Композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом мужского пола с учетом андрогенного статуса

А.А. Кондрашов, Н.А. Шостак

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

Контакты: Кондрашов Артем Александрович, **kaartem@gmail.com**

Contacts: Artem Kondrashov, **kaartem@gmail.com**

Поступила 20.10.2021
Принята 25.10.2021

Цель исследования – оценить изменения композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных ревматоидным артритом (РА) мужского пола с учетом андрогенного статуса.
Материал и методы. В одномоментное исследование включено 96 пациентов мужского пола с РА, медиана возраста – 59 [54; 64,75] лет. Группу контроля составили 30 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту. Оценка андрогенного статуса включала определение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и общего тестостерона с последующим вычислением концентрации свободного тестостерона. Исследование композиционного состава тела и МПКТ проведено методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате Stratos dR (DMS, Франция) с использованием дополнительной программы «Все тело». В зависимости от сочетания показателей МПКТ, содержания тощей и жировой масс определялись фенотипы состава тела. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие.
Результаты. МПКТ поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и бедра в целом у больных РА была статистически значимо меньше, чем в контроле (p<0,05). У 69 (71,9%) пациентов с РА выявлен остеопенический синдром, представленный в 60,4% случаев остеопенией и в 11,5% случаев – остеопорозом (ОП). Наблюдалась отрицательная корреляционная связь МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости с уровнем ГСПГ, положительная – МПКТ с уровнем свободного тестостерона. Тощая масса при РА была статистически значимо меньше, чем в контроле. Низкая тощая масса обнаружена у 48,9% пациентов основной группы и не выявлена в контроле. Аппендикулярная тощая масса (АТМ) коррелировала с уровнем общего и свободного тестостерона. Содержание жировой ткани (%) по данным DXA у 63,3% больных соответствовало ожирению. Показатели состояния жировой ткани имели отрицательные корреляционные связи с ГСПГ, уровнем общего и свободного тестостерона. МПКТ различных отделов скелета положительно коррелировала с тощей массой туловища, а МПКТ шейки бедра и бедра в целом – с индексом массы тела (ИМТ). У 93,2% больных РА выявлено изменение композиционного состава тела. Наиболее частыми фенотипами являлись остеосаркопеническое ожирение (25%), остеопеническое ожирение (21,6%) и остеопеническая саркопения (14,8%).
Заключение. Течение РА у мужчин в 71,9% случаев ассоциируется с развитием остеопенического синдрома и уменьшением АТМ в 48,9% случаев до диагностических значений саркопении, что необходимо учитывать в разработке гендерного подхода к ведению и реабилитации больных РА.
Ключевые слова: ревматоидный артрит, андрогенный статус, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, минеральная плотность костной ткани, композиционный состав тела, тощая масса, жировая масса
Для цитирования: Кондрашов АА, Шостак НА. Композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом мужского пола с учетом андрогенного статуса. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):700–707

COMPOSITION OF THE BODY IN MALE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITH ACCOUNT OF ANDROGENIC STATUS

Artem A. Kondrashov, Nadezhda A. Shostak

Aim. To evaluate alterations in body composition and bone mineral density (BMD) in male patients with rheumatoid arthritis (RA) taking into account their androgen status.
Materials and methods. The single-stage study included 96 male RA patients. The mean age of patients was 59 [54; 64.75] years. The control group included 30 healthy men of comparable age. The androgen status assessment was based on sex hormone binding globulin (SHBG), total and free testosterone levels determination. Body composition and BMD measurements were performed using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) on the Stratos dR device (DMS, France) with the program “Whole Body”. Depending on the combination of BMD, lean- and fat-mass parameters, phenotypes of body composition were determined. The study was approved by Pirogov Russian National Research Medical University Local Ethics Committee. All patients signed informed consent.
Results. Generally, lumbar spine, femoral neck and total hip BMD in RA patients was significantly less than in the control group (p<0.05). In 69 (71.9%) patients with RA osteopenic syndrome was detected. It was represented by osteopenia and osteoporosis (OP) in 60.4% and 11.5% of cases respectively. The spine and femoral neck BMD correlated negatively with SHBG level, and positive correlation was detected between BMD and free testosterone level. The RA patients had significantly less lean mass than the control group. Low lean mass was found in 48.9% of patients in the main group and was not detected in the control group. Appendicular lean mass (ALM) correlated positively with total and free testosterone levels. According to DXA data, the adipose tissue content (%) corresponded to obesity in 63.3% of patients. Adipose tissue indicators correlated negatively with SHBG, total and free testosterone levels. The BMD of various skeleton parts correlated positively with trunk lean mass, and the femoral neck and total hip BMD had positive relationships with body mass index (BMI). Body composition alterations were revealed in 93.2% of RA patients. The most common phenotypes were osteosarcopenic obesity (25%), osteopenic obesity (21.6%) and osteopenic sarcopenia (14.8%).
Conclusion. Our study shows that RA course in men is associated with the development of osteopenic syndrome in 71.9% of cases and ALM decrease to diagnostic values of sarcopenia in 48.9% of cases. This fact should be considered in the development of a gender approach to RA patients management and rehabilitation.

Key words: rheumatoid arthritis, androgenic status, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), bone mineral density (BMD), body composition, lean mass, fat mass
For citation: Kondrashov AA, Shostak NA. Composition of the body in male patients with rheumatoid arthritis with account of androgenic status. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):700–707 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-700-707

Введение

Клиническая картина ревматоидного артрита (РА), помимо хронического эрозивного поражения суставов, характеризуется развитием широкого спектра внесуставных проявлений и осложнений, во многом определяющих качество жизни больных, прогноз и исход заболевания [1].

Потеря костной массы у пациентов с РА хорошо документирована и является частым сопутствующим заболеванием, а остеопоротические переломы занимают одно из первых мест среди причин смертности и инвалидности [2, 3]. Частота остеопороза (ОП) у больных РА мужского пола, по данным разных авторов, сопоставима с распространенностью ОП у женщин с РА и составляет 21–23% [4–6]. В то же время в общей популяции низкотравматические переломы развиваются у мужчин на 4 года раньше, чем у женщин, а смертность в течение первого года после перелома значительно выше (37,1% у мужчин и 26,4% у женщин) [7].

Изменения композиционного состава тела у больных РА характеризуются снижением тощей (мышечной) и увеличением жировой массы [8, 9], что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и более значительной инвалидизацией [10, 11]. Частота снижения мышечной массы до уровня саркопении у пациентов с РА варьирует от 17,1 до 60% в зависимости от обследуемой популяции, использованных методик оценки и диагностических критериев [12]. Так как тощая масса оказывает на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) большее влияние, чем жировая (независимо от пола), это подтверждает концепцию, согласно которой физическая активность является важным компонентом предотвращения потерь костной массы и развития ОП [13, 14].

Постепенное снижение уровня тестостерона у мужчин (возрастной андрогенный дефицит) ассоциируется со снижением МПКТ и изменением композиционного состава тела с уменьшением тощей массы и мышечной силы, а также с увеличением содержания жировой массы [15].

Цель данного исследования – оценить изменения композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани у больных ревматоидным артритом мужского пола в возрасте старше 50 лет с учетом андрогенного статуса.

Материалы и методы

В одномоментное исследование включено 96 мужчин в возрасте 50–70 лет с ранее установленным диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League against Rheumatism) 2010 г., длительностью заболевания более 1 года, не получавших ранее генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Критерием невключения являлись наличие тяжелых сопутствующих заболеваний или длительный прием лекарственных препаратов (за исключением глюкокортикоидов (ГК)), которые могли оказать негативное влияние на костный метаболизм. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 113 от 12.12.2011). Все пациенты подписали информирование согласие на участие в исследовании.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Большинство из них были позитивны по ревматоидному фактору (78,1%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (63,1%), имели умеренную или высокую активность заболевания (38,5 и 45,8% соответственно), эрозивный артрит по данным рентгенографии суставов кистей и стоп (64,6%), у 47,9% больных выявлены внесуставные проявления. Медиана длительности заболевания составила 59 [54; 64,75] месяцев. Все пациенты получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП).

Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин соответствующего возраста – 61,0 [56,75; 64,50] год (p=0,142).

Всем пациентам было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование, включающее измерение антропометрических показателей, физикальный осмотр, оценку суставного статуса. Степень функциональных нарушений оценивалась с использованием опросника оценки здоровья (HAQ, Health Assessment Questionnaire).

Лабораторная оценка андрогенного статуса выполнена у 59 пациентов с РА и включала определение глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и общего тестостерона в сыворотке крови с последующим вычислением уровня свободного тестостерона с использованием электронного калькулятора (http://www.issam.ch/freetesto.htm). Забор крови проводился натощак в утренние часы (до 9:00). Анализ выполнялся иммунохимическим методом на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе ARCHITECT i2000 SR (Abbott, США).

Изучение минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) с использованием программы «Все тело» на аппарате Stratos dR (DMS, Франция). МПКТ стандартных областей исследования – поясничный отдел позвоночника (L_{1-4}) и проксимальный отдел бедра (шейка бедра, общий показатель бедра) – оценивалась в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1994) для диагностики ОП у мужчин старше 50 лет по абсолютным значениям (г/м^2) и по Т-критерию. Значения Т-критерия ⩾–0,9 стандартных отклонений (SD, standard deviation) расценивались как нормальные, от –1,0 SD до –2,4 SD – как остеопения, ⩽–2,5 SD – как ОП.

При изучении композиционного состава оценивались тощая (мышечная) и жировая масса верхних и нижних конечностей, туловища и всего тела. Дополнительно рассчитывалась аппендикулярная тощая (АТМ) и жировая (АЖМ) масса как сумма соответствующих масс верхних и нижних конечностей (в кг). Снижение мышечной массы оценивалось по индексу АТМ (ИАТМ, кг/м^2; отношение

Таблица 1. *Клиническая характеристика мужчин с ревматоидным артритом (n=96)*

Параметры	Значения	
	Me [Q1; Q3]	***n* (%)**
Возраст, лет	59 [54; 64,75]	–
Рост, см	175,5 [172; 180]	–
Рост в возрасте 25 лет, см	177 [173; 181]	–
Масса тела, кг	79,0 [73,0; 90,0]	–
Индекс массы тела, кг/м^2	25,93 [23,96; 29,4]	–
Окружность талии/окружность бедер	0,96 [0,92; 1,06]	–
Курение в настоящий момент	–	56 (61,5)
Индекс курильщика, пачка-лет	25,0 [17,75; 33,75]	–
Продолжительность РА, мес.	59,5 [25,25; 89,5]	–
Число болезненных суставов	9 [5; 12]	–
Число припухших суставов	3 [1; 7]	–
Число пациентов с внесуставными проявления РА	–	46 (47,9)
Клиническая стадия		
– развернутая	–	81 (84,4)
– поздняя	–	15 (15,6)
РФ-позитивные	–	75 (78,1)
АЦЦП-позитивные	–	41 из 65 (63,1)
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч	24 [13,25; 33]	–
СРБ, мг/л	13,2 [6,28; 19,4]	–
DAS28-СОЭ	4,94 [4,14; 5,79]	–
Активность заболевания по DAS28-СОЭ		
– ремиссия	–	2 (2,1)
– низкая	–	13 (13,6)
– умеренная	–	37 (38,5)
– высокая	–	44 (45,8)
Рентгенологическая стадия		
– неэрозивный РА	–	34 (35,4)
– I	–	1 (1)
– IIa	–	33 (34,4)
– эрозивный РА	–	62 (64,6)
– IIb	–	11 (11,5)
– III	–	39 (40,6)
– IV	–	12 (12,5)
Прием ГК	–	43 (44,8)
Длительность терапии ГК, мес.	22 [10; 40]	–
Доза ГК на момент включения в пересчете на преднизолон, мг/сут.	5 [5; 7,5]	–
HAQ	1,125 [0,53; 1,7]	–

Примечание: *РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скрость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ГК – глюкокортикоиды; HAQ – Опросник оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire)*

АТМ к квадрату роста человека в м). В соответствии с критериями Европейской рабочей группы по изучению саркопении (EWGSOP2, Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People, 2018) нижней границей нормы ИАТМ считали 7,0 кг/м^2 [16].

Фенотипы композиционного состава тела определялись при сопоставлении показателей МПКТ, жировой и тощей (мышечной) масс.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 26 (Microsoft Corp., США). Так как большинство полученных результатов имело неправильное распределение, использовались методы непараметрического анализа. Количественные переменные описывались числом пациентов, медианой (Me), 25-м и 75-м процентилями (Me [Q1; Q3]). Сравнение двух групп по количественному признаку выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмана. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Оценка андрогенного статуса

Оценка андрогенного статуса показала статистически значимые различия уровня ГСПГ между пациентами основной группы и здоровыми мужчинами (табл. 2). 29 (49,2%) из 59 обследованных больных РА имели уровень ГСПГ, превышающий верхнюю границу нормы (60 нмоль/л). Уровень ГСПГ не зависел от продолжительности РА,

Таблица 2. *Показатели андрогенного статуса у больных ревматоидным артритом и мужчин контрольной группы, Me [Q1; Q3]*

Показатель	Больные РА (*n*=59)	Контрольная группа (*n*=30)	*p*
ГСПГ, нмоль/л	57,9 [50; 76,1]	38,1 [29,85; 40,7]	<0,001
Тестостерон общий, нмоль/л	14,94 [13,04; 20,49]	18,6 [14,81; 20,4]	0,154
Тестостерон свободный, пмоль/л	227 [193; 293]	375 [272; 440]	<0,001

Примечание: *РА – ревматоидный артрит; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны*

Таблица 3. *МПКТ различной локализации у больных ревматоидным артритом и мужчин контрольной группы, Me [Q1; Q3]*

Показатели	РА (*n*=96)	Контрольная группа (*n*=30)	*p*
$L_{1–4}$			
МПКТ, г/см^2	0,942 [0,839; 1,078]	1,128 [1,009; 1,241]	<0,001
Т-критерий, SD	–1,2 [–1,9; –0,2]	0,5 [–0,9; 0,95]	<0,001
Шейка бедра			
МПКТ, г/см^2	0,821 [0,736; 0,952]	1,023 [0,988; 1,056]	<0,001
Т-критерий, SD	–1,3 [–1,9; –0,5]	0,0 [–0,3; 0,7]	<0,001
Бедро			
МПКТ, г/см^2	1,002 [0,918; 1,098]	1,124 [1,107; 1,225]	<0,001
Т-критерий, SD	–0,6 [–1,2; –0,1]	0,05 [–0,1; –0,7]	<0,001

Примечание: *РА – ревматоидный артрит; МПКТ – минеральная плотность костной ткани; SD – стандартное отклонение (standard deviation)*

Таблица 4. Взаи*мосвязь МПКТ различной локализации и лабораторных показателей андрогенного статуса у больных ревматоидным артритом*

МПКТ	ГСПГ	Общий тестостерон	Свободный тестостерон
$L_{1–4}$	*r*=–0,339; *p*=0,002*	*r*=0,214; *p*=0,056	*r*=0,365; *p*=0,001*
Шейка бедра	*r*=–0,558; *p*=0,0001*	*r*=0,046; *p*=0,682	*r*=0,316; *p*=0,004*
Бедро	*r*=–0,490; *p*=0,0001*	*r*=–0,01; *p*=0,931	*r*=0,206; *p*=0,067

Примечание: *МПКТ – минеральная плотность костной ткани; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны; * – p<0,05*

активности заболевания по DAS28, а также от длительности приема и кумулятивной дозы ГК. Однако отмечалась слабая положительная корреляционная связь ГСПГ с концентрацией С-реактивного белка (СРБ) (*r*=0,312; *p*=0,016) и отрицательная – с суточной дозой ГК (*r*=–0,431; *p*=0,036).

Статистически значимых различий содержания общего тестостерона между мужчинами с РА и без РА не наблюдалось, хотя в основной группе несколько чаще выявлялось его снижение менее 15 нмоль/л (*p*=0,059).

При определении уровня свободного тестостерона его снижение при РА выявлялось статистически значимо чаще, чем в контроле. У 29 (49,2%) больных РА уровень свободного тестостерона был ниже 225 пмоль/л, тогда как в контрольной группе такое снижение наблюдалось только в двух случаях.

Оценка МПКТ

При РА МПКТ во всех отделах исследования была статистически значимо ниже, чем в контроле (табл. 3) с максимальным ее снижением в области шейки бедра (0,821 [0,736; 0,952] г/см^2). На основании оценки Т-критерия остеопенический синдром верифицирован у 69 (71,9%) мужчин с РА: в 60,4% случаев снижение МПКТ по Т-критерию соответствовало остеопении, в 11,5% – ОП. Нормальные значения МПКТ во всех трех отделах исследования имели 27 (28,1%) мужчин с РА.

У 6 больных снижение МПКТ до уровня ОП выявлено в поясничном отделе позвоночника, у 3 – в шейке бедра, у 2 пациентов оно отмечалось в двух областях. 27 (46,6%) из 58 больных РА со снижением МПКТ до остеопении принимали ГК и имели Т-критерий ≤–1,5 SD. Прием ГК в большей степени оказывал влияние на снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и в бедре; статистически значимых различий МПКТ шейки бедра в зависимости от приема ГК не наблюдалось.

У мужчин контрольной группы остеопенический синдром выявлен в 20% случаев и представлен только остеопенией.

При анализе значений МПКТ и Т-критериев различных отделов скелета в зависимости от длительности РА, наличия внесуставных проявлений, рентгенологической стадии и степени активности заболевания корреляционные связи не обнаружены. Пациенты позитивные по АЦЦП имели статистически значимое снижение МПКТ поясничного отдела позвоночника (*p*<0,001) и тенденцию к ее снижению в шейке бедра и бедре в целом. При сопоставлении результатов DXA у серопозитивных и серонегативных больных статистически значимые различия не обнаружены. Корреляционных связей между показателями МПКТ и функциональным статусом по опроснику HAQ не выявлено.

Среди 59 мужчин с РА, которым выполнено лабораторное определение андрогенного статуса, 10 имели ОП, 40 – остеопению и у 9 МПКТ соответствовала норме. Значимое снижение уровня общего тестостерона (менее 12 нмоль/л) и/или свободного тестостерона (менее 225 пмоль/л) было выявлено у 6 (60%) пациентов с ОП, у 20 (50%) с остеопенией и только у 3 (30%) больных РА с нормальной МПКТ.

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые связи МПКТ различных локализаций с лабораторными показателями андрогенного статуса (табл. 4).

Оценка композиционного состава тела

Результаты исследования композиционного состава тела представлены в таблице 5.

У пациентов с РА общая тощая масса (кг) была статистически значимо меньше, чем у здоровых мужчин. Низкая мышечная масса по ИАТМ выявлена у 43 (48,9%) пациентов основной группы, а по абсолютному значению АТМ (менее 20 кг) – только у 27 (30,7%).

У больных РА отмечены статистически значимые отрицательные корреляционные связи общей тощей массы (кг) и АТМ с уровнем СРБ (r=–0,302 и r=–0,322) и СОЭ (r=–0,361 и r=–0,36 соответственно; p<0,05 во всех случаях). У пациентов с умеренной и высокой активностью РА содержание общей тощей массы (кг), тощей массы нижних конечностей и туловища было статистически значимо меньше, чем у пациентов, находящихся в ремиссии или имеющих низкую активность заболевания (p=0,007, p=0,049 и p=0,008 соответственно). Отмечалась отрицательная корреляция HAQ с ИАТМ (r=–0,253; p=0,018) и тощей массой верхних конечностей (r=–0,295; p=0,005).

При РА на фоне лечения ГК независимо от их суточной и кумулятивной дозы процентное содержание общей тощей массы и тощей массы верхних конечностей было статистически значимо ниже, чем у пациентов, не получавших гормональную терапию (медианы – 63,01% [59,07; 68,37] против 67,8% [63,3; 71,97] (p=0,019); 25,66 кг [23,05; 28,38] против 26,46 кг [25,08; 30,67] (p=0,032) соответственно).

При изучении связи между показателями андрогенного статуса и состоянием тощей массы отмечались позитивные корреляции АТМ с уровнем общего (r=0,288; p=0,037) и свободного тестостерона (r=0,388; p=0,013), а также тощей массы нижних конечностей с уровнем свободного тестостерона (r=0,275; p=0,047).

У 56 (63,6%) мужчин основной группы было выявлено повышение общего процентного содержания жировой массы до уровня ожирения, тогда как ИМТ≥30 кг/м^2, соответствующий ожирению, отмечался у 19 (21,6%) из 88 пациентов.

ИМТ, общее содержание жировой массы (в % и кг) и индекс жировой массы статистически значимо не различались у пациентов в зависимости от активности заболевания и рентгенологической стадии. Эти показатели не коррелировали с уровнем СРБ, СОЭ и функциональным статусом по HAQ.

У больных РА на фоне гормональной терапии процентное содержание жировой массы и жировой массы верхних конечностей независимо от суточной и кумулятивных доз ГК было статистически значимо выше, чем у пациентов с РА без такого лечения (медианы – 33,83% [28,52; 37,9] и 28,99% [24,61; 33,6] (p=0,02); 3,26 кг [2,77; 4,03] и 2,69 кг [2,06; 3,71] (p=0,02) соответственно).

У больных РА наблюдались статистически значимые отрицательные корреляции содержания общей жировой массы (кг) с уровнем ГСПГ (r=–0,68; p<0,001) и общего тестостерона (r=–0,506; p<0,001). ИМТ также имел отрицательные корреляции с концентрацией ГСПГ (r=–0,507; p<0,001), общего (r=–0,512; p<0,001) и свободного тестостерона. (r=–0,298; p=0,022).

Сопоставление показателей композиционного состава тела и МПКТ

В таблице 6 представлены статистически значимые корреляционные связи основных показателей композиционного состава тела и МПКТ различных локализаций. Важно отметить, что при наличии статистически значимых ассоциаций МПКТ и некоторых показателей композиционного состава тела сила связи между ними была низкой (r<0,5).

МПКТ шейки бедра положительно коррелировала с ИМТ и абсолютными значениями тощей массы конечностей и туловища, что позволяет думать о протективной роли этих факторов. Связи МПКТ с состоянием жировой массы не выявлено.

При сопоставлении тощей и жировой массы с МПКТ были определены фенотипы композиционного состава тела, представленные в таблице 7. Наиболее

Таблица 5. *Композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом и мужчин контрольной группы, Me [Q1; Q3]*

Показатели	Больные РА (n=88)	Контрольная группа (n=29)	p
Общая костная масса, кг	2,24 [2,02; 2,5]	2,4 [2,27; 2,77]	0,011
Общая тощая масса, кг	48,32 [45,43; 54,54]	54,58 [46,69; 57,16]	0,047
Общая тощая масса, %	64,95 [61,3; 71,38]	64,73 [59,54; 69,1]	0,677
Тощая масса туловища, кг	26,1 [24,22; 29,17]	25,61 [24,17; 29,89]	0,907
Тощая масса верхних конечностей, кг	6,16 [5,32;7,07]	6,83 [6,14; 8,23]	0,007
Тощая масса нижних конечностей, кг	16,37 [15,05;18,31]	17,35 [16,3; 19,64]	0,017
АТМ, кг	22,42 [20,68;24,88]	23,99 [22,36; 27,27]	0,003
ИАТМ, кг/м^2	7,21 [6,69; 7,85]	7,91 [7,60; 8,53]	0,000
Общая жировая масса, кг	23,09 [16,93; 29;55]	28,03 [19,94; 32,27]	0,162
Общая жировая масса, %	31,8 [24,8; 35,9]	31,9 [27,5; 37,6]	0,74

Примечание: *РА – ревматоидный артрит; АТМ – аппендикулярная тощая масса; ИАТМ – индекс аппендикулярной тощей массы*

Таблица 6. *Взаимосвязь МПКТ различных локализаций и показателей композиционного состава тела у мужчин с ревматоидным артритом*

Показатель	МПКТ		
	L_{1-4}	шейка бедра	бедро в целом
ИМТ	–	r=0,256; p=0,012	r=0,265; p=0,009
Общая тощая масса	r=0,234; p=0,029	r=0,310; p=0,003	–
Тощая масса туловища	r=0,343; p=0,001	r=0,384; p<0,001	r=0,241; p=0,023
Тощая масса нижних конечностей	–	r=0,232; p=0,03	–

Примечание: *ИМТ – индекс массы тела*

распространенным фенотипом было остеосаркопеническое ожирение, выявленное у 22 (25%) больных и характеризующееся изменением всех компонентов композиционного состава тела.

Обсуждение

В настоящей работе установлено, что мужчины с РА имели статистически значимо более низкие денситометрические показатели состояния костной ткани во всех стандартных отделах исследования в сравнении со здоровыми мужчинами. Схожие данные были получены в работах Т.А. Раскиной и соавт., B. Hauser и соавт. [17, 18]. В то же время S.M. Kweon и соавт. [5] у мужчин с РА наблюдали снижение МПКТ по сравнению с группой контроля только по общему показателю бедра при отсутствии статистически значимых различий в других отделах.

Остеопенический синдром выявлен у 69 (71,9%) больных основной группы, среди которых преобладали пациенты с остеопенией (60,4%). Частота ОП у наших больных составила 11,5%, что было в 2 раза ниже, чем в исследованиях G. Haugeberg и соавт., S.M. Kweon и соавт., J.M. Nolla и соавт. [4, 5, 6], но выше, чем по данным M.C. Lodder и соавт. [19], наблюдавшим ОП поясничного отдела позвоночника и шейки бедра в 8% и 3,5% случаев соответственно. Интересными представляются данные E.A. Hafez и соавт. [20], которые выявили в обследованной когорте мужчин с РА одинаковую частоту ОП и остеопении (40%).

Наши пациенты с РА имели статистически значимо более высокую концентрацию ГСПГ, чем мужчины без РА, что согласуется с данными Z. Qu и соавт. [21] и позволяет обсуждать патогенетическую роль данного белка в развитии РА. Однако предыдущие исследования демонстрируют противоречивые результаты: L. Mirone и соавт. [22] выявили у больных РА значительно более низкие уровни ГСПГ по сравнению с группой контроля, а B. Tengstrand и соавт. [23] показали, что различий по уровням ГСПГ между пациентами с РА и мужчинами без РА нет. M. Navarro и соавт. [24] отмечают, что более низкие концентрации ГСПГ у больных РА ассоциируются с терапией ГК, что также согласуется с нашими данными. L. Stafford и соавт. [25] при обследовании 50 мужчин с РА (средний возраст – 67 лет; средняя продолжительность заболевания – 20 лет) выявили снижение концентрации тестостерона в 46% случаев, но дефицит андрогенов не ассоциировался со снижением МПКТ и переломами. Авторы предположили, что снижение концентрации тестостерона обусловлено наличием системного воспаления. Также было отмечено, что снижение уровня тестостерона у мужчин с РА происходит уже на ранних этапах развития заболевания, но поддержание низкой активности на протяжении двух лет сопровождается повышением его концентрации [26].

J.T. Giles и соавт. [27], C. Book и соавт. [28] отмечают, что течение РА у мужчин сопровождается снижением как общей тощей массы, так и АТМ, что подтверждается и нашими данными. J.F. Baker и соавт. [29] показали, что снижение тощей массы у мужчин с РА более значимо, чем у больных РА женского пола.

ИАТМ менее 7 кг/м^2 выявлен нами у 48,9% больных, что несколько выше, чем по данным некоторых авторов, которые оценивали наличие саркопении в смешанных группах [30]. Однако A. Ngeuleu и соавт. [31] у 9 (56,25%) из 16 включенных в исследование мужчин с РА диагностировали саркопению.

Таблица 7. *Фенотипы композиционного состава тела больных ревматоидным артритом (n=88)*

Фенотипы композиционного состава тела	*n* (%)
Остеосаркопеническое ожирение	22 (25%)
Остеопеническое ожирение	19 (21,6%)
Остеопеническая саркопения	13 (14,8%)
Ожирение	9 (10,2%)
Остеопения/остеопороз	8 (9,1%)
Саркопеническое ожирение	6 (6,8%)
Нормальный фенотип	6 (6,8%)
Саркопения/пресаркопения	5 (5,7%)

Настоящая работа показала, что снижение концентрации андрогенов оказывает негативный эффект на скелетную мускулатуру. Отмечалась положительная корреляция между АТМ и содержанием в сыворотке крови общего и свободного тестостерона у больных РА.

Содержание жировой массы у наших больных не отличалось от соответствующих показателей в группе контроля. По данным A.C. Elkan и соавт. [32], которые изучали композиционный состав тела в смешанной когорте больных РА (19 мужчин и 61 женщина), увеличение общей жировой массы не зависело от гендерной принадлежности. Мы наблюдали статистически значимую отрицательную корреляционную связь уровня общего тестостерона с общей жировой массой и ИМТ, что согласуется с общепопуляционными данными [33].

Известно, что вес и ИМТ коррелируют с МПКТ различных локализаций, а ожирение в значительной мере снижает риск ОП у мужчин [34]. Однако M.A. Paniagua и соавт. [35] показали, что у пожилых мужчин с избыточным весом и ожирением ОП и остеопения встречаются чаще.

Мы наблюдали корреляцию ИМТ с МПКТ шейки бедра и бедра в целом. G. Haugeberg и соавт. [36] обнаружили корреляцию МПКТ любой локализации с весом пациента

Некоторые из возможных фенотипов композиционного состава тела были выявлены J.T. Giles и соавт. [27] при обследовании 72 мужчин с РА: саркопения отмечалась в 33,3%, избыточный вес (overfat) – в 56,9%, саркопеническое ожирение – в 15,3% случаев. У наших пациентов наиболее частыми фенотипами были остеосаркопеническое ожирение (25%), остеопеническое ожирение (21,6%) и остеопеническая саркопения (14,8%), а наиболее редко встречались саркопеническое ожирение (6,8%) и нормальный фенотип (6,8%).

Заключение

Течение РА у мужчин в 71,9% случаев ассоциируется с наличием остеопенического синдрома и изменениями композиционного состава тела с уменьшением АТМ в 48,9% случаев до диагностических значений саркопении, что необходимо учитывать при разработке гендерного подхода к ведению и реабилитации больных РА. Учитывая важное физиологическое значение свободного тестостерона в поддержании костного метаболизма и мышечной массы, еще предстоит оценить возможность использования заместительной терапии андрогенами у больных РА мужского пола.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Работа выполнена в рамках научной темы «Ревматоидный артрит у мужчин: комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния костной ткани с учетом андрогенного статуса», утвержденной Ученым советом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102735. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102735
2. Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, Goëb V. Bone loss, osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: A review. *J Clin Med*. 2020;9(10):3361. doi: 10.3390/jcm9103361
3. Kwon HY, Kim HH, Sung YK, Ha YC. Incidence and mortality of osteoporotic fracture in rheumatoid arthritis in South Korea using Nationwide claims data. *J Bone Metab*. 2019;26(2):97-104. doi: 10.11005/jbm.2019.26.2.97
4. Haugeberg G, Ørstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(12):1085-1089. doi: 10.1136/ard.61.12.1085
5. Kweon SM, Sohn DH, Park JH, Koh JH, Park EK, Lee HN, et al. Male patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of osteoporosis: Frequency and risk factors. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(24):e11122. doi: 10.1097/MD.0000000000011122
6. Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Gomez-Vaquero C, Mateo L, Juanola X, Rodriguez-Moreno J, et al. Frequency of osteoporosis in 187 men with rheumatoid arthritis followed in a university hospital. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1472-1475.
7. Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, Abrahamsen BO. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing.* 2010;39(2):203-209. doi: 10.1093/ageing/afp221
8. Engvall IL, Elkan AC, Tengstrand B, Cederholm T, Brismar K, Hafstrom I. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand J Rheumatol.* 2008;37(5):321-328. doi: 10.1080/03009740802055984
9. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3173-3182. doi: 10.1002/art.27629
10. Escalante A, Haas RW, Del Rincón I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1624-1629.
11. Kramer HR, Fontaine KR, Bathon JM, Giles JT. Muscle density in rheumatoid arthritis: Associations with disease features and functional outcomes. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2438-2450. doi: 10.1002/art.34464
12. Letarouilly JG, Flipo RM, Cortet B, Tournadre A, Paccou J. Body composition in patients with rheumatoid arthritis: A narrative literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211015006. doi: 10.1177/1759720X211015006
13. Ho-Pham LT, Nguyen UD, Nguyen TV. Association between lean mass, fat mass, and bone mineral density: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):30-38. doi: 10.1210/jc.2014-v99i12-30a
14. Lee K. Soft tissue composition and the risk of low bone mineral density: The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-3), 2009. *Calcif Tissue Int.* 2012;90(3):186-192. doi: 10.1007/s00223-012-9573-x
15. Miller KK. Androgen deficiency: effects on body composition. *Pituitary*. 2009;12(2):116-124. doi: 10.1007/s11102-008-0121-7
16. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
17. Раскина ТА, Летаева МВ. Минеральная плотность костной ткани у мужчин при различных клинических вариантах ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(2):21-24. [Raskina TA, Letaeva MV. Bone mineral density in males with different clinical types of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(2):21-24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-598
18. Hauser B, Riches PL, Wilson JF, Horne AE, Ralston SH. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1759-1766. doi: 10.1093/rheumatology/keu162
19. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ET, Staal K, Voskuyl AE, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: Relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1576-1580. doi: 10.1136/ard.2003.016253
20. Hafez EA, Mansour HE, Hamza SH, Moftah SG, Younes TB, Ismail MA. Bone mineral density changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2011;4:87-94. doi: 10.4137/CMAMD.S7773
21. Qu Z, Huang J, Yang F, Hong J, Wang W, Yan S. Sex hormone-binding globulin and arthritis: A Mendelian randomization study. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):118. doi: 10.1186/s13075-020-02202-2
22. Mirone L, Altomonte L, D'Agostino P, Zoli A, Barini A, Magaro M. A study of serum androgen and cortisol levels in female patients with rheumatoid arthritis. Correlation with disease activity. *Clin Rheumatol.* 1996;15(1):15-19. doi: 10.1007/BF02231678
23. Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis—high frequency of hypogonadism. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(3):285-289. doi: 10.1093/rheumatology/41.3.285.
24. Navarro MA, Nolla JM, Machuca MI, González A, Mateo L, Bonnin RM, et al. Salivary testosterone in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25(6):1059-1062.
25. Stafford L, Bleasel J, Giles A, Handelsman D. Androgen deficiency and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(12):2786-2790.
26. Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Gonadal hormones in men with rheumatoid arthritis—from onset through 2 years. *J Rheumatol.* 2009;36(5):887-889. doi: 10.3899/jrheum.080558
27. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: Association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):807-815. doi: 10.1002/art.23719
28. Book C, Karlsson MK, Nilsson JÅ, Akesson K, Jacobsson LT. Changes in body composition after 2 years with rheumatoid

arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(2):95-100. doi: 10.3109/03009742.2010.507215
29. Baker JF, Long J, Ibrahim S, Leonard MB, Katz P. Are men at greater risk of lean mass deficits in rheumatoid arthritis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(1):112-119. doi: 10.1002/acr.22396
30. Tada M, Yamada Y, Mandai K, Hidaka N. Matrix metalloprotease 3 is associated with sarcopenia in rheumatoid arthritis-results from the CHIKARA study. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(11):1962-1969. doi: 10.1111/1756-185X.13335
31. Ngeuleu A, Allali F, Medrare L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj-Hassouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: Prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int*. 2017;37(6):1015-1020. doi: 10.1007/s00296-017-3665-x
32. Elkan AC, Engvall IL, Tengstrand B, Cederholm T, Hafström I. Malnutrition in women with rheumatoid arthritis is not revealed by clinical anthropometrical measurements or nutritional evaluation tools. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(10):1239-1247. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602845
33. Mouser JG, Loprinzi PD, Loenneke JP. The association between physiologic testosterone levels, lean mass, and fat mass in a nationally representative sample of men in the United States. *Steroids*. 2016;115:62-66. doi: 10.1016/j.steroids.2016.08.009
34. Salamat MR, Salamat AH, Abedi I, Janghorbani M. Relationship between weight, body mass index, and bone mineral density in men referred for dual-energy X-ray absorptiometry scan in Isfahan, Iran. *J Osteoporos*. 2013;2013:205963. doi: 10.1155/2013/205963
35. Paniagua MA, Malphurs JE, Samos LF. BMI and low bone mass in an elderly male nursing home population. *Clin Interv Aging*. 2006;1(3):283. doi: 10.2147/ciia.2006.1.3.283
36. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum*. 2000;43(12):2776-2784. doi: 10.1002/1529-0131(200012)43:12<2776::AID-ANR18>3.0.CO;2-N

Кондрашов А.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9152-3234*
Шостак Н.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4669-1006*