45/4                      | 38/10                               |
| Длительность РА, лет             | 9 [3; 17]                 | 6 [2; 15]                           |
| Метотрексат, абс.                | 37                        | 31                                  |
| Доза метотрексата, мг/нед.       | 15 [10; 17,5]*            | 15 [15; 20]                         |
| ГК $> 5$ мг/сут $> 3$ мес., абс. | 37                        | 41                                  |
| Суммарная доза ГК, мг            | 1050 [243; 9350]          | 1825 [485; 10750]                   |
| Лефлюномид, абс.                 | 8                         | 10                                  |
| ГИБТ, абс.                       | 4*                        | 14                                  |
| DAS28                            | 4,9 [4,1; 5,7]*           | 4,3 [3,6; 4,8]                      |
| СОЭ, мм/ч                        | 27 [17; 35]*              | 17 [10; 30]                         |
| С-РБ, мг/л                       | 15,6 [6,2; 29,8]*         | 3,5 [1,1; 15,9]                     |
| ЧБС, абс.                        | 10 [6; 18]                | 7 [5; 11]                           |

|                                     |                    |                   |
|-------------------------------------|--------------------|-------------------|
| ЧПС, абс.                           | 1 [0; 4]           | 2 [0; 5]          |
| Rg-стадия по Штейнброкеру:          |                    |                   |
| I                                   | 4*                 | 13                |
| II                                  | 17                 | 21                |
| III                                 | 13                 | 8                 |
| IV                                  | 15*                | 6                 |
| ФК:                                 |                    |                   |
| I                                   | 0                  | 1                 |
| II                                  | 13                 | 23                |
| III                                 | 35                 | 24                |
| IV                                  | 1                  | 0                 |
| ВАШ боли, мм                        | 50 [40; 75]        | 50 [24; 66]       |
| Индекс НАQ                          | 1,75 [1,0; 2,375]* | 1,375 [0,5; 2,0]  |
| Диагностические критерии хрупкости  |                    |                   |
| Хрупкие, абс.                       | 26*                | 15                |
| Прехрупкие, абс.                    | 23*                | 33                |
| Динамометрия:                       |                    |                   |
| - на правой руке, кгс               | 5 [3; 8]*          | 8 [5; 13]         |
| - на левой руке, кгс                | 4 [3; 8]*          | 7 [4; 10]         |
| Потеря $\geq 4,5$ кг, абс.          | 22                 | 14                |
| Повышенная утомляемость (FAS), абс. | 37                 | 29                |
| Гиподинамия (IPAQ), абс.            | 11                 | 7                 |
| Время ходьбы на 4 м, сек.           | 5,5 [4,6; 7,5]*    | 4,0 [3,4; 5,3]    |
| Медлительность, абс.                | 16*                | 5                 |
| Другие показатели                   |                    |                   |
| Наличие деменции, абс.              | 3                  | 1                 |
| Тест вставания со стула, сек        | 17,4 [13,0; 20,5]* | 13,8 [10,6; 16,5] |
| Статус питания по MNA:              |                    |                   |
| - нормальный, абс.                  | 22                 | 29                |
| - риск мальнутриции, абс.           | 25                 | 18                |
| - недостаточность питания, абс.     | 3                  | 1                 |
| Индекс коморбидности Чарлсона       | 6 [5; 7]*          | 3 [3; 4]          |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Среди пожилых больных преобладали хрупкие, среди более молодых – прехрупкие лица. По гендерному признаку, длительности РА, интенсивности боли по ВАШ, ФК больные в изучаемых группах достоверно не отличались. У пожилых пациентов отмечался РА более высокой активности (DAS28) и рентгенологической стадии, они имели более высокие показатели СОЭ и С-РБ. По частоте приема метотрексата, лефлюномида, ГК, а также суммарной дозе принятых ГК, существенной разницы в группах не выявлено. Однако пожилые больные по сравнению с лицами <60 лет получали более низкие дозы метотрексата, им реже назначалась ГИБТ. У пожилых больных наблюдались более выраженные нарушения функционального статуса по HAQ-DI, более высокие показатели индекса коморбидности Чарлсона. Что касается диагностических критериев хрупкости, то у пожилых больных по сравнению с более молодыми отмечались более низкие показатели динамометрии обеих кистей, они медленнее преодолевали дистанцию в 4 м. Пациенты ≥60 лет хуже выполняли тест подъема со стула без помощи рук, чем больные среднего возраста. По статусу питания и распространенности когнитивных нарушений значимых различий в обеих группах не обнаружено.

Сравнительный анализ параметров РА и показателей функционирования у больных пожилого и среднего возраста с учетом фенотипа хрупкости представлен в таблице 10.

Таблица 10. Особенности РА и функциональных показателей у больных пожилого и среднего возраста в зависимости от фенотипа хрупкости.

| Параметры           | Прехрупкие             |                                  | Хрупкие                |                                  |
|---------------------|------------------------|----------------------------------|------------------------|----------------------------------|
|                     | Пожилые больные (n=23) | Больные среднего возраста (n=33) | Пожилые больные (n=27) | Больные среднего возраста (n=15) |
| Возраст, лет        | 65 [62,5; 68]*         | 50 [44; 55]                      | 68 [64; 73]**          | 55 [51; 56]                      |
| Пол жен./муж., абс. | 22/1*                  | 25/8                             | 24/3                   | 13/2                             |

|                                  |                        |                     |                       |                       |
|----------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| Длительность<br>РА, лет          | 10 [3; 17,5]           | 5 [2; 12]           | 9 [3,5; 16]           | 12 [5,5; 17,5]        |
| Метотрексат, абс.                | 21*                    | 23                  | 16                    | 8                     |
| Доза<br>метотрексата,<br>мг/нед. | 15 [10; 15]            | 15 [12,5; 20]       | 12,5 [10; 20]         | 17,5 [15; 25]         |
| ГК >5 мг/сут >3<br>мес., абс.    | 15                     | 26                  | 23                    | 15                    |
| Суммарная доза<br>ГК, мг         | 750 [130; 3710]        | 1000 [200;<br>4890] | 3300 [275;<br>14950]  | 5100 [1800;<br>25550] |
| Лефлюномид,<br>абс.              | 2                      | 5                   | 7                     | 5                     |
| ГИБТ, абс.                       | 3                      | 9                   | 2                     | 5                     |
| DAS28                            | 4,5 [3,8; 5,0]         | 4,2 [3,6; 4,7]      | 5,5 [4,8; 5,9]**      | 4,4 [4,0; 5,0]        |
| СОЭ, мм/ч                        | 28 [15; 33]            | 17 [10; 26]         | 25 [20; 46]           | 15 [10; 31]           |
| С-РБ, мг/л                       | 11,4 [6,2; 23]         | 3,5 [1,2; 20,3]     | 18,5 [6,6;<br>34,7]** | 3,6 [0,7; 11,8]       |
| ЧБС, абс.                        | 7 [4; 14]              | 7 [5; 12]           | 12 [7; 20]            | 7 [5; 8]              |
| ЧПС, абс.                        | 1 [0; 3]               | 2 [0; 6]            | 1 [0; 5]              | 1 [1; 2]              |
| Rg-стадия по<br>Штейнброккеру:   |                        |                     |                       |                       |
| I                                | 2*                     | 12                  | 2                     | 1                     |
| II                               | 9                      | 16                  | 8                     | 5                     |
| III                              | 4                      | 2                   | 9                     | 6                     |
| IV                               | 8*                     | 3                   | 8                     | 3                     |
| ФК:                              |                        |                     |                       |                       |
| I                                | 0                      | 1                   | 0                     | 0                     |
| II                               | 7                      | 19                  | 6                     | 4                     |
| III                              | 16                     | 13                  | 20                    | 11                    |
| IV                               | 0                      | 0                   | 1                     | 0                     |
| ВАШ боли, мм                     | 50 [38; 58]            | 40 [17; 60]         | 70 [48; 80]           | 55 [50; 70]           |
| Индекс НАQ                       | 1,25 [0,325;<br>1,875] | 1,0 [0,375; 1,5]    | 2,125 [1,725;<br>2,5] | 2,125 [1,5; 2,5]      |
|                                  |                        |                     |                       |                       |

|  |                   |                   |                   |                   |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <i>Диагностические критерии хрупкости</i>    |                   |                   |                   |                   |
| Динамометрия:<br>- на правой руке, кгс       | 5 [4; 10]*        | 12 [6; 16]        | 3 [3; 7,5]        | 4 [2; 7,5]        |
| - на левой руке, кгс                         | 5,5 [3,5; 9]      | 7 [5; 12]         | 3 [2; 5]          | 5 [3; 7,5]        |
| Потеря $\geq 4,5$ кг, абс.                   | 4                 | 4                 | 19                | 10                |
| Повышенная утомляемость (FAS), абс.          | 12                | 15                | 26                | 14                |
| Гиподинамия (IPAQ), абс.                     | 0                 | 0                 | 11                | 7                 |
| Время ходьбы на 4 м, сек.                    | 5,0 [4,1; 5,4]*   | 3,8 [3,3; 5,0]    | 7,4 [5,5; 9,2]**  | 5,2 [3,9; 7,0]    |
| Медлительность, абс.                         | 1                 | 0                 | 16**              | 5                 |
| <i>Другие показатели</i>                     |                   |                   |                   |                   |
| Тест вставания со стула, сек                 | 15,3 [12,0; 18,3] | 13,8 [10,0; 16,2] | 19,8 [16,6; 25,4] | 16,7 [11,7; 19,9] |
| Статус питания по MNA:<br>- нормальный, абс. | 16                | 24                | 6                 | 5                 |
| - риск мальнутриции, абс.                    | 7                 | 9                 | 19                | 9                 |
| - нед-ность питания, абс.                    | 0                 | 0                 | 3                 | 1                 |
| Индекс коморбидности Чарлсона                | 5 [4; 6]*         | 3 [3; 4]          | 7 [5; 7]**        | 4 [3; 5]          |

Примечание: \* – достоверные различия в группе прехрупких ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверные различия в группе хрупких ( $p < 0,05$ ).

Прехрупкие пациенты старше и моложе 60 лет существенно не различались по длительности и активности РА, ФК, выраженности болевого синдрома по ВАШ, индексу НАQ (умеренные нарушения жизнедеятельности). Прехрупкие пациенты  $\geq 60$  лет по сравнению с прехрупкими лицами среднего возраста имели более высокую Rg-стадию РА, чаще принимали метотрексат, мужчины среди них встречались реже, чем женщины. Частота приема других препаратов БПВТ, ГК, а также дозы метотрексата, суммарная доза принятых ГК существенно не различались у прехрупких обеих возрастных категорий. У прехрупких среднего возраста выявлены более высокие показатели динамометрии правой кисти, они затрачивали меньше времени на прохождение 4 м, а также имели более низкие значения индекса коморбидности Чарлсона по сравнению с прехрупкими  $\geq 60$  лет. В нутритивном статусе у прехрупких больных обеих групп значимых различий не установлено, преобладали лица с нормальным питанием.

У хрупких больных пожилого и среднего возраста не выявлено значимых различий по половой принадлежности, «стажу» РА, Rg-стадии, ФК, интенсивности боли по ВАШ. Хрупкие пациенты обеих групп имели выраженные нарушения жизнедеятельности по НАQ-DI, не различались по частоте приема метотрексата и другой БПВТ, ГК, а также дозам лекарственных препаратов. Пожилые хрупкие пациенты имели более высокую активность РА, чем хрупкие лица  $< 60$  лет, а также более высокий уровень С-РБ. По показателям динамометрии обеих кистей, частоте встречаемости патологической утомляемости, немотивированной потери веса, гиподинамии пожилые и более молодые хрупкие больные существенно не различались. Пожилым с синдромом хрупкости, по сравнению с хрупкими лицами  $< 60$  лет, требовалось больше времени на преодоление дистанции 4 м. Они имели более высокие показатели индекса коморбидности Чарлсона, обусловленные более старшим возрастом и «бременем» сопутствующих заболеваний. У хрупких больных обеих возрастных категорий не выявлено

существенных различий в статусе питания: в обеих группах преобладали лица с повышенным риском мальнутриции.

### 3.4 Значение коморбидной сердечно-сосудистой патологии в развитии синдрома хрупкости

Среди коморбидных заболеваний у хрупких и прехрупких больных РА наиболее часто встречались заболевания желудочно-кишечного тракта, представленные хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки в фазе ремиссии (75,6% и 67,9%,  $p > 0,05$ ) и артериальная гипертензия (73,2% и 66,1%,  $p > 0,05$ ). Хрупкие пациенты чаще, чем прехрупкие, страдали анемией легкой степени тяжести (41,5% и 17,9%,  $p < 0,05$ ), что, вероятно, обусловлено более высокой активностью РА. По распространенности заболеваний легких и гепатобилиарной зоны, ХБП 1-3а стадии, сахарного диабета 2 типа и онкологической патологии больные в группах не различались. Структура сопутствующих заболеваний хрупких и прехрупких больных РА представлена на рисунке 2.

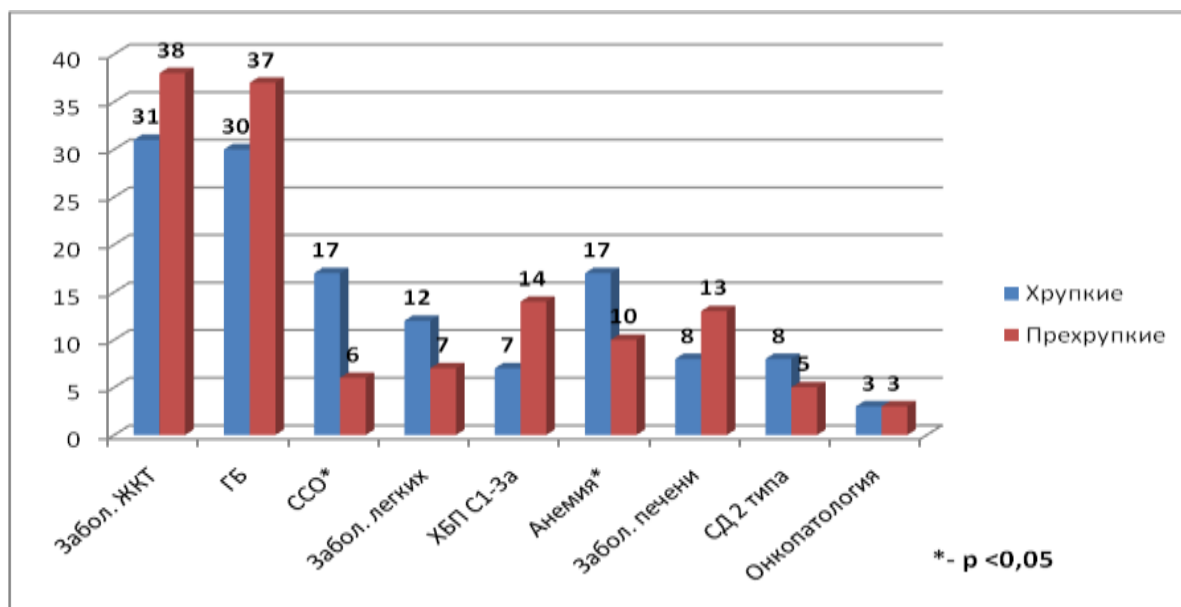


Рисунок 2. Структура коморбидной патологии хрупких и прехрупких больных РА.



У хрупких чаще, чем у прехрупких, наблюдались сердечно-сосудистые осложнения (41,5% и 10,7%). Среди них преобладала застойная хроническая сердечная недостаточность (ЗХСН), чаще выявляемая у хрупких больных по сравнению с прехрупкими (34,1% и 7,1%). Структура сердечно-сосудистой патологии больных РА отражена на рисунке 3.

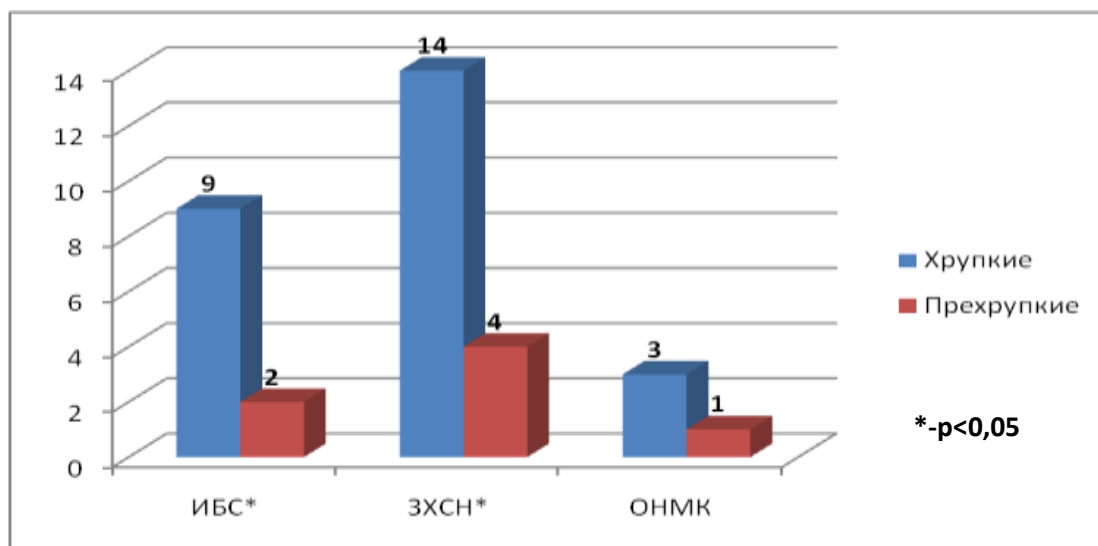


Рисунок 3. Структура кардиоваскулярных осложнений у хрупких и прехрупких больных РА.

У хрупких пациентов по сравнению с прехрупкими чаще диагностировали ИБС (23,0% и 3,6%,  $p < 0,05$ ), при этом инфаркт миокарда в анамнезе имели 5 хрупких и 1 прехрупкий. ОНМК перенесли 7,3% хрупких и 1,8% прехрупких больных РА ( $p > 0,05$ ).

Хрупкие больные в отличие от прехрупких имели более высокий абсолютный 10-летний риск смерти от ССО по шкале SCORE, среди них чаще встречались лица с очень высоким риском (табл. 11).

Таблица 11. Абсолютный 10-летний фатальный риск от ССО у хрупких и прехрупких больных РА по шкале SCORE.

| Риск, %         | Хрупкие (n=41) | Прехрупкие (n=56) |
|-----------------|----------------|-------------------|
| Низкий, абс.    | 6              | 10                |
| Умеренный, абс. | 11             | 24                |

|                     |     |    |
|---------------------|-----|----|
| Высокий, абс.       | 3   | 5  |
| Очень высокий, абс. | 21* | 17 |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Показатель SCORE у хрупких и прехрупких пациентов коррелировал с возрастом больного ( $r=0,67$ ,  $r=0,78$ ,  $p < 0,05$ ), наличием артериальной гипертензии (АГ) ( $r=0,43$ ,  $r=0,55$ ,  $p < 0,05$ ), ССЗ ( $r=0,77$ ,  $r=0,58$ ,  $p < 0,05$ ), стадией ХСН ( $r=0,60$ ,  $r=0,68$ ,  $p < 0,05$ ), индексом коморбидности Чарлсона ( $r=0,70$ ,  $r=0,69$ ,  $p < 0,05$ ), был отрицательно связан с фракцией выброса левого желудочка по Тейхольцу (ФВ ЛЖ) ( $r=-0,50$ ,  $r=-0,64$ ,  $p < 0,05$ ). У прехрупких риск по mSCORE также ассоциировался с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) ( $r=0,49$ ,  $p < 0,05$ ), уровнем С-РБ ( $r=0,35$ ,  $p < 0,05$ ), был выше у лиц с медлительностью ( $r=0,40$ ,  $p < 0,05$ ) и более низкими показателями динамометрии правой кисти ( $r=-0,34$ ,  $p < 0,05$ ).

Особенности факторов кардиоваскулярного риска (КВР) и некоторых показателей сердечно-сосудистой системы у хрупких и прехрупких больных РА представлены в таблице 12.

Таблица 12. Структура факторов КВР у хрупких и прехрупких больных РА.

| Параметры                        | Хрупкие (n=41)    | Прехрупкие (n=56) |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| Факторы КВР                      |                   |                   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>           | 27,0 [23,6; 31,4] | 27,4 [24,9; 31,9] |
| Избыточная масса тела, абс.      | 8                 | 20                |
| Ожирение, абс.                   | 14                | 21                |
| Гиподинамия, абс.                | 19*               | 0                 |
| Курящие, абс.                    | 7                 | 9                 |
| Злоупотребляющие алкоголем, абс. | 2                 | 0                 |
| Общий холестерин, ммоль/л        | 4,5 [4,0; 5,4]*   | 5,2 [4,7; 6,0]    |

|  |         |                 |                |
|--|---------|-----------------|----------------|
| Липопротеиды<br>плотности, ммоль/л       | низкой  | 2,5 [2,2; 3,1]  | 3,0 [2,8; 3,4] |
| Липопротеиды<br>плотности, ммоль/л       | высокой | 1,6 [1,2; 2,0]  | 1,3 [1,2; 1,7] |
| Мочевая кислота, мкмоль/л                |         | 250 [188; 294]  | 237 [170; 310] |
| Гиперурикемия                            |         | 3               | 7              |
| Систолическое АД, мм рт. ст.             |         | 140 [130; 150]  | 140 [130; 150] |
| Некоторые показатели функции<br>миокарда |         |                 |                |
| ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>                 |         | 136 [125; 164]* | 120 [108; 132] |
| Диастолическая дисфункция ЛЖ,<br>абс.    |         | 25              | 35             |
| ФВ ЛЖ по Тейхольцу, %                    |         | 58 [56; 64]     | 61 [58; 64]    |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Хрупкие и прехрупкие больные РА с одинаковой частотой курили, не отличались по распространенности СД 2 типа и ГБ (рис. 2), ФВ ЛЖ по Тейхольцу. Наличие АГ у прехрупких было сопряжено со временем ходьбы на 4 м ( $r=0,38$ ,  $p < 0,05$ ). Несмотря на сходный уровень систолического артериального давления (САД) в изучаемых группах, у хрупких больных отмечен более высокий ИММ ЛЖ. В обеих группах данный показатель коррелировал с индексом коморбидности Чарлсона (для хрупких  $r=0,40$ , для прехрупких  $r=0,47$ ,  $p < 0,05$ ).

Вне зависимости от фенотипа хрупкости в группах преобладали лица с избыточной массой тела и ожирением, при этом ИМТ был выше у хрупких лиц с гиподинамией ( $r=0,38$ ,  $p < 0,05$ ). У хрупких больных по сравнению с прехрупкими выявлен более низкий уровень общего холестерина (ОХ), что ассоциировалось у них с непреднамеренной потерей веса ( $r=-0,34$ ,  $p < 0,05$ ). У лиц с синдромом хрупкости показатели питания были хуже за счет недостаточного поступления белка, витаминов и микроэлементов при сохраненной калорийности рациона (табл. 4). Более высокие значения ОХ

имели хрупкие пациенты более молодого возраста ( $r=-0,38$ ,  $p<0,05$ ), без нарушений в нутритивном статусе ( $r=0,55$ ,  $p<0,05$ ) и с более низким уровнем С-РБ ( $r=-0,54$ ,  $p<0,05$ ). У прехрупких больных уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) был ассоциирован с САД ( $r=0,73$ ,  $p<0,05$ ) и нормальным статусом питания ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ).

### 3.5 Особенности минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела у больных РА с синдромом хрупкости

По числу лиц, перенесших низкотравматичные переломы, хрупкие и прехрупкие больные достоверно не различались. Всем больным был рассчитан 10-летний риска возникновения переломов, связанных с остеопорозом, путем вычисления показателя FRAX (табл. 13).

Таблица 13. Основные показатели риска остеопоротических переломов у хрупких и прехрупких больных РА.

| Параметры  | Хрупкие (n=41)     | Прехрупкие (n=56) |
|--|--------------------|-------------------|
| Малотравматичные переломы в анамнезе, абс.           | 13                 | 11                |
| Риск перелома ш/бедр по FRAX, %                      | 4,1 [1,6; 8,7]*    | 1,2 [0,8; 1,8]    |
| Риск основных остеопоротических переломов по FRAX, % | 20,0 [14,0; 28,0]* | 14,0 [11,0; 17,0] |
| Высокий риск падений, абс.                           | 18*                | 7                 |
| Низкий риск падений, абс.                            | 12                 | 18                |
| Риск падений отсутствует, абс.                       | 11*                | 31                |

Примечание: \* –  $p<0,05$ .

У больных РА с синдромом хрупкости риск основных остеопоротических переломов по FRAX оказался в 2 раза выше, а риск

перелома шейки бедра – в 4 раза выше, чем у прехрупких ( $p < 0,05$ ). У хрупких больных показатель риска перелома шейки бедра по FRAX достоверно коррелировал с возрастом ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ) и индексом коморбидности Чарлсона ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ). У прехрупких риск основных остеопоротических переломов по FRAX был ассоциирован с возрастом ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ) и суммарной дозой принятых ГК ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

Почти половина хрупких больных (43,9%) имели высокий риск падений по шкале Морсе, в то время как у большинства прехрупких риск падений отсутствовал или был низкий. У прехрупких пациентов установлена корреляция риска падений с возрастом больного ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ).

Остеоденситометрия и исследование композиционного состава тела выполнены 18 хрупким и 23 прехрупким пациентам (табл.14).

Таблица 14. Сравнительная характеристика показателей остеоденситометрии и композиционного состава тела у хрупких и прехрупких больных РА.

| Параметры                                     | Хрупкие (n=18)       | Прехрупкие (n=23)    |
|---|----------------------|----------------------|
| Остеопороз, абс.                              | 15*                  | 10                   |
| Остеопения, абс.                              | 2*                   | 8                    |
| BMD ш/бедра, г/см <sup>2</sup>                | 0,827 [0,694; 0,870] | 0,872 [0,708; 0,917] |
| BMD позвоночника, г/см <sup>2</sup>           | 1,050 [0,899; 1,138] | 1,092 [0,938; 1,212] |
| T-критерий ш/бедра                            | -1,6 [-2,5; -0,9]    | -1,2 [-1,8; -0,9]    |
| T-критерий позвоночника                       | -1,2 [-2,5; -0,3]    | -0,8 [-1,8; 0,2]     |
| ИТМ, кг/м <sup>2</sup>                        | 6,5 [5,8; 7,2]       | 6,6 [6,3; 7,5]       |
| Саркопения (ИТМ < 6 кг/м <sup>2</sup> ), абс. | 5                    | 4                    |
| Содержание жира в организме, %                | 38,8 [35,6; 49,8]    | 40,2 [34,2; 45,5]    |
| Ожирение (объем жира $\geq 32\%$ ), абс.      | 13                   | 14                   |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

С учетом данных денситометрии, а также наличия малотравматичных переломов в анамнезе, остеопороз (ОП) был выявлен у 36,6% хрупких больных РА, что достоверно превышало ( $p < 0,05$ ) число прехрупких больных с ОП (17,9%). Наличие ОП у больных с хрупкостью было сопряжено с возрастом ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ) и индексом коморбидности Чарлсона ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ). Лица с остеопенией значительно чаще встречались среди прехрупких пациентов ( $p < 0,05$ ).

По показателям BMD и T-критерию в шейке бедра и позвоночнике, ИТМ, объему жировой ткани, числу больных с саркопенией и ожирением по данным композиционного состава тела в изучаемых группах различий не выявлено. Показатели МПКТ в шейке бедра у хрупких больных были выше у лиц более молодого возраста ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,05$ ) и при более низких значениях индекса коморбидности Чарлсона ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ). T-критерий шейки бедра у пациентов с синдромом хрупкости отрицательно коррелировал с возрастом ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ), а ИТМ – с немотивированной потерей веса ( $r = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ). У прехрупких пациентов содержание жира в организме было выше у лиц, затрачивающих больше времени на выполнение теста подъема со стула ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ).

По распространенности фенотипов композиционного состава тела больные обеих групп существенно не различались (табл. 15).

Таблица 15. Структура композиционного состава тела у хрупких и прехрупких больных РА.

| Фенотипы композиционного состава тела | Хрупкие (n=18) | Прехрупкие (n=23) |
|---------------------------------------|----------------|-------------------|
| ОП/остеопения изолир., абс.           | 4              | 3                 |
| Ожирение изолир., абс.                | 3              | 8                 |
| Саркопения изолир., абс.              | 1              | 1                 |
| ОП/остеопения + ожирение, абс.        | 6              | 5                 |

|  |   |   |
|--|---|---|
| ОП/остеопения + саркопения, абс.                     | 0 | 1 |
| Саркопения + ожирение, абс.                          | 0 | 0 |
| ОП/остеопения + саркопения + ожирение, абс.          | 4 | 2 |
| Отсутствие изменений МПКТ и комп. состава тела, абс. | 0 | 3 |

Однако следует отметить, что среди хрупких пациентов преобладали лица с сочетанием ОП/остеопении с ожирением (остеопеническое ожирение), в то время как третья часть прехрупких больных имела изолированное повышение объема жировой ткани в организме. Лица с саркопеническим ожирением в исследуемой когорте выявлены не были, но в обеих группах отмечено несколько человек с остеосаркопеническим ожирением. Сочетание ОП/остеопении с саркопенией и ожирением достоверно чаще наблюдалось в группе хрупких больных, а лица без нарушений МПКТ и композиционного состава тела встретились только среди прехрупких.

### Резюме к главе 3

Итак, получены данные о широкой распространенности синдрома хрупкости и его начальной стадии – прехрупкости – у больных РА, не только пожилого, но и среднего возраста. Прогрессирование прехрупкости до хрупкости ассоциировано с показателями активности РА, более старшим возрастом пациента, функциональными ограничениями, тяжелой сопутствующей патологией, а также социальным статусом. У больных пожилого возраста с хрупкостью и прехрупкостью отмечена более высокая активность и Rg-стадия РА, более выраженный физический дефицит (снижение динамометрии кистей, потребность в большем количестве времени для преодоления 4 м и выполнения подъемов со стула), по сравнению с лицами моложе 60 лет.

Синдром хрупкости может встречаться как при низкой, так и при высокой активности РА, однако ряд основных критериев физического фенотипа хрупкости – сила кистей и скорость ходьбы на 4 м – наиболее снижены у лиц с АЗ. Значимый вклад в развитие хрупкости у больных с высокой активностью РА вносят нарушения функционального статуса, упадок питания и недостаточная интенсивность терапии.

У хрупких больных РА выявлена высокая коморбидность по ССЗ. В отличие от прехрупких, больные с синдромом хрупкости имели повышенный риск смерти от ССО, несмотря на более низкий уровень холестерина. Доминирующими факторами КВР у хрупких пациентов были более старший возраст, АГ, гиподинамия и ожирение.

Установлена ассоциация синдрома хрупкости при РА с остеопорозом, высоким риском переломов и падений. Достоверной связи хрупкости с показателями композиционного состава тела не выявлено, однако прослеживается тенденция к преобладанию наиболее неблагоприятных в прогностическом плане фенотипов саркопении в группе хрупких пациентов.



#### Глава 4. ПРЕДИКТОРЫ СИНДРОМА ХРУПКОСТИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Для выявления наиболее значимых параметров, оказывающих влияние на развитие хрупкости у больных РА, был применен статистический метод факторного анализа.

В основе факторного анализа лежит «вращение» корреляционной матрицы математическими средствами Varimax. При этом коэффициенты линейной корреляции, которые содержатся в этой матрице, группируются, формируя факторы. 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 наиболее значимые параметры, играющие существенную роль в формировании синдрома хрупкости у больных РА, а также диагностические критерии фенотипической модели хрупкости. После обработки результатов были выделены 4 фактора, связанные с синдромом хрупкости при РА (табл. 16).

Таблица 16. Данные факторного анализа у хрупких больных РА.

| Параметры                   | Фактор 1      | Фактор 2 | Фактор 3 | Фактор 4 |
|-----------------------------|---------------|----------|----------|----------|
| Динамометрия на правой руке | <b>-0,87*</b> | 0,23     | 0,12     | 0,23     |
| Динамометрия на левой руке  | <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            |
| Индекс НАQ                                 | <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             |
| DAS-28 (СОЭ)                               | 0,60         | 0,15           | 0,32            | 0,47             |
| DAS-28 (С-РБ)                              | <b>0,76*</b> | 0,17           | 0,24            | 0,29             |
| Наличие ССО                                | 0,04         | <b>0,84**</b>  | -0,35           | -0,31            |

Примечание: \* – линейные нагрузки, формирующие фактор 1; \*\* - линейные нагрузки, формирующие фактор 2; \*\*\* – линейные нагрузки, формирующие фактор 3; \*\*\*\* – линейные нагрузки, формирующие фактор 4 (коэффициент корреляции  $r \geq 0,70$ ,  $p < 0,05$ ).

В состав первого, наиболее значимого фактора в качестве линейных нагрузок вошли четыре параметра: данные динамометрии правой и левой кистей, обратно связанные с индексами НАQ и DAS28 по С-РБ. Это демонстрирует роль активности РА в снижении силы кистей и развитии функциональных ограничений у больных РА с синдромом хрупкости.

Второй фактор включал возраст больного, наличие ССО и десятилетнюю выживаемость по индексу Чарлсона, которая отрицательно коррелировала с вышеуказанными параметрами. Данное сочетание факторов

указывает на вклад возраста и коморбидной кардиоваскулярной патологии в преждевременную летальность хрупких больных РА.

В состав третьего фактора вошли суммарная доза принятых ГК, а также показатели времени ходьбы на 4 м и гиподинамия. Полученные данные свидетельствуют о значимой роли стероидной терапии 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, и может рассматриваться как отщепление от фактора 3. Следовательно, упадок питания также имеет определенное значение в формировании синдрома хрупкости при РА через негативное влияние на скорость передвижения и развитие гиподинамии.

#### **Резюме к главе 4**

По результатам проведения факторного анализа получено 4 фактора, которые позволили выделить ряд параметров, предрасполагающих к развитию синдрома хрупкости у больных РА. Патогномоничным для хрупких больных РА оказалось выраженное снижение показателей динамометрии кистей, а также, в меньшей степени, скорости ходьбы и физической активности под действием предикторов хрупкости.

Наиболее весомый вклад в развитие хрупкости вносит высокая активность РА, обуславливающая физический дефицит кистей с последующим нарушением жизнедеятельности больных (фактор 1). 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 и признак саркопении.

Второй по значимости фактор, ассоциированный с синдромом хрупкости при РА, – возраст и коморбидность, тесно связан с риском летальности. Основной вклад в развитие фатальных событий у хрупких пациентов с РА вносят ССЗ.

Фактор 3 подчеркивает роль терапии ГК и ассоциированных с ней факторов (медлительность и гиподинамия) в развитии хрупкости при РА. Высокие дозы и длительный прием ГК на фоне активного воспаления у больных РА стимулируют катаболические процессы в организме. Потеря скелетной мускулатуры неизбежно приводит к физическим ограничениям с развитием гиподинамии и снижения скорости ходьбы у данной категории пациентов.

Четвертый фактор демонстрирует отрицательное влияние неполноценного питания, хоть и менее значимое, чем избыточное потребление стероидов, на метаболизм в мышечной ткани, приводящее к нарастанию двигательных ограничений.

## Глава 5. ВОЗМОЖНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ХРУПКИХ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В программе лечебной физкультуры по восстановлению функции кистей и верхних конечностей приняли участие 20 женщин с синдромом хрупкости, страдающих РА. На стационарном этапе, а затем в домашних условиях на протяжении 3 месяцев по 15 мин. в день они выполняли модифицированный нами комплекс физических упражнений, взятый из исследования SARAH (2012) [49].

На старте программы все пациентки получали БПВТ, в том числе 80% – метотрексат в исходной дозе 10 [5; 15] мг/неделю, 4 больных принимали ГК (метилпреднизолон) в дозе 6 [3,5; 8] мг/сут. Кроме того, больные получали НПВП по требованию. На стационарном этапе 9 пациенткам была увеличена доза метотрексата, составившая 12,5 [10; 15] мг/нед. Терапия ГК скорректирована 8 пациенткам (доза 4 [3; 7] мг/сут.), 4 больных получали ГК парентерально коротким курсом. Всем больным ежедневно проводилась магнитотерапия на область кистей (10 сеансов). После выписки из стационара больные соблюдали предписанное медикаментозное лечение, при этом 12 человек на протяжении 8 [4; 10] недель получали таблетированные формы ГК.

Исходно, через 1 и 3 месяца занятий ЛФК проводилась оценка выраженности боли по ВАШ, функционального статуса по HAQ-DI и силы сжатия правой и левой кистей методом динамометрии.

Параметры РА и показатели динамометрии кистей приведены в таблице 17.

Таблица 17. Динамика клинических показателей у хрупких больных РА на фоне выполнения ЛФК.

| Параметры         | Исходно         | Через 1 месяц      | Через 3 месяца       |
|-------------------|-----------------|--------------------|----------------------|
| ВАШ боли, мм      | 58 [48; 70]     | 35 [23; 50] *      | 39 [24; 54] *        |
| Индекс НАQ-DI     | 1,25 [0,9; 1,9] | 1,2 [0,875; 1,825] | 0,875 [0,5; 1,5] *   |
| Динамометрия, кгс |                 |                    |                      |
| правая кисть      | 5,5 [3,5; 10,3] | 7,0 [5,0; 10,6] *  | 8,3 [5,2; 12,3]*, ** |
| левая кисть       | 5,0 [3,5; 7,5]  | 6,5 [5,0; 7,6]     | 6,8 [5,0; 10,2] *    |

Примечание: \* – достоверность различий с исходными показателями ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверность различий с показателями через 1 мес. тренировок ( $p < 0,05$ )

Исходный уровень боли по ВАШ был умеренным, отрицательно коррелировал с показателями динамометрии правой кисти ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ). Индекс НАQ на старте исследования соответствовал умеренным нарушениям жизнедеятельности, был обратно связан с исходными значениями динамометрии (для правой кисти:  $r = -0,54$ , для левой кисти:  $r = -0,60$ ,  $p < 0,05$ ). Исходные показатели динамометрии кистей коррелировали между собой ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ), длительностью заболевания (для левой кисти:  $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ), были отрицательно связаны с активностью РА (для правой кисти:  $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ), возрастом пациента в дебюте РА (для левой кисти:  $r = -0,54$ ,  $p < 0,05$ ). Через 1 месяц занятий ЛФК (табл. 17) наблюдалось улучшение показателей динамометрии правой кисти ( $p < 0,05$ ) и тенденция к увеличению силы левой кисти. Значение динамометрии правой кисти отрицательно коррелировало с исходным уровнем болевого синдрома ( $r = -0,58$ ,  $p < 0,05$ ), положительно – с исходными значениями динамометрии правой кисти ( $r = 0,91$ ,  $p < 0,05$ ) и силой левой кисти в динамике ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ). Через 1 месяц также отмечено снижение уровня боли по ВАШ ( $p < 0,05$ ), который коррелировал с индексом НАQ исходным и через 1 месяц ( $r = 0,62$ ,  $r = 0,69$ ,

$p < 0,05$ ). Индекс НАQ через 1 месяц выполнения физических упражнений достоверно не изменился. Через 3 месяца тренировок (табл. 17) наблюдалось дальнейшее увеличение силы правой кисти по сравнению с исходной ( $p < 0,05$ ) и измеренной через 1 мес. ( $p < 0,05$ ) и левой кисти по сравнению с исходной ( $p < 0,05$ ). Выраженность болевого синдрома по ВАШ существенно не изменилась по сравнению со значением, полученным через 1 месяц, и осталась на уровне слабой степени интенсивности. Через 3 месяца занятий отмечено улучшение функционального статуса по сравнению с исходным ( $p < 0,05$ ): индекс НАQ стал соответствовать минимальным нарушениям жизнедеятельности и коррелировал с показателем DAS28 ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ), наличием эрозивного артрита ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ), уровнем боли по ВАШ исходным и через 3 месяца ( $r = 0,46$ ,  $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ), был обратно связан со стартовыми показателями динамометрии правой кисти ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ).

### **Резюме к главе 5**

Полученные данные указывают на значимый вклад болевого синдрома, а также возраста больного, активности и длительности РА в формирование физического дефицита кистей и нарушений жизнедеятельности. Установлено, что модифицированный нами комплекс физических упражнений для суставов и мышц верхних конечностей, взятый из исследования SARAH (2012) [49], может успешно применяться в реабилитации больных РА с синдромом хрупкости. Так, было отмечено положительное влияние ЛФК на основные параметры РА в краткосрочном и среднесрочном периодах наблюдения: снижение болевого синдрома, улучшение функционального статуса и силы сжатия кистей. Предложенный комплекс упражнений обладает достаточным уровнем безопасности, легко выполним в домашних условиях и не требует значительных материальных и временных затрат, что обеспечивает высокую приверженность больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение продолжительности человеческой жизни в последние годы способствовало росту ассоциированных с возрастом состояний. Одним из них является хрупкость, или старческая астения – гериатрический синдром, проявляющийся повышенной уязвимостью к неблагоприятным факторам внешней среды и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери способности к самообслуживанию и смерти. Начальной стадией данного состояния является прехрупкость (преастения), которая, в случае отсутствия превентивных вмешательств, прогрессирует до хрупкости. Хрупкость является неблагоприятным вариантом старения, она ассоциирована с инвалидностью и требует больших затрат со стороны здравоохранения. Хронический повышенный уровень провоспалительных цитокинов крови рассматривается как основная причина формирования хрупкости. По данным ряда исследований, частота синдрома хрупкости среди пожилых людей, проживающих независимо, составляет около 10,7%, преастении — 41,6%.

Неуклонно увеличивается число работ, посвященных хрупкости у лиц с сопутствующей патологией. Есть основания полагать, что тяжелые коморбидные состояния способствуют преждевременному развитию хрупкости у больных не зависимо от хронологического возраста.

Особый интерес в медицинской науке представляет старческая астения у больных РА. Хроническое воспаление при РА ассоциировано с активными катаболическими процессами в организме, в том числе – с потерей белка в скелетной мышечной ткани. Данное состояние проявляется в виде саркопении – снижении мышечной массы, силы и функции, приводящем к падениям, переломам и повышенной летальности больных. Хрупкость и саркопении имеют сходные пути патогенеза, кроме того, саркопении лежит в основе основных клинических параметров фенотипической модели



хрупкости. Рядом зарубежных авторов установлена широкая распространенность хрупкости и прехрупкости в популяции больных РА. В нескольких исследованиях есть указания на возможную ключевую роль синдрома хрупкости в развитии физического дефицита и снижения качества жизни пациентов с РА.

Несмотря на актуальность проблемы, тема хрупкости при РА в зарубежной литературе освещается недостаточно, а отечественные исследования по данному вопросу не встречаются. В настоящее время отсутствует комплексный подход в выявлении хрупкости у больных РА, не созданы четкие алгоритмы ее диагностики. В нескольких работах сообщается, что высокая активностью РА, болевой синдром, возраст больного, длительность РА имеют определяющее значение в развитии хрупкости. Однако до сих пор отсутствуют сведения о предикторах развития хрупкости при РА, не уточнены связи между тяжестью хрупкости и параметрами РА, коморбидными состояниями, показателями МПКТ и композиционного состава тела. Недостаточный объем информации по данной проблеме существенно затрудняет проведение профилактических мероприятий у данной категории больных.

Цель научного исследования: установить частоту, клинические особенности и предикторы синдрома хрупкости у пациентов с ревматоидным артритом и коморбидной патологией.

В ходе нашего исследования обследован 101 пациент (86 женщин и 15 мужчин) с достоверным диагнозом РА (ACR/EULAR, 2010), в возрасте от 45 до 81 года (средний возраст 60 [52; 66] лет), проходивший стационарное лечение в ревматологической палате терапевтического отделения ОБУЗ «Городская клиническая больница №4» г. Иваново и ревматологическом отделении ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница». Из них 50 человек были моложе 60 лет. Длительность заболевания составила от 0,5 до 40 лет (в среднем, 8 [3; 15] лет), 15 пациентов имели ранний РА (длительность <1 года).

Преобладали пациенты с серопозитивным (82,2%) АЦЦП-позитивный (54,5%) РА умеренной активности (DAS28 по СОЭ 4,6 [3,7; 5,5]), II Rg-стадии (40,6%) по Штейнбрökerу, III ФК (60,4%). Внесуставные (системные) проявления в виде ревматоидных узелков выявлены у 19 больных.

В качестве БПВТ 73 человека (72,3%) получали метотрексат в средней дозе 15 [10; 20] мг в неделю, 19 (18,8%) больных - лефлюномид в дозе 20 мг в сутки. Часть пациентов получали ГИБТ в сочетании с метотрексатом (15 человек) или лефлюномидом (4 человека): 7 пациентам был назначен тоцилизумаб, 6 – абатацепт, 4 – ритуксимаб, 1 – цертолизумаба пэгол, 1 – адалимумаб. Остальные больные принимали: гидроксихлорохина сульфат – 6 пациентов (5,9%) в дозе 200 мг в сутки, сульфасалазин – 3 пациента в дозе 2 гр в сутки.

79,2% больных ранее принимали ГК в дозе 5 мг и более продолжительностью более трех месяцев. К началу исследования 68 пациентов принимали ГК в дозе 4 [2; 6] мг в сутки. Внутрисуставные инъекции с введением ГК (дипроспан, кинолог) выполнялись 14 пациентам (13,9%). Суммарная доза принятых ГК составила 1475 [300; 10000] мг.

Из коморбидных заболеваний наиболее часто встречались заболевания ЖКТ: хронический гастрит – у 51 пациента (50,5%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии – у 18 (17,8%), хронический панкреатит вне обострения – у 6 (5,9%), заболевания печени – у 21 (20,8%). ГБ страдали 67 больных (66,3%). Среди кардиоваскулярной патологии ЗХСН имели 18 (17,8%) пациентов, ИБС - 11 (10,9%), острый инфаркт миокарда в анамнезе – 6 (5,9%), ОНМК – 5 (5,0%). Среди заболеваний бронхолегочной системы встречались хронический бронхит – у 5 больных (5,0%), бронхиальная астма – у 2 (2,0%), ХОБЛ – 1 (0,9%), бронхоэктазы – у 1 (0,9%). Железодефицитная анемия легкой степени тяжести была выявлена у 27 (26,7%) больных. ХБП 1-3а стадии отмечена у 21 (20,8%) пациента. СД 2 типа был у 13 (12,9%) больных, из них 3 человека получали инсулинотерапию, остальные – пероральные сахароснижающие

препараты. Онкологическое заболевание в анамнезе имелось у 6 (5,9%) больных. Заболевания щитовидной железы наблюдались у 18 больных (17,8%): у 11 пациентов – эутиреоидный узловой зоб, у остальных – аутоиммунный тиреоидит.

Клинические методы исследования пациентов включали: сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр. Проводилась оценка показателей: DAS28, ВАШ, ИМТ, HAQ, SCORE.

Лабораторные методы исследования включали общий клинический анализ крови и мочи, определение биохимических (липидный профиль, уровень глюкозы, креатинина, печеночных трансаминаз, кальция, щелочной фосфатазы) и иммунологических (С-РБ, РФ, АЦЦП) показателей крови.

Всем пациентам выполнялись ЭКГ, ЭХО-КГ, рентгенологическое исследование кистей рук и стоп. Методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «Lunar Prodigy» («General Electric», USA) оценивали МПКТ позвоночника, шейки бедра и бедренной кости, а также композиционный состав тела. Оценка индивидуальной 10-летней вероятности низкотравматических переломов шейки бедра и основных остеопоротических переломов выполнялась с использованием калькулятора FRAX. Риск падений рассчитывали по шкале Морсе. ИТМ определялся как отношение суммарной тощей массы верхних и нижних конечностей масса тела (кг) к квадрату роста ( $m^2$ ). При значении ИТМ  $< 6 \text{ кг}/m^2$  говорили о наличии саркопении, при содержании жира  $\geq 32\%$  от общей массы – об ожирении. На основе полученных данных в ходе исследования композиционного состава тела пациентов выделяли фенотипы саркопении.

Диагностика синдрома хрупкости у больных РА проводилось с использованием фенотипической модели L.P. Fried (2001). В основе данного метода лежит выявление у больного ряда клинических критериев: 1) непреднамеренная потеря веса похудение  $\geq 4,5 \text{ кг}$  и более за прошедший год или ИМТ  $\leq 18,5 \text{ кг}/m^2$ ; 2) патологическая утомляемость (усталость); 3) увеличение времени, затрачиваемого на преодоление 4 м (медлительность);

4) снижение силы сжатия кистей; 5) гиподинамия. При наличии 3-х или более перечисленных критериев больные классифицировались как «хрупкие», 1-2 критериев – «прехрупкие», при полном отсутствии критериев – «крепкие».

Для оценки физической производительности использовали краткую батарею физических тестов, включающую определение равновесия, скорости ходьбы и выполнение теста подъема со стула без помощи рук пять раз.

Анализ нутритивного статуса больных проводили с использованием Краткой шкалы оценки питания. Когнитивный статус пациентов анализировали с помощью Краткого исследования психического состояния. Прогноз для жизни у полиморбидных больных оценивался с помощью индекса коморбидности Чарлсона.

Статистическую обработку данных проводили в пакетах прикладных программ MS EXCEL и STATISTICA, версия 6.0 (StatSoft). Для описания количественных данных, распределение которых отличалось от нормального, использовали медиану (Me) с интерквартильным интервалом [25-й; 75-й процентиля]. Достоверность различий распределения непрерывных переменных в двух независимых группах определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Критерий Пирсона (хи-квадрат) использовали для сравнения частот признаков. Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Факторный анализ проводили методом главных компонент с вращением корреляционной матрицы по методике Varimax raw. В составе каждого фактора значимыми считали линейные нагрузки при коэффициенте корреляции  $r \geq 0,7$ . Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Синдром хрупкости установлен у 41 больного (40,6%), прехрупкость – у 56 (55,4%) больных РА, «крепких» пациентов было четверо (4,0%). Пациенты с синдромом хрупкости были старше по возрасту, чем прехрупкие (63 [55; 69] и 57 [49; 65] лет соответственно,  $p < 0,05$ ), чаще имели доход ниже среднего (33 и 32 человека,  $p < 0,05$ ), реже работали (7 и 30,  $p < 0,05$ ) и чаще

были одиноки (24 и 20,  $p < 0,05$ ). Хрупкие больные по сравнению с прехрупкими имели более высокую активность РА по индексу DAS28 (5,0 [4,2; 5,9] и 4,4 [3,7; 4,9],  $p < 0,05$ ), более интенсивный болевой синдром по ВАШ (70 [50; 80] и 50 [30; 60] мм,  $p < 0,05$ ), более высокие показатели индекса HAQ (2,125 [1,625; 2,5] и 1,0 [0,375; 1,625],  $p < 0,05$ ). Среди хрупких чаще встречались больные с III Rg-стадией РА (15 и 6 человек,  $p < 0,05$ ), III ФК (30 и 29 человек,  $p < 0,05$ ).

Хрупкие пациенты по сравнению с прехрупкими имели более низкие значения динамометрии правой (3 [3; 8] и 8 [5; 13] кгс,  $p < 0,05$ ) и левой (4 [2,5; 7] и 6,5 [4; 10],  $p < 0,05$ ) кистей, затрачивали больше времени на преодоление 4 м (6,3 [5,0; 8,6] и 4,4 [3,4; 5,3] сек,  $p < 0,05$ ), чаще теряли вес без видимой причины (28 и 8 человек,  $p < 0,05$ ), имели повышенную утомляемость (39 и 27 человек,  $p < 0,05$ ) и в половине случаев страдали гиподинамией. Пациенты с синдромом хрупкости хуже выполняли тест подъема со стула без помощи рук, у них отмечена более низкая 10-летняя выживаемость по индексу коморбидности Чарлсона по сравнению с прехрупкими больными. У большинства хрупких пациентов установлен риск мальнутриции, в то время как среди прехрупких преобладали лица, не имевшие нарушений нутритивного статуса.

По объему получаемой БПВТ больные в изучаемых группах достоверно не различались, при этом суммарная доза принятых ГК у хрупких по сравнению с прехрупкими была существенно выше (3500 [700; 16000] и 900 [170; 4890] мг,  $p < 0,05$ ). Частота выявления хрупкости и прехрупкости не зависела от степени активности РА, однако в подгруппе с высокой активностью по сравнению с A1 и A2 больные имели наиболее низкие показатели силы сжатия обеих кистей, затрачивали больше времени на преодоление 4 м, имели более выраженные функциональные нарушения по HAQ и риск мальнутриции.

Среди пожилых больных хрупкие лица встречались чаще, чем прехрупкие (26 и 15 человек,  $p < 0,05$ ). У пожилых больных с обоими

фенотипами хрупкости по сравнению с более молодыми отмечалось существенное увеличение активности и Rg-стадии РА, функциональных ограничений по HAQ, худший прогноз выживаемости из-за обширного набора коморбидных состояний и более старшего возраста. Хрупкие больные старше и моложе 60 лет достоверно не различались по параметрам большинства критериев хрупкости, в большинстве имели риск мальнутриции.

У хрупких больных чаще, чем у прехрупких наблюдались ССЗ (26 и 7 человек,  $p < 0,05$ ), среди которых преобладали ХСН и ИБС. Хрупкие больные существенно чаще имеют очень высокий риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE по сравнению с прехрупкими (21 и 17 человек,  $p < 0,05$ ). Среди факторов КВР у хрупких доминировали АГ и гиподинамия. У хрупких в отличие от прехрупких отмечена сопряженность повышенного риска по SCORE со снижением уровня холестерина (4,5 [4,0; 5,4] и 5,2 [4,7; 6,0] ммоль/л,  $p < 0,05$ ), что соответствует феномену «липидного парадокса», встречающегося при РА [106].

Остеопороз достоверно чаще выявлялся у хрупких больных, остеопения – у прехрупких. У хрупких больных риск основных остеопоротических переломов по FRAX оказался в 2 раза выше, а риск перелома шейки бедра – в 4 раза выше, чем у прехрупких. Почти половина хрупких больных имели высокий риск падений по шкале Морсе, в то время как у большинства прехрупких риск падений отсутствовал или был низкий. По показателям BMD и T-критерию в шейке бедра и позвоночнике, ИТМ, объему жировой ткани, числу больных с саркопенией и ожирением по данным композиционного состава тела в изучаемых группах различий не выявлено. Прослежена тенденция к преобладанию наиболее неблагоприятных в прогностическом плане фенотипов композиционного состава тела (osteopenic ожирение и osteosarcopenic ожирение) в группе хрупких пациентов.

Полученные нами данные в результате факторного анализа позволяют считать главными предикторами синдрома хрупкости у больных РА высокую активность основного заболевания, обуславливающую нарушения жизнедеятельности через влияние на силу сжатия кистей, а также более старший возраст и коморбидность по ССЗ, ограничивающие продолжительность жизни больных. К менее значимым факторам риска хрупкости отнесены длительная высокодозовая терапия ГК и упадок питания, негативно влияющие на скорость ходьбы и физическую активность пациентов с РА.

Нами разработана и апробирована программа ЛФК для улучшения функции верхних конечностей и кистей у хрупких больных РА, результаты оценивались в краткосрочном и среднесрочном периодах наблюдения. Через 1 месяц тренировок отмечено существенное увеличение силы доминирующей (правой) кисти (исходно 5,5 [3,5; 10,3] кгс, через 1 мес. 7,0 [5,0; 10,6] кгс,  $p < 0,05$ ) и уменьшение болевого синдрома (исходно 58 [48; 70] мм, через 1 мес. 35 [23; 50] мм,  $p < 0,05$ ). Через 3 месяца занятий ЛФК наблюдалось значимое улучшение функционального статуса (индекс НАQ исходно 1,25 [0,9; 1,9], через 3 мес. 0,875 [0,5; 1,5],  $p < 0,05$ ), дальнейшее увеличение силы правой (через 1 мес. 7,0 [5,0; 10,6] мм, через 3 мес. 8,3 [5,2; 12,3] мм,  $p < 0,05$ ) и левой (исходно 5,0 [3,5; 7,5] мм, через 3 мес. 6,8 [5,0; 10,2] мм,  $p < 0,05$ ) кистей, сохранение достигнутых результатов по снижению уровня боли.

## ВЫВОДЫ

1. Хрупкость и прехрупкость характерны для больных РА и встречаются с частотой 40,6% и 55,4% соответственно. Среди больных РА среднего возраста синдром хрупкости также широко распространен и составляет 30,0%, прехрупкость – 66,0%.
2. Синдром хрупкости при РА ассоциирован с более старшим возрастом больного, более высокой активностью и рентгенологической стадией основного заболевания, нарушением статуса питания, более низким социальным положением. У хрупких больных РА по сравнению с прехрупкими более выражены проявления физического дефицита, заключающегося в снижении показателей динамометрии кистей, скорости ходьбы, физической активности, а также более низкий уровень качества жизни (высокие показатели HAQ-DI). Хрупкие больные РА по сравнению с прехрупкими получают более длительную и интенсивную терапию ГК при одинаковом объеме БПВТ.
3. Хрупкие и прехрупкие больные старше 60 лет по сравнению с лицами моложе 60 лет имеют более высокую активность РА и худший прогноз по выживаемости в связи с возрастом и тяжелой коморбидной патологией. Хрупкие больные независимо от возрастной категории имеют сходный уровень физического функционирования по большинству показателей фенотипической модели L.P. Fried.
4. Для хрупких больных характерна высокая коморбидность по ССЗ, преимущественно за счет ХСН и ИБС. У них отмечены более высокие показатели абсолютного 10-летнего фатального риска от ССО по шкале SCORE по сравнению с прехрупкими за счет возраста, АГ и гиподинамии. Для хрупких пациентов характерна тенденция к более низкому уровню



холестерина при достоверно более высоком риске летальности (феномен «липидного парадокса»).

5. У хрупких пациентов с РА достоверно чаще, чем у прехрупких, выявляется остеопороз (36,6% и 17,9% соответственно,  $p < 0,05$ ) и реже – остеопения (11,1% и 34,8%,  $p < 0,05$ ). Хрупкие являются группой высокого риска развития переломов: риск основных остеопоротических переломов по FRAX у них оказался в 2 раза выше, а риск перелома шейки бедра – в 4 раза выше, чем у прехрупких ( $p < 0,05$ ). 43,9% хрупких больных РА имеют высокий риск падений, в то время как у большинства прехрупких риск падений отсутствует.
6. Ключевую роль в формировании хрупкости при РА играет высокая активность основного заболевания, способствующая нарушениям функционального статуса через влияние на силу сжатия кистей, а также более старший возраст, ассоциированный с коморбидностью по ССЗ и риском летальности. Кроме того, длительная высокодозовая терапия ГК и упадок питания у хрупких больных РА потенцируют саркопению, обуславливающую снижение скорости ходьбы и гиподинамию.
7. Включение в реабилитационные мероприятия у хрупких больных РА ЛФК по укреплению суставов и мышц верхних конечностей в краткосрочном периоде способно значительно уменьшить болевой синдром и увеличить силу сжатия доминирующей кисти, в среднесрочном периоде – минимизировать функциональные нарушения и способствовать дальнейшему улучшению показателей динамометрии обеих кистей.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным РА независимо от возраста и давности РА целесообразно проводить диагностику на наличие синдрома хрупкости. В качестве диагностического метода возможно применение фенотипической модели хрупкости L.P. Fried. Пациентов старше 60 лет с РА высокой активности и III-IV рентгенологической стадии, страдающих тяжелыми сопутствующими заболеваниями, длительно принимающих ГК в дозе 5 мг/сут. и более, рассматривать как группы повышенного риска развития хрупкости.
2. Ревматологу и терапевту на поликлиническом приеме при комплексном обследовании пациентов с РА, кроме параметров основного заболевания, необходимо также контролировать и оценивать динамику показателей силы кистей методом динамометрии, скорости ходьбы, изменение веса больного.
3. При ведении больных РА рекомендуется своевременное и адекватное по объему и дозе назначение БПВП для достижения максимального контроля активности заболевания, при этом стремиться к сокращению в назначаемой терапии доли стероидов.
4. Рекомендуется у больных РА не зависимо от фенотипа хрупкости проводить регулярный скрининг сердечно-сосудистых заболеваний, выявлять и по возможности модифицировать факторы кардиоваскулярного риска, особое внимание уделить контролю АД, физической активности и массы тела. При обнаружении отклонений – направлять к специалисту соответствующего профиля для углубленного обследования и коррекции лечения.
5. Рекомендуется ежегодное выполнение остеоденситометрии хрупким и прехрупким больным РА ввиду предрасположенности к развитию

остеопороза/остеопении. Данное исследование целесообразно сочетать с изучением композиционного состава тела в связи с частой встречаемостью у данной категории пациентов дефицита мышечной массы и избытка объема жировой ткани при нормальном или незначительно повышенном ИМТ.

6. Реабилитационные мероприятия у больных РА должны быть направлены на поддержание достаточной физической активности и базироваться на регулярном выполнении силовых упражнений, а также включать нутритивную поддержку. Пристального внимания заслуживает укрепление суставов и мышц верхних конечностей, улучшение функции ревматоидной кисти. Кроме того, больным с риском мальнутриции или дефицитом питания необходимо проводить коррекцию диеты путем включения в рацион белковых добавок, витаминов и минералов при сохранении достаточной калорийности рациона.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
- БПВТ – базисная противовоспалительная терапия
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
- ГК – глюкокортикоиды
- ИЛ – интерлейкин
- ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- ИТМ – индекс тощей массы
- КВР – кардиоваскулярный риск
- КГО – комплексная гериатрическая оценка
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛФК – лечебная физическая культура
- МПКТ – минеральная плотность костной ткани
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ООСЗ – общая оценка состояния здоровья
- ОП – остеопороз
- РА – ревматоидный артрит
- РФ – ревматоидный фактор
- СД – сахарный диабет
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- С-РБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТПН – терминальная почечная недостаточность

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧБС – число болезненных суставов

ЧПС – число припухших суставов

DAS – Disease Activity Score, индекс активности заболевания

FRAX – десятилетняя вероятность остеопоротических переломов

HAQ – Health Assessment Questionnaire, оценка состояния здоровья

IPAQ – International Physical Activity Questionnaire, международный опросник по физической активности

MMSE – Mini-Mental State Examination, краткое исследование психического состояния

MNA – Mini Nutrition Assessment, Краткая шкала оценки питания

SD – стандартное отклонение

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бикбулатова, Л.Ф. Шкала оценки усталости (перевод на русский язык), адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии / Л.Ф. Бикбулатова, М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, №1. – С. 37-42.
2. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике / О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина, В.С. Остапенко [и др.] // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30, № 2. – С. 236–242.
3. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / Л. И. Алексеева, И. А. Баранова, К. Ю. Белова [и др.]. – Ярославль, 2014. – 24 с.
4. Клинические рекомендации «Старческая астения» / О.Н. Ткачева, Ю.В. Котовская, Н.К. Рунихина [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – Т. 1. – С. 11-46.
5. Мясоедова, С.Е. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите / С.Е. Мясоедова, О.А. Рубцова, Е.Е. Мясоедова // Клиницист. – 2016. – Т.10, №3. – С. 41-45.
6. Насонов, Е. Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Е. Л. Насонов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.
7. Орлова Е.В. Комплексная реабилитация больных ранним ревматоидным артритом: результаты 6-месячной программы / Е.В. Орлова, Д.Е. Каратеев, А.В. Кочетков // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51, №4 – С. 398-406.
8. Применение интенсивной лечебной физкультуры и интервальных гипоксических тренировок при ревматоидном артрите в условиях стационара / А.С. Носкова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2007. – Т.12, № 3-4. – С. 113-114.

9. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М., 2006. – 320 с.
10. A comparison of two pre-operative frailty measures in older surgical cancer patients / S.R. Kristjansson, B. Ronning, A. Hurria [et al.] // *J Geriatr Oncol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 1–7.
11. ACSM's Exercise Management for Persons with Chronic Diseases and Disabilities / J.L. Durstine, G.E. Moore, P.L. Painter [et al.] // Champaign, Ill, USA: Human Kinetics, 2016.
12. Adverse outcomes of frailty in the elderly: the Rotterdam study / L. Lahousse, B. Maes, G. Ziere [et al.] // *Eur J Epidemiol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 419–27.
13. A Multidimensional Model of Fatigue in Patients with Rheumatoid Arthritis / P.M. Nicassio, S.R. Ormseth, M.K. Custodio [et al.] // *J Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39, № 9. – P. 1807–1813.
14. Angulo, J. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults / J. Angulo, M. El Assar, L. Rodríguez-Mañas // *Mol. Asp. Med.* – 2016. – Vol. 50. – P. 1–32.
15. A Prospective Study of Frailty in Nephrology-Referred Patients With CKD / B. Roshanravan, M. Khatri, C. Robinson-Cohen [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 60, № 6. – P. 912–921.
16. A randomized controlled trial of home exercise on the rheumatoid hand / H. Hoenig [et al.] // *J Rheumatol.* – 1993. – Vol. 20 – P. 785–9.
17. A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: The Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS) / N.K. Latham, C.S. Anderson, A. Lee [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society.* – 2003. – Vol. 51. – P. 291–299.
18. Are men at greater risk of lean mass deficits in rheumatoid arthritis? / J.F. Baker, J. Long, S. Ibrahim [et al.] // *Arthritis care & research.* – 2015. – Vol. 67, № 1. – P. 112–119.

19. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission / J. Guralnik, E. Simonsick, L. Ferrucci [et al.] // *J Gerontol.* – 1994. – Vol. 49, № 2. – P. 85-94.
20. Assessment for frailty is useful for predicting morbidity in elderly patients undergoing colorectal cancer resection whose comorbidities are already optimized / Tan K.Y., Kawamura Y.J., Tokomitsu A. [et al.] // *Am J Surg.* – 2012. – Vol. 204. – P. 139–143.
21. Association of performancebased and self-reported function-based definitions of frailty with mortality among patients receiving hemodialysis / K.L. Johansen, L.S. Dalrymple, D. Glidden [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – Vol. 11. – P. 626–632.
22. Benefits of exercise in rheumatoid arthritis / J.K. Cooney, R.J. Law, V. Matschke [et al.] // *J Aging Res.* – 2011. – Vol. 2011, № 681640.
23. Bindawas, S.M. Longitudinal Relationship Between Knee Pain Status and Incident Frailty: Data from the Osteoarthritis Initiative / S.M. Bindawas, V. Vennu, B. Stubbs // *Pain Med.* – 2018. – Vol. 19, № 11. – P. 2146–53.
24. Biology of frailty: Modulation of ageing genes and its importance to prevent age-associated loss of function / J. Vina, F.J. Tarazona-Santabalbina, P. Perez-Ros [et al.] // *Mol Aspects Med.* – 2016. – Vol.50. – P. 88–108.
25. Body mass index and risk for end-stage renal disease / C.Y. Hsu, C.E. McCulloch, C. Iribarren [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2006. – Vol. 144, № 1. – P. 21–28.
26. Borg, G. Psychophysical bases of perceived exertion / G. Borg // *Med Sci Sports Exerc.* – 1982. – Vol. 14, № 5 – P. 377–81.
27. 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.
28. Cardiovascular Health Study Collaborative Research G. Frailty in older adults: evidence for a phenotype / L.P. Fried, C.M. Tangen, J. Walston [et al.] // *The*



- journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. – 2001. – Vol. 56, № 3. - P. 146–156.
29. Cawood, A.L. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements / A.L. Cawood, M. Elia, R.J. Stratton // *Ageing Res Rev.* – 2012. – Vol. 11. – P. 278–296.
30. Chen, C.C. A concept analysis of malnutrition in the elderly / C.C. Chen, L.S. Schilling, C.H. Lyder // *J Adv Nurs.* – 2001. – Vol. 36. – P. 131-42.
31. Choi S.J., Rho Y.H., Ji J.D. Genome scan meta-analysis of rheumatoid arthritis / S.J. Choi, Y.H. Rho, J.D. Ji [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2006. – Vol. 45. – P. 166 - 170
32. Clegg, A. Frailty and the endocrine system / A. Clegg, Z. Hassan-Smith // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6, № 9. – P. 743–52.
33. Clinical definition of sarcopenia / V. Santilli, A. Bernetti, M. Mangone [et al.] // *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* – 2014. – Vol. 11, № 3. – P. 177-180.
34. Coexisting Frailty With Heart Failure / I. Uchmanowicz, J. Nessler, R. Gobbens [et al.] // *Front. Physiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 791.
35. Cognitive impairment improves the predictive validity of physical frailty for mortality in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation / S.R. Jha, M.K. Hannu, K. Gore [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2016. – Vol. 35, № 9. – P. 1092–100.
36. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee / G.M. van Dijk, C. Veenhof, F. Schellevis [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2008. – Vol. 9. – P. 95.
37. Comparison of frequency of frailty and severely impaired physical function in patients  $\geq 60$  years hospitalized with acute decompensated heart failure versus chronic stable heart failure with reduced and preserved left ventricular ejection fraction / Reeves G. R., Whellan D. J., Patel M. [et al.] // *J. Am. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 117. – P. 1953–1958.

38. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study / S.R. Kristjansson, A. Nesbakken, M.S. Jordhoy [et al.] // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2010. – Vol. 76. – P. 208–217.
39. Conservative hand therapy treatments in rheumatoid arthritis—a randomized controlled trial / A. O’Brien [et al.] // *Rheumatology.* – 2006. – Vol. 45 – P. 577–83.
40. Correlation between frailty and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: Data from the CHIKARA study / M. Tada, Y. Yamada, K. Mandai [et al.] // *Geriatr Gerontol Int.* – 2019. – Vol. 19, № 12. – P. 1220-1225.
41. Decline in functional performance predicts later increased mobility loss and mortality in peripheral arterial disease / M.M. McDermott [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 962–970.
42. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study / S.W. Park, B.H. Goodpaster, E.S. Strotmeyer [et al.] // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55. – P. 1813–1818.
43. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR Task force / C. Strehl, J.W.J. Bijlsma, M. de Wit [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 952 – 7.
44. Denfeld, Q.E. The Prevalence of Frailty in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis / Q.E. Denfeld, K. Winters-Stone, J.O. Mudd // *Int J Cardiol.* – 2017. – Vol. 1, № 236. – P. 283–289.
45. Determinants of frailty in primary care patients with COPD: the Greek UNLOCK study / D. Ierodiakonou, M. Kampouraki, I. Poulonirakis [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2019. – Vol. 19. – P. 63.
46. Determining pathways to improvements in fatigue in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis / K.L. Druce, G.T. Jones, G.J. Macfarlane [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – Vol. 67, № 2303\_10.

47. Development and validation of a multidimensional frailty screening instrument in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: the Comprehensive Rheumatologic Assessment of Frailty (CRAF) index / F. Salaffi, M. Di Carlo, S. Farah [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2020. – Vol. 38. – P. 488-499
48. Diet and Rheumatoid Arthritis Symptoms: Survey Results From a Rheumatoid Arthritis Registry / S.K. Tedeschi, M. Frits, J. Cui [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2017. – Vol. 69. – P. 1920-25.
49. Development and delivery of an exercise intervention for rheumatoid arthritis: Strengthening and stretching for rheumatoid arthritis of the hand (SARAH) trial / P.J. Heine [et al.] // *Physiotherapy.* – 2012. – Vol. 98 – P. 121-130.
50. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? / C. Gioia, B. Lucchino, M.G. Tarsitano [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – P. 1456.
51. Education, self-management, and upper extremity exercise training in people with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial / V.L. Manning [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2014. – Vol. 66. – P. 217–27.
52. Effects of a physical activity intervention on measures of physical performance: Results of the lifestyle interventions and independence for Elders Pilot (LIFE-P) study / M. Pahor, S.N. Blair, M. Espeland [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2006. – Vol. 61, № 11. – P. 1157-65.
53. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial / A.B. Lemmey [et al.] // *Arthritis Care and Research.* – 2009. – Vol. 61, № 12 – P. 1726–1734.
54. Effects of isotonic and isometric hand exercises on pain, hand functions, dexterity and quality of life in women with rheumatoid arthritis / B. Dogu [et al.] // *Rheumatol Internat.* – 2013. – Vol. 33 – P. 2625–30.
55. Effects of prolonged combined strength and endurance training on physical fitness, body composition and serum hormones in women with rheumatoid arthritis and in healthy controls / A. Hakkinen [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology.* – 2005. – Vol. 23, №4 – P. 505–512.

56. Elderly women accommodate to a low-protein diet with losses of body cell mass, muscle function, and immune response / C. Castaneda, J.M. Charnley, W.J. Evans [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 1995. – Vol. 62. – P. 30–39.
57. EULAR evidencebased recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA» / M.J. Peters, D.P. Symmons, D.W. McCarey [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 325 – 31.
58. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update / R. Agca, S.C. Heslinga, S. Rollefstad [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – Vol. 76. – P. 17-28.
59. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A. J. Cruz-Jentoft, J. P. Baeyens, J. M. Bauer [et al.] // *Age Ageing.* – 2010. – Vol. 39, № 4. – P. 412–423.
60. Examining five- and ten-year survival in older women with breast cancer using cancer-specific geriatric assessment. Clough-Gorr K.M., Thwin S., Stuck A.E. et al. // *Eur J Cancer* 2012; 48: 805–812.
61. Exercises to improve function of the rheumatoid hand (SARAH): a randomized controlled trial / S.E. Lamb [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385, № 9966 – P. 421-9.
62. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people / M.A. Fiatarone, E.F. O’Neill, N.D. Ryan [et al.] // *The New England journal of medicine.* – 1994. – Vol. 330. – P. 1769–1775.
63. Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model / S. Hewlett, T. Chalder, E. Choy [et al.] // *Rheumatology.* – 2011. - Vol. 50, № 1004–6.20819797.
64. Firestein, G. *Rheumatoid Arthritis* / G. Firestein, G. Panayiand, F. Wollheim // Oxford University Press. – 2006. – P. 173—92.

65. 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.
66. FRAIL-HF, a study to evaluate the clinical complexity of heart failure in nondependent older patients: rationale, methods and baseline characteristics / M.T. Vidán, E. Sánchez, F. Fernández-Avilés [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2014. – Vol. 37. – P. 725–732.
67. Frailty among patients receiving hemodialysis: Evolution of components and associations with mortality / K.L. Johansen, C. Delgado, G.A. Kaysen [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 74. – P. 380–386.
68. Frailty and cardiovascular risk in communitydwelling elderly: a population-based study / N. Ricci, G.S. Pessoa, E. Ferrioli [et al.] // *Clin Interv Aging.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1677–1685.
69. Frailty and clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease / C.C. Kennedy, P.J. Novotny, N.K. LeBrasseur [et al.] // *Annalsats.* – 2018. – Vol. 16, № 2. – P. 1–34.
70. Frailty and hip osteoarthritis in men in the MrOS cohort / B.L. Wise, N. Parimi, Y. Zhang [et al.] // *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* – 2014. – Vol. 69, № 5. – P. 602–8.
71. Frailty and patient-reported outcomes in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: are they independent entities? / M. Kusunose, T. Oga, S. Nakamura [et al.] // *BMJ Open Respir Res.* – 2017. - Vol. 4, № 1. – P. 1–7.
72. Frailty and reduced physical function go hand in hand in adults with rheumatoid arthritis: a U.S. observational cohort study / J.S. Andrews [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 36, №5. – P. 1031-1039.
73. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis / M.A. McAdams-DeMarco, A.,Law, M.L. Salter [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2013. – Vol. 61. – P. 896–901.

74. Frailty as a predictor of negative health outcomes in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis / F. Mei, Q. Gao, F. Chen [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2021. – Vol. 22. – P. 535–543.e7.
75. Frailty, body composition and the risk of mortality in incident hemodialysis patients: The predictors of arrhythmic and cardiovascular risk in end stage renal disease study / J. Fitzpatrick, S.M. Sozio, B.G. Jaar [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 346–354.
76. Frailty consensus: a call to action / J.E. Morley, B. Vellas, G.A. van Kan [et al.] // *J Am Med Dir Assoc.* – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 392–397.
77. Frailty: implications for clinical practice and public health / E.O. Hoogendijk, J. Afilalo, K.E. Ensrud [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394, № 10206. – P. 1365–75.
78. Frailty in elderly people / A. Clegg, J. Young, S. Iliffe [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. – P. 752–762.
79. Frailty in end-stage renal disease: comparing patient, caregiver, and clinician perspectives / D.A. Clark, U. Khan, B.A. Kiberd [et al.] // *BMC Nephrology.* – 2017. – Vol. 18. – P.148.
80. Frailty in people with COPD, using the National Health and nutrition evaluation survey dataset (2003-2006) / S.K. Park, C.R. Richardson, R.G. Holleman [et al.] // *Heart Lung.* – 2013. – Vol. 42. – P. 163–70.
81. Frailty in seropositive rheumatoid arthritis patients of working age: a crosssectional study / S. Haider, I. Grabovac, C. Berner [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2019. – Vol. 37, № 4. – P. 585–92.
82. Frailty is a predictive factor of readmission within 90 days of hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal study / R. Bernabeu-Mora, G. Garcia-Guillamon, E. Valera-Novella [et al.] // *Ther Adv Respir Dis.* – 2017. – Vol. 11. – P. 383–92.
83. Frailty syndrome in ambulatory patients with COPD / P. Limpawattana, S. Putraveepong, P. Inthasuwan [et al.] // *International Journal of COPD.* – 2017. – Vol.12. – P. 1193–1198.

84. Frailty syndrome in patients with rheumatoid arthritis / L.A. Barile-Fabris, M. Perez-Cristobal, R.J. Merlos-Lopez [et al.] // *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* – 2016. – Vol. 54 (Suppl 2). – P. 210-215.
85. 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.
86. Hammond, A. The effectiveness of home hand exercise programmes in rheumatoid arthritis: a systematic review / A. Hammond, Y. Prior // *British Medical Bulletin.* – 2016. – Vol. 119 – P. 49–62.
87. Harris, E.D. Jr Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy / E.D. Harris // *N Engl J Med.* – 1990. – Vol. 322. – P. 1277 – 1289.
88. Health ABC study. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study / D.K. Houston, B.J. Nicklas, J. Ding [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2008. – Vol. 87. – P. 150–155.
89. He, W., Goodkind, D., Kowal, P. An Aging World: 2015. In: Bureau USC. , editor. *International Population Reports, P95/16-1.* Washington, DC: U.S. Government Publishing Office. – 2016. Доступно по: <https://www.census.gov/content/dam/Census/library/publications/2016/demo/p95-16-1.pdf>. Accessed 07/05/2017
90. Hippisley-Cox, J. Development and validation of QMortality risk prediction algorithm to estimate short term risk of death and assess frailty: cohort study / J. Hippisley-Cox, C. Coupland // *BMJ.* – 2017. – Vol. 20, № 358. - j4208
91. Hua, C. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies / Hua C., Buttgereit F., Combe B. // *RMD Open.* – 2020. – Vol. 6. – P. e000536.
92. Hyperglycemia is associated with the incidence of frailty and lower extremity mobility limitations in older women / R.R. Kalyani, J. Tian, Q.-L. Xue [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1701–1707.

93. IL-6-independent association of elevated serum neopterin levels with prevalent frailty in community-dwelling older adults / S.X. Leng, X. Tian, A. Matteini [et al.] // *Age Ageing*. – 2011. – Vol. 40, № 4. – P. 475–81.
94. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the health, aging, and body composition study / A. Kalogeropoulos, V. Georgiopoulou, B.M. Psaty [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 2129–2137.
95. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength / L.A. Schaap, S.M. Pluijm, D.J. Deeg [et al.] // *American Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 119, № 526. – P.9-17.
96. Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: The Chingford study / Livshits G., Zhai G., Hart D.J. [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60, № 7. – P. 2037–45.
97. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity / C.L. Craig [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2003. – Vol. 35, №8. – P. 1381-1395.
98. Is a longterm high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial / Z.D. Jong [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2003. – Vol. 48, № 9 – P. 2415–2424.
99. Is hyperglycemia associated with frailty status in older women? / C.S. Blaum, Q.L. Xue, J. Tian [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2009. – Vol. 57. – P. 840–847.
100. Kanis, J.A. Assessment of osteoporosis at the primary Health Care Level / J.A. Kanis // WHO Collaboraing Centre for Metabolic Bone Disease, University of Sheffield. – 2007.
101. Kahn, A. Epigenetics and aging: status, challenges, and needs for the future / A. Kahn, M.F. Fraga // *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. – 2009. – Vol. 64, № 2. – P. 195–8.
102. Knee osteoarthritis and frailty: findings from the Multicenter Osteoarthritis Study and Osteoarthritis Initiative / D. Misra, D.T. Felson, R.A. Silliman [et al.] // *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. – 2015. – Vol. 70, № 3. – P. 339–44.



103. Lee, H.-J. Prevalence and Associated Factors of Frailty and Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis / H.-J. Lee, Y.-J. Son // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 3471.
104. Lee, Y.H. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis / Y.H. Lee, S.-C. Bae // *Clin Exp Rheumatol*. – 2016. – Vol. 34, № 5. – P. 827-833.
105. Level of inflammatory factors in chronic hemodialysis patients with and without cardiovascular disease / S. Taheri, A. Baradaran, M. Aliakbarian [et al.] // *J. Res. Med. Sci*. – 2017. – Vol. 22. – P. 1–5.
106. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease / E. Myasoedova, C.S. Crowson, H.M. Kremers [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2011. – Vol. 70. – P. 482-487.
107. Low glycated hemoglobin level is associated with severity of frailty in Japanese elderly diabetes patients / Yanagita I., Fujihara Y., Eda T. [et al.] // *J Diabetes Investig*. – 2017.
108. Mann, D.L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited / D.L. Mann // *Circ. Res*. – 2015. – Vol. 116. – P. 1254–1268.
109. Martin, A.I. Hormones and Muscle Atrophy. In: J. Xiao, editor / A.I. Martin, T. Priego, A. Lopez-Calderon // *Muscle Atrophy*. Singapore: Springer Singapore. – 2018. – P. 207–33.
110. McInnes, I. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. McInnes, G. Schett // *Nat Rev Immunol*. – 2007. – Vol. 7, № 6. – P. 429–442.
111. Measuring frailty in heart failure: a community perspective / S.M. McNallan, A.M. Chamberlain, Y. Gerber [et al.] // *Am. Heart J*. – 2013. – Vol. 166. – P. 768–774.
112. Metabolic syndrome, chronic kidney, and cardiovascular diseases: role of adipokines / M. Tesouro, M.P. Canale, G. Rodia [et al.] // *Cardiol Res Pract* 2011. – 2011, № 653182.

113. Mitnitski, A.B. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging / A.B. Mitnitski, A.J. Mogilner, K. Rockwood // *Scientific World Journal*. – 2001. – Vol. 1. – P. 323–36.
114. Motta, F., Frailty in rheumatic diseases / F. Motta, A. Sica, C. Selmi // *Front Immunol*. – 2020. – Vol. 11, № 576134. – P.
115. Myopenia is associated with joint damage in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study / J.-Z. Lin, J.-J. Liang, J.-D. Ma [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 355-367.
116. National Institute on Aging and World Health Organization. Global Health and Aging. - 2011. Доступно по: <https://www.nia.nih.gov/research/publication/global-health-and-aging/living-longer>.
117. O'Brien, M.S. Age and frailty as risk factors for the development of osteoarthritis / M.S. O'Brien, J.J. McDougall // *Mech Ageing Dev*. – 2019. – Vol. 180. – P. 21–8.
118. Older breast cancer survivors: geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up / K.M. Clough-Gorr, A.E. Stuck, S.S. Thwin [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 28. – P. 380–386.
119. Osteoarthritis and frailty in elderly individuals across six European countries: results from the European Project on OsteoArthritis (EPOSA) / M.V. Castell, S. van der Pas [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord*. – 2015. – Vol. 16. – P. 359
120. Ozfirat, Z. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes / Z. Ozfirat, T.A. Chowdhury // *Postgrad Med J*. – 2010. – Vol. 86. – P. 18–25.
121. Pain Increases the Risk of Developing Frailty in Older Adults with Osteoarthritis / N. Veronese, S. Maggi, C. Trevisan [et al.] // *Pain Med*. – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 414–27.
122. Pathophysiology of heart failure and frailty: a common inflammatory origin? / L. Bellumkonda, D. Tyrrell, S.L. Hummel [et al.] // *Aging Cell*. – 2017. – Vol. 16. – P. 444–450.

123. Patient perspectives on achieving treat-to-target goals: a critical examination of patient-reported outcomes / J.R. Curtis, Y. Shan, L. Harrold [et al.] // *Arthritis care & research.* – 2013. – Vol. 65, № 10. – P. 1707–1712.
124. Perkisas, S. Where frailty meets diabetes / S. Perkisas, M. Vandewoude // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2016. – Vol. 32 (Suppl 1). – P. 261–267.
125. Philippou, E. Are we really what we eat? Nutrition and its role in the onset of rheumatoid arthritis / E. Philippou, E. Nikiphorou // *Autoimmun. Rev.* – 2018. – Vol. 17. – P. 1074–1077.
126. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study / M. Maddocks, S.S.C. Kon, J.L. Canavan [et al.] // *Thorax.* – 2016. – Vol. 71, № 11. – P. 988–995.
127. Prediction of Falls in Acute Care Using The Morse Fall Risk Scale / V.D. Jewell [at al.] // *Occup Ther Health Care Actions.* – 2020. – Vol. 34, № 4. – P. 307-319.
128. Prevalence of Frailty and Evaluation of Associated Variables Among COPD Patients / L. de S. Dias, A.C.G. Ferreira, J.L. Rodrigues da Silva Junior [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2020. – Vol. 15. – P. 1349–1356
129. Prevalence of frailty and its associated factors in patients with rheumatoid arthritis: a crosssectional analysis / F. Salaffi, M. Di Carlo, S. Farah [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2019. – Vol. 38, № 7. – P. 1823–30.
130. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review / R.M. Collard, H. Boter, R.A. Schoevers [et al.] // *J Am Geriatrics Soc.* – 2012. – Vol. 60, № 8. – P. 1487–92.
131. Prognostic implication of frailty and depressive symptoms in an outpatient population with heart failure / J. Lupón, B. González, S. Santa Eugenia [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2008. – Vol. 61. – P. 835–842.
132. Ramani, L. Comprehensive geriatric assessment / L. Ramani, D.S. Furmedge, S.P. Reddy [et al.] // *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. - 2014. – Vol. 75 (Suppl 8). – P. 122–125.

133. Reduced handgrip strength as a marker of frailty predicts clinical outcomes in patients with heart failure undergoing ventricular assist device placement / C.J. Chung, C. Wu, M. Jones [et al.] // *J Card Fail.* – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 310–5.
134. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults / J. Walston, E.C. Hadley, L. Ferrucci [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2006. – Vol. 54. – P. 991–1001.
135. Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized, controlled trial / C. Castaneda, P.L. Gordon, K.L. Uhlin [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2001. – Vol. 135, № 11. – P. 965–976.
136. Risk factors for mortality in elderly haemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis / Y.H. Song, G.Y. Cai, Y.F. Xiao [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2020. – Vol. 21. – P. 1–10.
137. Risk of frailty in elderly with COPD: a population-based study / L. Lahousse, G. Ziere, V.J. Verlinden [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2016. – Vol. 71, № 5. – P. 689–695.
138. Role of frailty in patients with cardiovascular disease / J. Afilalo, S. Karunanathan, M.J. Eisenberg [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103. – P. 1616–1621.
139. Romero-Ortuno, R. The SHARE frailty instrument for primary care predicts incident disability in a European population-based sample / R. Romero-Ortuno, D. O’Shea, R.A. Kenny // *Qual Prim Care.* – 2011. – Vol. 19, № 5. – P. 301-30.
140. Ronningen, A. Effect of an intensive hand exercise programme in patients with rheumatoid arthritis / A. Ronningen, I. Kjekken // *Scand J Occup Ther.* – 2008. – Vol. 15 – P. 173–83.
141. Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review / H.J. An, K. Tizaoui, S. Terrazzino [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 5678.

142. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives / Y. Rolland, S. Czerwinski, G. Abellan Van Kan [et al.] // *J Nutr Health Aging*. – 2008. – Vol. 12. – P. 433–450.
- 143 Sarcopenia, obesity, and inflammation - results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study / M. Cesari, S.B. Kritchevsky, R.N. Baumgartner [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2005. – Vol. 82. –P. 428-434.
144. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A.J. Cruz-Jentoft [et al.] // *Age and Ageing*. – 2018. – P. 1-16.
145. Serial estimation of interleukin-6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis / B. Dasgupta, M. Corkill, B. Kirkham [et al.] // *J Rheumatol*. – 1992. – Vol.19, № 1. – P. 22—5.
146. Sex and age differences in fragility in a heart failure population / S. Altimir, J. Lupón, B. González [et al.] // *Eur. J. Heart Fail*. – 2005. – Vol. 7. – P. 798–802.
147. Shinmura, K. Cardiac senescence, heart failure, and frailty: a triangle in elderly people / K. Shinmura // *Keio J. Med*. – 2016. – Vol. 65. – P. 25–32.
148. Stuck, A.E. Comprehensive geriatric assessment for older adults / A.E. Stuck, S. Iliffe // *BMJ*. – 2011. – Vol. 343
149. The effect of isometric exercise of the hand on the synovial blood flow in patients with rheumatoid arthritis measured by colour Doppler ultrasound / K. Ellegaard [et al.] // *Rheumatol Internat*. – 2013. – Vol. 33 – P. 65–70.
150. The Impact of Frailty on Changes in Physical Function and Disease Activity Among Adults With Rheumatoid Arthritis / J.S. Andrews, L. Trupin, K.D. Wysham [et al.] // *ACR Open Rheumatology*. – 2019. - Vol. 1, No. 6. – P. 366 – 372.
151. The Mini-Cog: a cognitive «vital signs» measure for dementia screening in multi-lingual elderly / S. Borson, J. Scanlan, M. Brush [et al.] // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2000. – Vol. 15. – P. 1021–1027.

152. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency / M.G. Shlipak, C. Stehman-Breen, L.F. Fried [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 43. – P. 861–867.
153. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review / C. Handforth, A. Clegg, C. Young [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2015. – Vol. 26. – P. 1091–1101.
154. The relationship between COPD and frailty / A. Marengoni, D.L. Vetrano, E. Manes-Gravina [et al.] // *Chest.* – 2018. – Vol. 154, № 1. – P. 21–40.
155. The Role of Sleep Disturbance, Depression, Obesity, and Physical Inactivity in Fatigue in Rheumatoid Arthritis / P. Katz, M. Margaretten, L. Trupin [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2016. – Vol. 68, № 1. – P. 81–90.
156. The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community / D. Saliba, M. Elliott, L.Z. Rubenstein [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2001. – Vol. 49, № 12. – P. 1691 – 1699.
157. Topinkova, E. Aging, Disability and Frailty / E. Topinkova // *Ann Nutr Metab.* – 2008. – Vol. 52 (suppl 1). – P. 6–11.
158. Transitions between frailty states among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis / G. Kojima, Y. Taniguchi, S. Iliffe [et al.] // *Ageing Res Rev.* – 2019. – Vol. 50. – P. 81–8.
159. Validation of a combined comorbidity index / M. Charlson [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 1994. – Vol. 47, №11. – P. 51-1245.
160. Vlieland, T.P.M.V. Non-drug therapies in early rheumatoid arthritis / T.P.M.V. Vlieland, D. Pattison // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2009. – Vol. 23, № 1 – P. 103-16.
161. Visual Impairment Screening at the Geriatric Frailty Clinic for Assessment of Frailty and Prevention of Disability at the Gerontopole / V. Soler, S. Sourdet, L. Balardy [et al.] // *J Nutr Health Aging.* – 2016. – Vol. 20, № 8. – P. 870-877.
162. von Haehling, S. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact / S. von Haehling, J.E. Morley // *Anker Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2010. – Vol. 1. – P. 129 – 133.

163. Walston, J. Frailty Screening and Interventions: Considerations for Clinical Practice / J. Walston, B. Buta, Q.-L. Xue // *Clin Geriatr Med.* – 2018. – Vol. 34, № 1. – P. 25–38.
164. Wilhelm-Leen, E.R. Frailty and Chronic Kidney Disease: The Third National Health and Nutrition Evaluation Survey / E.R. Wilhelm-Leen, Y.N. Hall, M.K. Tamura // *Am J Med.* – 2009. – Vol. 122, № 7. – P. 664–71.e2.
165. Wolfe, F. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease / F. Wolfe, D.J. Hawley, K. Wilson // *J Rheumatol.* – 1996. – Vol. 23. – P. 1407-17.
166. Woo, J., Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation / J. Woo, J. Leung, J.E. Morley // *J Am Geriatrics Soc.* – 2012. – Vol. 60, № 8. – P. 1478–86.
167. Yadla, M. A study of clinical assessment of frailty in patients on maintenance hemodialysis supported by cashless government scheme / M. Yadla, J.P. John, M. Mummadi // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2017. – Vol. 28. – P. 15–22.
168. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2129–2200.
169. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis / B. Combe, R. Landewe, C. Daien [et al.] // *AnnRheum Dis.* – 2017. – Vol. 76. – P. 948-59.