

# САРКОПЕНИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

О.В. Добровольская, Н.В. Демин, А.Ю. Феклистов, М.В. Козырева, Н.В. Торопцова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 34А

**Контакты:** Ольга Валерьевна Добровольская [olgavdobr@mail.ru](mailto:olgavdobr@mail.ru)

**Цель исследования:** оценить состояние скелетной мышечной массы, силы мышц и физической работоспособности у женщин с ревматоидным артритом (РА), получающих биологическую терапию.

**Материалы и методы.** Включены 63 женщины (средний возраст  $60,3 \pm 8,9$  года) с достоверным РА, получавшие генно-инженерную биологическую терапию, и 117 пациенток с РА, сопоставимых по возрасту, никогда ранее не получавших биологических препаратов (контроль). Проведены клинико-лабораторное обследование, определение состава тела с помощью двуэнергетической рентгеновской денситометрии и тесты оценки мышечной силы и физической работоспособности.

**Результаты.** Частота саркопенического фенотипа среди пациентов с РА составила 23,3 %: у лиц, получавших биологические препараты, – 27,0 %, в контроле – 21,4 % ( $p > 0,05$ ). Не было различий между группами по результатам тестов оценки мышечной силы, однако пациенты на биологической терапии значимо лучше выполняли краткий комплекс тестов оценки физической формы (ККТ ОФФ) и имели большую скорость ходьбы ( $p = 0,016$  и  $p = 0,002$  соответственно). Линейный однофакторный регрессионный анализ подтвердил взаимосвязь наличия биологической терапии с функциональным состоянием мышц по результатам ККТ ОФФ ( $b^* = 0,24$ ;  $p = 0,018$ ) и скоростью ходьбы ( $b^* = 0,28$ ;  $p = 0,006$ ).

**Заключение.** Встречаемость саркопенического фенотипа среди пациентов с РА составила 23,3 % и была сопоставимой у лиц, получавших лечение генно-инженерным биологическим препаратом и без такового. Не выявлено различий в мышечной силе в зависимости от применения биологической терапии, а функциональное состояние скелетных мышц оказалось значимо лучше у женщин, получавших такое лечение.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, состав тела, саркопения, мышечная масса, мышечная сила, физическая работоспособность, тесты оценки физической формы, аппендикулярный мышечный индекс, биологическая терапия, генно-инженерные биологические препараты

**Для цитирования:** Добровольская О.В., Демин Н.В., Феклистов А.Ю. и др. Саркопенический фенотип и функциональное состояние скелетных мышц у больных ревматоидным артритом на фоне биологической терапии. Клиницист 2023;17(2):19–27. DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K680

## Sarcopenic phenotype and functional status of skeletal muscles in rheumatoid arthritis patients with biological therapy

O. V. Dobrovolskaya, N. V. Demin, A. Yu. Feklistov, M. V. Kozyreva, N. V. Toroptsova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Olga Valeryevna Dobrovolskaya [olgavdobr@mail.ru](mailto:olgavdobr@mail.ru)

**Aim.** To evaluate skeletal muscle mass, muscle strength and physical performance in rheumatoid arthritis (RA) women with biological therapy.

**Materials and methods.** The study included 63 women (average age  $60.3 \pm 8.9$  years) with confirmed RA treated with biological therapy and 117 age-matched RA patients who had never previously treated with biological therapy. Clinical

and laboratory examination, evaluation of body composition using dual-energy X-ray densitometry and tests to assess muscle strength and physical performance were carried out.

**Results.** The frequency of sarcopenic phenotype among RA patients was 23.3 %: in those who received biological medication – 27.0 %, in the control – 21.4 % ( $p > 0.05$ ). There were no differences between the groups based on the results of muscle strength assessment tests, however, patients on biological therapy performed significantly better the short physical performance battery (SPPB) and had a higher walking speed ( $p = 0.016$  and  $p = 0.002$ , respectively). Univariate linear regression analysis confirmed the relationship of the presence of biological therapy with the functional status of the muscles according to the results of SPPB ( $b^* = 0.24$ ;  $p = 0.018$ ) and walking speed ( $b^* = 0.28$ ;  $p = 0.006$ ).

**Conclusion.** The frequency of sarcopenic phenotype among patients with RA was 23.3 % and was comparable in those who received biological therapy and without it. There were no differences in muscle strength depending on the presence of biological therapy, but the functional status of skeletal muscles was significantly better in women who received such treatment.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, body composition, sarcopenia, muscle mass, muscle strength, physical performance, physical fitness assessment tests, appendicular muscle index, biological therapy, genetically engineered biological drugs

**For citation:** Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Feklistov A.Yu. et al. Sarcopenic phenotype and functional status of skeletal muscles in rheumatoid arthritis patients with biological therapy. Klinitsist = The Clinician 2023;17(2):19–27. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K680

## Введение

Для ревматоидного артрита (РА) наиболее характерным симптомом является поражение суставов. Однако тесные функциональные, биохимические, гормональные и патогенетические взаимосвязи между тканями, составляющими органы опорно-двигательного аппарата, приводят к частому вовлечению в патологический процесс скелетных мышц: происходит уменьшение количества мышечной ткани, которое может быть определено инструментально; снижение мышечной силы и функционального состояния мышц или физической работоспособности. При этом может развиваться вторичная саркопения (СП), которая не является возраст-зависимым заболеванием.

Потеря мышечной массы при РА рассматривается как следствие катаболического процесса, вызванного хроническим системным воспалением, в котором участвует большое число провоспалительных цитокинов. Некоторые из них, например интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкин-1 $\beta$ , относят к так называемым саркоактивным цитокинам вследствие их влияния на белково-энергетический обмен [1]. В этом контексте методы лечения, уменьшающие воспаление, вероятно, могут противодействовать развитию СП. Биологические противоревматические препараты антицитокинового действия значительно снижают активность воспалительного процесса при РА и, следовательно, потенциально могут влиять на состояние мышечной ткани. Исследования влияния биологических и в первую очередь генно-инженерных препаратов на мышечную ткань у больных РА весьма немногочисленны и проводились, как правило, на небольших группах пациентов. Внимание авторов чаще привлекало действие биологических препаратов непосредственно на состав тела.

**Цель** нашей работы — оценить состояние скелетной мышечной массы, силы мышц и физической работо-

способности у женщин с РА, получающих биологическую терапию.

## Материалы и методы

В одномоментное исследование «случай — контроль» включены женщины в возрасте 40–75 лет с достоверным РА, подтвержденным по критериям EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology, 2019 г.), получавшие биологическую терапию не менее 3 мес. В контрольную группу отобраны пациентки с РА, никогда ранее не получавшие биологических препаратов, сопоставимые по возрасту с больными основной группы. Все обследуемые соответствовали критериям включения: наличие подписанного информированного согласия; отсутствие эндопротезов тазобедренного, коленного, плечевого и локтевого суставов и асептических некрозов костей, их образующих; отсутствие выраженной легочной, сердечной, печеночной и почечной недостаточности. Критериями невключения были наличие перекрестных синдромов и заболеваний, имеющих известное отрицательное влияние на скелетную мускулатуру, а также когнитивные нарушения, не позволявшие самостоятельно заполнить анкеты и выполнить тестовые задания.

В обезличенную электронную базу данных внесены сведения из унифицированного опросника, касающиеся анамнеза жизни и настоящего заболевания, а также результаты проведенного обследования: антропометрические измерения (рост и масса тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ), окружность плеча и голени недоминантных конечностей, окружность талии и бедер); клинический, биохимический и иммунологический анализы крови, двуэнергетическая рентгеновская денситометрия (Dual X-ray Absorptiometry (DXA), Lunar, GE, USA) по программе «Все тело» для определения общей и аппендикулярной мышечной массы (ОММ и АММ соответственно). Рассчитывался

аппендикулярный мышечный индекс (АМИ) — отношение АММ к квадрату роста ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Низкие АММ ( $<15 \text{ кг}$ ) и/или АМИ ( $<5,5 \text{ кг}/\text{м}^2$ ) расценивали как саркопенический фенотип (СПФ) состава тела.

Для определения мышечной силы использовали кистевую динамометрию и тест «Встать со стула» (ВСС). Функциональное состояние (физическую работоспособность) определяли по общему баллу краткого комплекса тестов оценки физической формы (ККТ ОФФ), скорости ходьбы на 4 м и тесту «Встань и иди» (ВИИ). В сравнительном анализе использовали точки разделения, соответствующие сниженной мышечной массе, силе и работоспособности, предложенные Европейской рабочей группой по изучению СП у пожилых людей [2].

Статистическую обработку данных проводили с использованием прикладного пакета Statistica (data analysis software system, version 12; www.statsoft.com, USA). Результаты дескриптивной статистики представлены

в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm CO$ ) или медианы и межквартильного размаха ( $Me [Q25; Q75]$ ) в зависимости от соответствия данных закону нормального распределения. Сравнительный анализ проведен с использованием  $t$ -критерия Стьюдента,  $U$ -теста Манна–Уитни (для непрерывных переменных), критериев  $\chi^2$  и Фишера (для дискретных величин). Проведены корреляционный (по Спирмену) и линейный регрессионный анализы для установления ассоциаций между параметрами состояния мышечной ткани и наличием и длительностью биологической терапии. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Обследованы 180 пациенток с РА, средний возраст которых составлял  $58,8 \pm 9,1$  года (табл. 1). Из 153 женщин, находившихся в постменопаузе, начало ее было преждевременным у 11 (7,2 %) и ранним у 13 (8,5 %) человек.

**Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика обследованной группы женщин с ревматоидным артритом,  $n = 180$

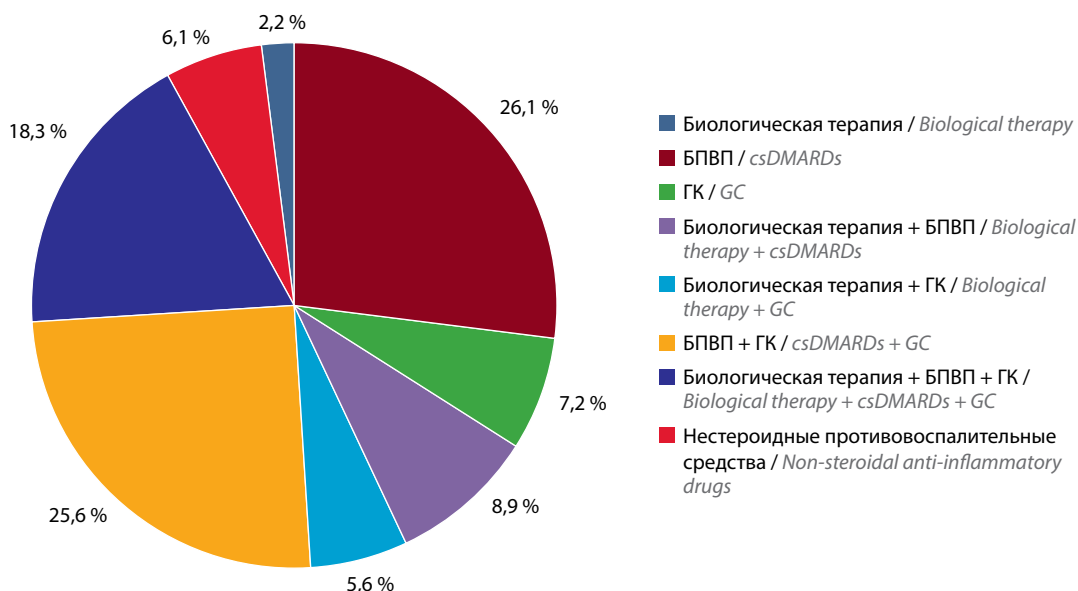
**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of women with rheumatoid arthritis,  $n = 180$

| Параметр<br>Variable   | Значение<br>Result  |
|--|---------------------|
| 1  | 2                   |
| Возраст, лет, $M \pm CO$<br>Age, years, $M \pm SD$   | $58,8 \pm 9,1$      |
| ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ , $Me [Q25; Q75]$<br>BMI, $\text{kg}/\text{m}^2$ , $Me [Q25; Q75]$       | $26,1 [23,4; 29,7]$ |
| Число женщин в постменопаузе, $n$ (%)<br>Postmenopausal women, $n$ (%)                               | 153 (85,0)          |
| Длительность постменопаузы, лет,<br>$Me [Q25; Q75]$<br>Years since menopause, years, $Me [Q25; Q75]$ | $12,0 [6,0; 18,0]$  |
| Курение, $n$ (%)<br>Smoking, $n$ (%)   | 16 (8,9)            |
| Падения в течение года, $n$ (%)<br>Falls in the past year, $n$ (%)                                   | 43 (23,9)           |
| Низкоэнергетические переломы<br>в анамнезе, $n$ (%)<br>Previous fracture, $n$ (%)                    | 51 (28,3)           |
| 1 перелом, $n$ (%)<br>1 fracture, $n$ (%)  | 26 (14,4)           |
| $\geq 2$ переломов, $n$ (%)<br>$\geq 2$ fractures, $n$ (%)   | 25 (13,9)           |
| Длительность РА, лет, $Me [Q25; Q75]$<br>RA duration, years, $Me [Q25; Q75]$                         | $8,0 [4,0; 13,0]$   |
| СОЭ, $\text{мм}/\text{ч}$ , $Me [Q25; Q75]$<br>ESR, $\text{mm}/\text{h}$ , $Me [Q25; Q75]$           | $21,0 [13,0; 37,0]$ |
| $>30 \text{ мм}/\text{ч}$ , $n$ (%)<br>$\geq 30 \text{ мм}/\text{ч}$ , $n$ (%)                       | 62 (34,4)           |
| СРБ, $\text{мг}/\text{л}$ , $Me [Q25; Q75]$<br>CRP, $\text{mg}/\text{L}$ , $Me [Q25; Q75]$           | $6,1 [1,4; 19,6]$   |
| $>5,0 \text{ мг}/\text{л}$ , $n$ (%)<br>$>5,0 \text{ мг}/\text{л}$ , $n$ (%)                         | 96 (53,3)           |

| 1   | 2               |
|---|-----------------|
| DAS28, $Me [Q25; Q75]$                                      | $5,13 \pm 1,14$ |
| БПВП, $n$ (%)<br>csDMARDs, $n$ (%)                          | 117 (65,0)      |
| Лефлуномид<br>Leflunomide                                   | 23 (12,8)       |
| Метотрексат<br>Methotrexate                                 | 77 (42,8)       |
| Гидроксихлорохин<br>Hydroxychloroquine                      | 7 (3,9)         |
| Сульфасалазин<br>Sulfasalazine                              | 6 (3,3)         |
| Прием $>1$ БПВП<br>$>1$ csDMARD                             | 4 (2,2)         |
| Биологическая терапия, $n$ (%)<br>Biologic therapy, $n$ (%) | 63 (35,0)       |
| Ритуксимаб<br>Rituximab                                     | 25 (13,9)       |
| Абатацепт<br>Abatacept                                      | 18 (10,0)       |
| Ингибиторы ФНО $\alpha$<br>TNF $\alpha$ inhibitors          | 11 (6,1)        |
| Тоцилизумаб<br>Tocilizumab                                  | 7 (3,9)         |
| Ингибиторы янус-киназы<br>Janus-activated kinase inhibitors | 2 (1,1)         |

**Примечание.** РА — ревматоидный артрит,  $M$  — среднее значение,  $CO$  — стандартное отклонение,  $Me [Q25; Q75]$  — медиана [25-й; 75-й перцентили], ИМТ — индекс массы тела, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, DAS28 (Disease Activity Score) — индекс воспалительной активности ревматоидного артрита, БПВП — базисный противовоспалительный препарат, ФНО $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ .

**Note.** RA — rheumatoid arthritis,  $M$  — mean value,  $SD$  — standard deviation,  $Me [Q25; Q75]$  — median [25<sup>th</sup> quartile; 75<sup>th</sup> quartile], BMI — body mass index, ESR — erythrocyte sedimentation rate, CRP — C-reactive protein, DAS28 — disease activity score in 28 joints, csDMARDs — conventional synthetic disease modifying anti rheumatic drugs, TNF $\alpha$  — tumor necrosis factor  $\alpha$ .



Распределение больных ревматоидным артритом в зависимости от варианта терапии. БПВП – базисные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды.  
Distribution of rheumatoid arthritis patients depending on the therapy. csDMARDs – conventional synthetic disease modifying anti rheumatic drugs, GC – glucocorticoids.

Пероральные глюкокортикоиды (ГК) более 3 мес принимали 102 (56,7 %) пациентки, медиана кумулятивной дозы составила 7231,3 [3650,0; 16425,0] мг в преднизолоновом эквиваленте.

Только биологическую терапию получали 4 (2,2 %) пациентки, 10 (5,6 %) и 16 (8,9 %) человек – биологические препараты в сочетании с ГК и базисные противовоспалительные препараты (БПВП) соответственно, а у 33 (18,3 %) обследованных лиц проводилась биологическая терапия в комбинации с ГК и БПВП (см. рисунок).

Сравнительный анализ показал, что пациентки, получавшие биологическую терапию, имели более длительный срок заболевания ( $p = 0,001$ ), чаще получали пероральные ГК ( $p = 0,021$ ), а активность РА была у них статистически значимо меньше, чем у лиц без данного вида лечения (табл. 2).

Саркопенический фенотип выявлен у 42 (23,3 %) пациенток с РА. Не обнаружено различий между группами женщин, получавших и не получавших биологические препараты, по антропометрическим показателям, количественным характеристикам мышечной массы, оцениваемым при DXA (ОММ, АММ и АМИ), и по числу лиц, имевших СПФ состава тела (табл. 3).

Определение мышечной силы с помощью кистевой динамометрии и теста ВСС продемонстрировало отсутствие различий между группами в зависимости от наличия биологической терапии. Однако отмечалась тенденция как к значимо лучшим результатам выполнения теста ВСС, так и по числу лиц, успешно его сделавших, у женщин, получавших данное лечение (табл. 4).

При сравнительной оценке физической работоспособности оказалось, что итоги теста ВИИ были

сопоставимы в обеих группах, а результаты ККТ ОФФ и скорости ходьбы у пациенток, получавших биологическую терапию, были лучше, чем у лиц в контрольной группе ( $p = 0,016$  и  $p = 0,002$  соответственно). Выявлены также статистически значимые различия по числу женщин с нормальным уровнем физической работоспособности по итогам выполнения ККТ ОФФ и определению скорости ходьбы (см. табл. 4).

Нами были выделены пациенты, получавшие ритуксимаб, абатацепт, ингибиторы ФНО $\alpha$  и ингибиторы ИЛ-6. При попарных сравнениях этих групп с контролем без биологической терапии обнаружено, что у женщин, лечившихся ритуксимабом, отмечены значимо более высокие результаты ККТ ОФФ и скорости ходьбы ( $p = 0,013$  и  $p = 0,005$  соответственно), так же как и увеличение числа лиц, успешно выполнивших эти тесты ( $p = 0,016$  и  $p = 0,044$  соответственно). Пациентки, получавшие абатацепт, хотя и не отличались по результатам тестов в среднем, однако среди них было больше женщин, успешно выполнивших тест ВСС и ККТ ОФФ, а также имевших скорость ходьбы больше 0,8 м/с по сравнению с теми, кто не лечился биологическими препаратами ( $p = 0,039$ ,  $p = 0,001$  и  $p = 0,004$  соответственно). В группах пациентов, получавших ингибиторы ФНО $\alpha$  и ингибиторы ИЛ-6, различия получены только по числу женщин со скоростью ходьбы более 0,8 м/с ( $p = 0,022$  и  $p = 0,003$  соответственно) (см. табл. 4).

При выполнении корреляционного анализа установлены прямые ассоциации между длительностью биологической терапии с показателями ККТ ОФФ ( $r = 0,21$ ,  $p = 0,041$ ) и скоростью ходьбы ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,004$ ). Линейный однофакторный регрессионный анализ подтвердил связь между наличием биологической терапии

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от наличия биологической терапии

Table 2. Comparative characteristics in patients depending on the presence of biological therapy

| Параметр<br>Variable   | Есть биологическая<br>терапия, $n = 63$<br>Biological therapy, $n = 63$ | Нет биологической терапии,<br>$n = 117$<br>Without biological therapy, $n = 117$ | $p$              |
|--|---|--|------------------|
| Возраст, лет, $M \pm CO$<br>Age, years, $M \pm SD$   | 60,3 $\pm$ 8,9  | 58,1 $\pm$ 9,1   | 0,125            |
| ИМТ, $кг/м^2$ , Ме [Q25; Q75]<br>BMI, $kg/m^2$ , Me [Q25; Q75]   | 26,5 [23,5; 30,5]   | 26,0 [23,4; 29,4]  | 0,839            |
| Длительность РА, лет, Ме [Q25; Q75]<br>RA duration, years, Me [Q25; Q75]   | 10,5 [7,0; 16,0]  | 7,0 [3,0; 11,0]  | <b>0,001</b>     |
| Длительность биологической терапии, мес, Ме [Q25; Q75]<br>Biological therapy duration, years, Me [Q25; Q75]      | 20,5 [11,0; 54,0]   | —  | —                |
| Прием ГК, $n$ (%)<br>GC use, $n$ (%)   | 43 (68,3)   | 59 (50,4)  | <b>0,021</b>     |
| Длительность приема ГК, лет, Ме [Q25; Q75]<br>GC use duration, years, Me [Q25; Q75]                              | 6,0 [2,5; 9,0]  | 3,0 [1,3; 8,0]   | 0,051            |
| Кумулятивная доза ГК, мг (в преднизолоновом эквиваленте), Ме [Q25; Q75]<br>GC cumulative dose, mg, Me [Q25; Q75] | 8237,5<br>[3825,0; 20531,0]   | 6775,0<br>[2568,8; 13331,3]  | 0,187            |
| СОЭ, мм/ч, Ме [Q25; Q75]<br>ESR, mm/h, Me [Q25; Q75]   | 17 [10; 27]   | 23 [16; 42]  | <b>0,002</b>     |
| СРБ, мг/л, Ме [Q25; Q75]<br>CRP, mg/L, Me [Q25; Q75]   | 2,4 [1,0; 8,1]  | 7,8 [1,9; 22,0]  | <b>0,001</b>     |
| DAS28, Ме [Q25; Q75]   | 4,60 [3,77; 5,24]   | 5,30 [4,66; 6,0]   | <b>&lt;0,001</b> |

**Примечание:**  $M$  — среднее значение,  $CO$  — стандартное отклонение, Ме [Q25; Q75] — медиана [25-й; 75-й перцентили], ИМТ — индекс массы тела, РА — ревматоидный артрит, ГК — глюкокортикоиды, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, DAS28 (Disease Activity Score) — индекс воспалительной активности ревматоидного артрита.  
**Note:**  $M$  — mean value,  $SD$  — standard deviation, Me [Q25; Q75] — median [25<sup>th</sup> quartile; 75<sup>th</sup> quartile], BMI — body mass index, RA — rheumatoid arthritis, GC — glucocorticoids, ESR — erythrocyte sedimentation rate, CRP — C-reactive protein, DAS28 — disease activity score in 28 joints.

и лучшей физической работоспособностью по результатам ККТ ОФФ ( $b^* = 0,24$ ;  $p = 0,018$ ) и скорости ходьбы ( $b^* = 0,28$ ;  $p = 0,006$ ), преимущественно за счет лиц, получавших ритуксимаб, у которых аналогичные показатели составили  $b^* = 0,25$ ;  $p = 0,025$  и  $b^* = 0,34$ ;  $p = 0,003$  соответственно. Не выявлено ассоциаций между биологической терапией и ее длительностью с количественными показателями мышечной массы и тестами оценки мышечной силы ( $p > 0,05$ ).

## Обсуждение

Данные о частоте СП у больных РА варьируют в широких пределах. Так, по данным R. Dietzel и соавт., частота СП составила всего 4,5 % [3], несколько выше она была в работе российских авторов — 13,9 % [4], в то же время в исследованиях, проведенных M. Torgi и соавт. [5] и A. Ngeuleu и соавт. [6], СП была установлена у 37,1 и 39,8 % пациентов с РА соответственно. Указанные различия могут быть связаны с использованием неодинаковых критериев СП, этническими особенностями и разными инструментальными способами определения состава тела, а также с тем, что для пациентов с РА не разработан собственный алгоритм диагностики СП и в исследованиях применяются

критерии, предложенные для пожилых людей с первичной СП. В представленном нами исследовании частота СП составила 23,3 %.

Наличие связи между СП и применением биологических препаратов привлекает внимание исследователей, но пока однозначные выводы сделать сложно, так как результаты весьма противоречивы. Например, M. Torgi и соавт. показали, что при использовании биологической терапии без оценки ее длительности почти в 2 раза снижалась вероятность развития СП (отношение шансов (ОШ) 0,51; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,33–0,78;  $p = 0,028$ ) [5]. Вместе с тем в работе других японских авторов пациенты с СП и без СП значимо не различались по частоте приема генно-инженерных препаратов [7]. В нашей когорте также не выявлено различий по частоте СП в зависимости от наличия биологической терапии ( $p > 0,05$ ).

В ряде исследований оценивалось влияние биологических препаратов на состав тела в проспективных наблюдениях, в которых тоже отмечалось как положительное влияние терапии на мышечную массу, так и отсутствие изменений на фоне этого лечения. Так, по данным японских ученых, через 12 мес биологической терапии в группе пациентов с РА не было



Таблица 3. Антропо- и денситометрические показатели пациенток в зависимости от наличия биологической терапии

Table 3. Anthropometry and dual X-ray absorptiometry data in patients depending on the presence of biological therapy

| Параметр<br>Variable  | Есть биологическая<br>терапия, $n = 63$<br>Biological therapy, $n = 63$ | Нет биологической<br>терапии, $n = 117$<br>Without biological therapy, $n = 117$ | $p$   |
|---|---|--|-------|
| Окружность недоминантной конечности, см, $M \pm CO$<br>Circumference of a non-dominant Limb |   |  |       |
| Голень<br>Calf  | $35,2 \pm 4,1$  | $35,2 \pm 3,6$   | 0,904 |
| Плечо<br>Mid-upper arm  | $29,4 \pm 4,9$  | $29,2 \pm 4,2$   | 0,733 |
| Окружность талии, см, $M \pm CO$<br>Waist circumference, cm, $M \pm SD$                     | $87,5 \pm 11,9$   | $85,5 \pm 11,8$  | 0,346 |
| Окружность бедер, см, $M \pm CO$<br>Hip circumference, cm, $M \pm SD$                       | $103,0 \pm 9,7$   | $100,6 \pm 8,2$  | 0,154 |
| ОММ, кг, Ме [Q25; Q75]<br>Total muscle mass, kg, Me [Q25; Q75]                              | 40,1 [35,4; 44,3]   | 39,5 [36,4; 43,2]  | 0,982 |
| АММ, кг, Ме [Q25; Q75]<br>ASM, kg, Me [Q25; Q75]  | 16,5 [14,6; 19,2]   | 16,7 [15,3; 18,7]  | 0,831 |
| АММ <15 кг, $n$ (%)<br>ASM <15 kg, $n$ (%)  | 20 (31,7)   | 24 (20,5)  | 0,094 |
| АМИ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q25; Q75]<br>RSMI, kg/m <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]           | 6,3 [5,6; 7,2]  | 6,4 [5,8; 7,3]   | 0,512 |
| АМИ <5,5 кг/м <sup>2</sup> , $n$ (%)<br>ASMI <5.5 kg/m <sup>2</sup> , $n$ (%)               | 15 (23,8)   | 16 (13,7)  | 0,086 |
| СПФ, $n$ (%)<br>Sarcopenic phenotype, $n$ (%)   | 17 (27,0)   | 25 (21,4)  | 0,396 |

**Примечание.**  $M$  – среднее значение,  $CO$  – стандартное отклонение, Ме [Q25; Q75] – медиана [25-й; 75-й перцентили], ОММ – общая мышечная масса, АММ – аппендикулярная мышечная масса, АМИ – аппендикулярный мышечный индекс, СПФ – саркопенический фенотип.

Note.  $M$  – mean value,  $SD$  – standard deviation, Me [Q25; Q75] – median [25<sup>th</sup> quartile; 75<sup>th</sup> quartile], ASM – appendicular skeletal muscle mass, ASMI – appendicular skeletal muscle index.

значимого изменения АМИ, однако у лиц с СП отмечен статистически значимый рост этого индекса с 5,22 до 5,44 кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,039$ ). Уменьшилась также доля пациентов с СП с 43,7 до 27,1 % на фоне биологической терапии ( $p = 0,039$ ). Кроме того, во всей группе значимо улучшились результаты тестов оценки мышечной силы и физической работоспособности: кистевая динамометрия увеличилась на 4 кг ( $p < 0,001$ ), а время прохождения теста ВИИ уменьшилось на 0,7 с ( $p = 0,011$ ) [8]. Однако в исследовании бразильских авторов не выявлено изменений АМИ и результатов тестов оценки мышечной силы под влиянием биологической терапии в течение года [9].

В работе G. Vial и соавт. показано значимое положительное влияние ингибиторов ФНО $\alpha$  на ОММ и АМИ при лечении исходно наивных по биологическим препаратам пациентов в отличие от группы, в которой больные получали генно-инженерные препараты с другими механизмами действия (ритуксимаб, абатацепт, тоцилизумаб) [10]. Между тем в более раннем исследовании шведских авторов не было значимых изменений ОММ и АММ при 2-летней терапии инфликсимабом, также в этой работе не выявлено раз-

ницы с контрольной группой в динамике показателей состава тела [11].

Необходимо отметить, что в такие исследования включалось разное, и чаще всего небольшое, число пациентов. Например, в двух работах французских авторов, в которых показано значимое увеличение ОММ, АММ и АМИ у больных, получавших тоцилизумаб в течение года, число обследованных лиц составляло 77 и 21 человек [12, 13]. S.G. Al Khayyat и соавт. в течение 18 мес наблюдали 20 пациентов, лечившихся ритуксимабом, и не отметили у них прироста мышечной массы [14]. Кроме того, и время, по истечении которого авторы делают выводы об изменениях состава тела, варьировало от 3 мес до 2 лет.

Несмотря на то что наше исследование являлось одномоментным, медиана длительности применения биологических препаратов составила почти 21 мес, и можно предполагать, что полученные нами значимые различия по результатам тестов оценки физической работоспособности (ККТ ОФФ, скорость ходьбы) обусловлены именно этим фактом.

Мы не получили различий в результатах тестов оценки мышечной силы между группами, что, по нашему

Таблица 4. Результаты тестирования мышечной силы и физической работоспособности  
Table 4. Muscle strength and physical performance tests results

| Параметр<br>Variable  | Нет биологической<br>терапии, n = 117<br>Without biological<br>therapy, n = 117 | Есть биологическая<br>терапия, n = 63<br>Biological therapy,<br>n = 63 | p      | Ритуксимаб, n = 25<br>Rituximab, n = 25 | Абатацепт,<br>n = 18<br>Abatacept, n = 18 | Ингибиторы ФНОα,<br>n = 11<br>Inhibitors TNFα, n = 11 | Тоцилизумаб, n = 7<br>Tocilizumab, n = 7 |
|---|---|--|--------|---|---|---|--|
| Тесты оценки силы мышц<br>Muscle strength tests                                     |   |  |        |   |   |   |  |
| Кистевая динамометрия, кг;<br>Me [Q25; Q75]<br>Handgrip strength, kg, Me [Q25; Q75] | 12 [8; 16]  | 13 [9; 17]   | 0,161  | 13 [10; 18]                             | 14 [8; 18]                                | 10 [8; 12]  | 14 [12; 16]                              |
| Динамометрия >16 кг, n (%)<br>Handgrip strength > 16 kg, n (%)                      | 36 (30,8)   | 22 (34,9)  | 0,570  | 10 (40,0)                               | 6 (33,3)                                  | 1 (9,1)   | 4 (57,1)                                 |
| Тест ВСС, с, Me [Q25; Q75]<br>CST, s, Me [Q25; Q75]                                 | 16,9 [13,4; 22,0]   | 14,5 [12,0; 21,6]  | 0,075  | 14,7 [12,3; 22,0]                       | 14,3 [11,7; 19,1]                         | 20,0 [12,1; 31,3]                                     | 15,7 [14,4; 21,2]                        |
| Тест ВСС <15 с, n (%)<br>CST <15 s, n (%)   | 36 (30,8)   | 28 (44,4)  | 0,068  | 12 (48)                                 | 10 (55,6) <sup>5</sup>                    | 4 (36,4)  | 2 (28,6)                                 |
| Тесты оценки физической работоспособности<br>Physical performance tests             |   |  |        |   |   |   |  |
| ККТ ОФФ, балл, Me [Q25; Q75]<br>SPPB, points, Me [Q25; Q75]                         | 9 [7; 9]  | 9 [9; 10]  | 0,016  | 10 [9; 11] <sup>1</sup>                 | 10 [9; 11]                                | 7 [7; 10]   | 10 [9; 10]                               |
| ККТ ОФФ >8 баллов, n (%)<br>SPPB >8 points, n (%)                                   | 63 (53,8)   | 49 (77,8)  | 0,002  | 20 (80,0) <sup>2</sup>                  | 17 (94,4) <sup>6</sup>                    | 4 (57,1)  | 6 (85,7)                                 |
| Скорость ходьбы, м/с, Me [Q25; Q75]<br>Gait speed, m/s, Me [Q25; Q75]               | 0,8 [0,7; 1,0]  | 1,0 [0,8; 1,2]   | 0,002  | 1,03 [0,86; 1,20] <sup>3</sup>          | 0,96 [0,72; 1,20]                         | 0,83 [0,67; 1,0]                                      | 1,02 [0,93; 1,04]                        |
| Скорость ходьбы >0,8 м/с, n (%)<br>Gait speed >0.8 m/s, n (%)                       | 49 (41,9)   | 47 (74,6)  | <0,001 | 16 (64,0) <sup>4</sup>                  | 14 (77,8) <sup>7</sup>                    | 8 (72,7) <sup>8</sup>                                 | 7 (100,0) <sup>9</sup>                   |
| Тест ВИИ, с, Me [Q25; Q75]<br>TUG, s, Me [Q25; Q75]                                 | 10,1 [8,6; 12,3]  | 10,0 [8,0; 11,4]   | 0,221  | 9,0 [8,2; 11,0]                         | 9,7 [8,9; 10,6]                           | 11,4 [8,0; 13,1]                                      | 1,02 [0,93; 1,04]                        |
| Тест ВИИ <20 с, n (%)<br>TUG <20 s, n (%)   | 111 (94,9)  | 61 (96,8)  | 0,544  | 25 (100,0)                              | 18 (100,0)                                | 9 (81,8)  | 7 (100)                                  |

**Примечание.** В таблицу по отдельным препаратам не включены данные пациенток, получавших ингибиторы янус-киназы, из-за их небольшого количества. <sup>1-9</sup> – по сравнению с лицами без биологической терапии: 1) p = 0,013; 2) p = 0,016; 3) p = 0,005; 4) p = 0,044; 5) p = 0,039; 6) p = 0,001; 7) p = 0,022; 8) p = 0,004; 9) p = 0,003. ВСС – «Встать со стула», ККТ ОФФ – краткий комплекс тестов оценки физической формы, ВИИ – «Встань и иди».  
Note. The table does not contain data of patients receiving janus-activated kinase inhibitors due to their small amount. <sup>1-9</sup> – compared to persons without biological therapy: 1) p = 0,013; 2) p = 0,016; 3) p = 0,005; 4) p = 0,044; 5) p = 0,039; 6) p = 0,001; 7) p = 0,022; 8) p = 0,004; 9) p = 0,003.  
CST – chair stand test (5-times sit-to-stand), SPPB – short physical performance battery, TUG – timed-up-and-go test.

мнению, соответствует ранее сделанным выводам о том, что для пациентов с РА должны быть разработаны отдельные критерии низкой мышечной силы вследствие того, что суставной синдром ведет к затруднениям при выполнении как кистевой динамометрии, так и теста ВСС [15]. Имевшиеся деформации суставов кистей, в том числе и у лиц, получавших биологическую терапию, не позволили качественно выполнять кистевую динамометрию, наряду с этим имелась тенденция лучшего выполнения теста ВСС у лиц, получавших биологические препараты.

Ограничения нашей работы: представленное исследование было одномоментным, пациенты на момент включения уже принимали биологические препараты с различной продолжительностью лечения;

число больных в отдельных группах разнилось и составляло от 2 до 25 человек, что не позволило провести полноценный статистический анализ по взаимосвязи каждого препарата в отдельности с функциональным статусом скелетных мышц.

### Заключение

Таким образом, в обследованной группе женщин с РА частота встречаемости СПФ составила 23,3 % и была сопоставимой у лиц, получавших биологические препараты и без данного вида лечения. Не выявлено различий в мышечной силе в зависимости от наличия биологической терапии, а физическая работоспособность скелетных мышц оказалась значимо лучше у женщин, получавших такое лечение.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rall L.C., Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(10):1219–23. DOI: 10.1093/rheumatology/keh321
2. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(4):601. DOI: 10.1093/ageing/afz046
3. Dietzel R., Wiegmann S., Borucki D. et al. Prevalence of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis using the revised EWGSOP2 and the FNIH definition. *RMD Open* 2022;8(2):e002600. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002600
4. Мясоедова С.Е., Рубцова О.А., Мясоедова Е.Е. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. *Клиницист* 2016;10(3):41–5. DOI: 10.1080/14397595.2018.1510565. Myasoedova S.E., Rubtsova O.A., Myasoedova E.E. Body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *Klinitsist = The Clinician* 2016;10(3):41–5. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-41-45
5. Torii M., Hashimoto M., Hanai A. et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2019;29(4):589–95. DOI: 10.1080/14397595.2018.1510565
6. Ngeuleu A., Allali F., Medrara L. et al. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int* 2017;37(6):1015–20. DOI: 10.1007/s00296-017-3665-x
7. Mochizuki T., Yano K., Ikari K., Okazaki K. Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Int* 2019;19(9):907–12. DOI: 10.1111/ggi.13747
8. Hasegawa E., Ito S., Kurosawa Y. et al. The efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs on sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2023;62(3):373–9. DOI: 10.2169/internalmedicine.9600-22
9. Santo R.C., Silva J.M., Lora P.S. et al. Cachexia in patients with rheumatoid arthritis: A cohort study. *Clin Rheumatol* 2020;39(12):3603–13. DOI: 10.1007/s10067-020-05119-y
10. Vial G., Lambert C., Pereira B. et al. The effect of TNF and non-TNF-targeted biologics on body composition in rheumatoid arthritis. *J Clin Med* 2021;10(3):487. DOI: 10.3390/jcm10030487
11. Engvall I.L., Tengstrand B., Brismar K., Hafström I. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months. *Arthritis Res Ther* 2010;12(5):R197. DOI: 10.1186/ar3169
12. Tournadre A., Pereira B., Duthiel F. et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8(4):639–46. DOI: 10.1002/jcsm.12189
13. Toussiot E., Marotte H., Mulleman D. et al. Increased high molecular weight adiponectin and lean mass during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a 12-month multicentre study. *Arthritis Res Ther* 2020;22(1):224. DOI: 10.1186/s13075-020-02297-7
14. Al Khayyat S.G., Falsetti P., Conticini E. et al. Bone-sparing effects of rituximab and body composition analysis in a cohort of postmenopausal women affected by rheumatoid arthritis – retrospective study. *Reumatologia* 2021;59(4):206–10. DOI: 10.5114/reum.2021.108430
15. Торопцова Н.В., Добровольская О.В., Ефремова А.О., Никитинская О.А. Диагностическая значимость опросника SARC-F и тестов оценки мышечной силы для выявления саркопении у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология* 2020;58(6):678–82. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-678-682. Toroptsova N.V., Dobrovolskaya O.V., Efremova A.O., Nikitinskaya O.A. Diagnostic value of the SARC-f questionnaire and muscle strength tests for the detection of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice* 2020;58(6):678–82. (In Russ.) DOI: 10.47360/1995-4484-2020-678-82



**Вклад авторов**

Все авторы принимали участие в сборе, анализе и интерпретации данных, в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия одобрена всеми авторами. Все авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Authors' contribution**

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

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

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

М.В. Козырева / M.V. Kozyreva: <https://orcid.org/0000-0003-0560-3495>

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Данное исследование является фрагментом фундаментальной научной темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (регистрационный № 1021051403074-2).

**Funding source.** The study was conducted as part of the research work of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (State task No. 1021051403074-2).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию медицинской информации.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. All patients signed informed consent to participate in the study and to release medical information.