

# Остеопороз и саркопения у больных ревматоидным артритом: как предотвратить костно-мышечные потери

А.А. Мурадянц<sup>✉</sup>, Н.А. Шостак, А.А. Кондрашов, В.Т. Тимофеев

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических иммуновоспалительных заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации больных и высокому уровню преждевременной смертности. Больные РА наряду с остеопорозом и остеопенией имеют значимое снижение мышечной массы в виде саркопии и/или кахексии. Костно-мышечные потери при РА обуславливают высокий риск падений и переломов, что значительно ухудшает прогноз. В статье рассмотрены основные патогенетические механизмы развития остеопороза и саркопии при РА, факторы риска, а также основные подходы к лечению и профилактике костно-мышечных потерь у больных РА.

**Ключевые слова:** остеопороз, саркопения, ревматоидный артрит, препараты кальция и витамин D.

<sup>✉</sup>elitarsoft@list.ru

**Для цитирования:** Мурадянц А.А., Шостак Н.А., Кондрашов А.А., Тимофеев В.Т. Остеопороз и саркопения у больных ревматоидным артритом: как предотвратить костно-мышечные потери. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 134–140.

## Osteoporosis and sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: the ways to prevent musculoskeletal loss

A.A. Muradyants<sup>✉</sup>, N.A. Shostak, A.A. Kondrashov, V.T. Timofeev

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common and serious chronic immunoinflammatory diseases, leading to early disability of patients and the high levels of premature mortality. Patients with RA along with osteoporosis and osteopenia have shown significant reductions in muscle mass of sarcopenia and/or cachexia. Musculoskeletal loss in RA causes a high risk of falls and fractures, which significantly worsens the prognosis. In the article the basic pathogenetic mechanisms of the development of osteoporosis and sarcopenia in RA risk factors, as well as the main approaches to treatment and prevention of bone and muscle loss in RA patients are covered.

**Key words:** osteoporosis, sarcopenia, rheumatoid arthritis, calcium supplements and vitamin D.

<sup>✉</sup>elitarsoft@list.ru

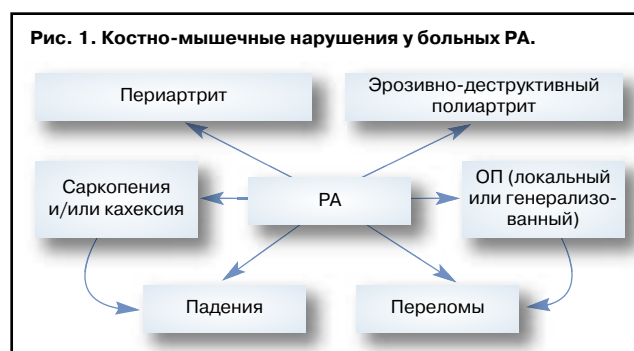
**For citation:** Muradyants A.A., Shostak N.A., Kondrashov A.A., Timofeev V.T. Osteoporosis and sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: the ways to prevent musculoskeletal loss. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 134–140.

Ревматоидный артрит (РА) – системное хроническое иммуновоспалительное заболевание с преимущественным поражением суставов, приводящее к ранней инвалидизации больных, высокому риску кардиоваскулярных событий и остеопоротических переломов. В России число больных, страдающих РА, достигает 1 млн человек, а риск заболеваемости приходится на самый активный трудоспособный возраст [1]. Смертность больных РА в 2–5 раз выше и развивается примерно на 10 лет раньше, чем в популяции [2]. Высокий уровень преждевременной смертности среди больных РА ставит данную проблему в число приоритетных.

Костно-мышечные нарушения при РА характеризуются поражением периферических суставов, периартикулярных тканей, развитием локального и системного остеопороза (ОП), а также снижением мышечной массы и силы, которые в настоящее время рассматриваются в рамках синдрома саркопии и кахексии, ассоциированной с хроническими заболеваниями (рис. 1). Костно-мышечные потери при РА обуславливают высокий риск падений и переломов, что значительно ухудшает прогноз у данных больных.

Развитие ОП у больных РА ассоциировано с хроническим иммунным воспалением, приводящим к локальному и системному снижению минеральной плотности кости (МПК), нарушению ее микроархитектоники и высокому риску переломов. ОП у больных РА встречается в 2–3 раза чаще, а частота переломов в 1,5–2,5 раза выше, чем в общей популяции [3]. Развитие периартикулярного (локального) ОП наблюдается уже в первые месяцы заболевания и является одним из ранних доэрозивных рентгенологических признаков РА. Системный ОП, по мнению ряда авторов, также быстрее прогрессирует в первые годы болезни и отражает тяжесть течения РА [4].

Установлено, что развитие ОП и суставной деструкции имеет единые патогенетические механизмы, в основе которых лежит цитокинзависимая активация процессов остеокластогенеза [5]. Ключевыми цитокинами при этом являются фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин (ИЛ)-1 и ИЛ-6, а также система трансмембранных рецепторов-активаторов ядерного фактора и их лигандов (RANKL/RANK/OPG). Предполагается, что патологическая активация Т-лимфоцитов при РА приводит к дисбалансу в системе иммунных медиаторов с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, гиперэкспрессией RANKL в различных клетках и снижению продукции OPG. Данные нарушения запускают каскад реакций, приводящих к активации созревания и дифференцировки остеокластов, что стимулирует костную резорбцию и приводит к развитию ОП и костных эрозий [6]. В настоящее время данные медиаторы являются основными или потенциальными мишенями патогенетической терапии как РА, так и ОП. Патогенетическую взаимосвязь между развитием ОП и эрозивным процессом в суставах при РА также подтверждают



данные клинических исследований, которые обнаружили сильные корреляционные взаимосвязи между уровнем снижения МПК и деструктивных изменений в суставах, наиболее выраженные в 1-й год заболевания [7, 8]. Прединдикторами прогрессирования суставной деструкции служит повышение содержания в сыворотке крови и в моче биохимических маркеров костной резорбции – пиридинолина, дезоксипиридинолина, N- и C-концевых телопептидов коллагена I типа [9].

Развитие ОП при РА определяется множеством общих и специфических, ассоциированных с заболеванием и его лечением, факторов риска. Среди общих факторов наибольшим весом обладают пожилой возраст, менопаузальный статус, низкая масса тела, а также низкая физическая активность, которая у больных РА коррелирует с тяжестью функциональных нарушений суставов. Из специфических факторов наибольшее значение имеют активность воспалительного процесса, тяжесть функциональных нарушений по Опроснику оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire – HAQ), длительность болезни и суммарная доза глюкокортикоидов (ГК) [10]. В настоящее время МПК рассматривают как маркер активности и тяжести заболевания. Установлено, что показатели МПК имеют обратную корреляционную зависимость с уровнем С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, индексом активности болезни DAS28 (Disease Activity Score), рентгенологической стадией [11].

Несомненную роль в генезе ОП играет снижение физической активности больных РА. По данным ряда исследований, снижение функциональной способности, как и низкая масса тела больных РА, ассоциируются со снижением МПК и являются прогностически неблагоприятными факторами [12].

Данные о влиянии длительности заболевания РА на МПК противоречивы. Отмечено, что МПК отрицательно коррелирует с длительностью заболевания РА, а наибольшая скорость снижения костной массы развивается в первые годы болезни [13]. Некоторыми исследователями указывается на преимущественно локальный характер развития ОП у больных на ранней стадии РА, тогда как генерализованное снижение плотности кости отмечается лишь на поздних стадиях болезни [14].

По нашим данным [15], при исследовании МПК в разных участках скелета методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в целом у 70% больных, не получавших ГК, уже на ранней стадии РА (в среднем  $5,7 \pm 1,1$  мес) было выявлено снижение костной плотности, соответствующее остеопении и/или ОП. При этом выраженность снижения МПК в разных областях (поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, дистальном отделе предплечья) достоверно коррелировала с возрастом больных РА. Однако, несмотря на большую частоту и выраженность ОП у больных в возрасте старше 50 лет, в группе моложе 50 лет патологическое снижение МПК, в большей мере соответствующее остеопении, было выявлено у 57,9% больных РА. Полученные данные подтверждают мнение исследователей о системном снижении МПК уже на ранней стадии болезни.

Особый интерес представляет изучение влияния на ремоделирование костной ткани противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии. Значение ГК в развитии ОП общезвестно. ОП развивается у 30–50% пациентов, получающих ГК [16]. Вместе с тем в ряде исследований было показано, что терапия низкими дозами ГК (менее 10 мг/сут) на ранней стадии РА предотвращает рентгенологическое прогрессирование заболевания, а также приводит к повышению МПК в кистях и шейке бедра [17, 18]. Антиостеопоротический эффект ГК объясняется снижением продукции провоспалительных цитокинов, уменьшением активности воспалительного процесса (снижение СОЭ, уровня СРБ, количества припухших суставов) и увеличением подвижности суставов [18].

**Рис. 2. Диагностические критерии кахексии [21].**

**Основные критерии**

- Снижение массы тела >5% в течение 12 мес
- ИМТ < 20 кг/м<sup>2</sup>

**Дополнительно не менее 3 из 5 критериев:**

1. Снижение мышечной силы
2. Снижение индекса тощей массы
3. Утомляемость
4. Анорексия
5. Изменения лабораторных показателей:
  - Повышение воспалительных маркеров (СРБ > 5,0 мг/л, ИЛ > 4,0 пг/мл)
  - Анемия (гемоглобин < 12 г/дл)
  - Снижение альбумина (< 3,2 г/дл)

В соответствии с Европейскими рекомендациями (2008 г.) РА отнесен к независимым факторам риска переломов и выделен отдельным заболеванием в алгоритм FRAX (Fracture Risk Absolute) [19]. Развитие переломов является индикатором более тяжелого течения заболевания и сопряжено с инвалидизацией и высокой смертностью больных РА. Важное влияние на развитие переломов оказывает характерный для больных РА повышенный риск падений. К факторам риска падений у больных РА относятся [20]:

- функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата, особенно нижних конечностей, с нарушением походки и равновесия при ходьбе;
- использование вспомогательных устройств для передвижения;
- снижение физической активности больных;
- снижение мышечной массы и силы;
- нарушение сна вследствие хронического болевого синдрома.

Особый вклад в повышенный риск падений вносит снижение мышечной массы и силы у больных РА. Мышечные потери при РА рассматриваются в рамках таких патологических состояний, как кахексия и саркопения. Кахексия, ассоциированная с РА, впервые была описана в 1873 г. James Paget и представляет собой комплекс метаболических нарушений, ассоциированный с хроническими заболеваниями, который характеризуется снижением мышечной массы при сохраненной или повышенной жировой массе [21]. Обязательным критерием кахексии является снижение массы тела или индекса массы тела (ИМТ) в сочетании с 3 из 5 дополнительных критериев, таких как снижение мышечной массы и силы, повышенная утомляемость, снижение аппетита, изменение лабораторных показателей (рис. 2). Таким образом, снижение мышечной массы является одним из дополнительных компонентов кахексии.

Термин «саркопения» впервые был предложен в 1989 г. И. Розенбергом исключительно для описания процесса возрастной потери массы скелетной мускулатуры. Согласно Европейскому консенсусу, саркопения – это состояние, проявляющееся прогрессирующей потерей мышечной массы, мышечной силы и выносливости, что приводит к немощности, снижению качества жизни и преждевременной смерти [22]. Саркопения наблюдается у 13–24% людей в возрасте 65–70 лет и более чем в 50% случаев – в 80 лет и более [23]. В соответствии с классификацией Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP) термин «саркопения» перестал рассматриваться как сугубо гериатрический синдром. В зависимости от причины развития выделяют первичную (возрастзависимую) и вторичную саркопению [22]. Вторичная саркопения может быть обусловлена низкой физической активностью, нарушением питания, хроническими заболеваниями, в том числе воспалительными (рис. 3). Развитие саркопении характеризуется уменьшением количества и объема мышечных фибрилл с преимущественным сниже-

Рис. 3. Классификация саркопении (EWGSOP, 2010).



нием количества быстрых мышечных волокон 2-го типа, снижением контрактных способностей мышц, инфильтрацией их жировой (миостеатоз) и соединительной тканью. Диагноз саркопении устанавливается при наличии сниженной мышечной массы в сочетании по крайней мере с 1 из 2 критериев – низкая мышечная сила или нарушения мышечной функции [22].

Снижение мышечной массы и силы наблюдается у 30–70% больных РА [24]. Снижение тощей массы нередко сопровождается повышением жировой массы с развитием саркопенического ожирения и ассоциируется с нормальным ИМТ, развитием деформаций суставов, высоким уровнем СРБ, серопозитивностью по ревматоидному фактору, отсутствием терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и высоким уровнем инвалидизации больных РА [25]. Нарушение композиционного состава тела отмечается уже на ранней стадии РА [26].

Сочетание саркопении и ОП, в литературе именуемое как опасный дуэт, является наиболее неблагоприятным, так как вдвое увеличивает риск переломов и преждевременной смерти пациентов [27]. Нередко используется термин саркоостеопороза или остеосаркопении для описания сочетания двух этих патологических состояний [28, 29]. В ряде исследований показано, что значения мышечной массы конечностей достоверно ниже у женщин с ОП,

чем в группе с нормальной МПК. Выявлена положительная связь между снижением мышечной массы и МПК у женщин в постменопаузе. Саркопения выявляется у 50% женщин с ОП, у 25% женщин с остеопенией [30], а также 45% женщин с переломом бедра имеют как саркопению, так и ОП [31].

Саркопения и ОП – возрастзависимые, мультифакториальные заболевания, которые имеют много клинико-патогенетических параллелей, что позволяет думать о их возможной взаимосвязи. Многие считают саркопению мышечным аналогом ОП в связи с наличием перекрестных факторов риска, общих патофизиологических механизмов развития, подходов в диагностике и неблагоприятных исходов. В развитии обоих состояний ключевую роль играют провоспалительные цитокины, которые способны индуцировать не только костную резорбцию, но и мышечную атрофию. К мышечно-активным цитокинам или миоцитокинам относят ФНО-α (также его именуют «кахексин»), ИЛ-1β, ИЛ-6, интерферон γ, трансформирующий ростовой фактор β, которые запускают катаболические процессы с развитием дисбаланса между синтезом и распадом белков скелетной мускулатуры, что приводит к ее атрофии [22]. К значимым факторам риска относятся функциональная недостаточность суставов, низкая физическая активность, снижение уровня циркулирующих ана-

Рис. 4. Основные подходы к коррекции костно-мышечных потерь у больных РА.



Влияние БПВП на МПК и частоту переломов у больных РА	
Лекарственные препараты	Оказываемый эффект на МПК
Синтетические БПВП Метотрексат	Не оказывает негативного влияния на МПК (коррелирует с активностью заболевания) [37, 38]
Лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин	Нет данных
Генно-инженерные биологические препараты Ингибиторы ФНО- $\alpha$	МПК неизменна или увеличивается у пациентов, ответивших на терапию; терапия ингибиторами ФНО- $\alpha$ не превосходит другие стратегии лечения [41] Костные маркеры: улучшение [42] Переломы: сравнимая частота невертеброгенных переломов при других эффективных методах лечения [43]
Тоцилизумаб	МПК: протективный эффект [44] Костные маркеры: уменьшение костной резорбции [45]
Ритуксимаб	Костные маркеры: улучшение [46] МПК: протективный эффект [46]

большинства гормонов, таких как гормоны роста, андрогены, эстрогены и дефицит витамина D. Катаболическими эффектами обладают и ГК, которые приводят к ГК-индуцированной миопатии и ОП.

Существенное влияние на костный метаболизм и обеспечение нейромышечных функций оказывает дефицит витамина D, уровень которого значимо ниже у больных РА по сравнению с контрольной группой [32]. Установлено, что при дефиците 25(ОН) витамина D (менее 25 нмоль/л) риск развития саркопении увеличивается в 2 раза [33]. Вместе с тем назначение витамина D лицам пожилого возраста предупреждает развитие саркопении, функциональных нарушений и снижает риск падений. Витамин D участвует в костном и кальциевом метаболизме, но также имеет внескелетные эффекты. В ряде работ показано, что витамин D обладает иммуномодулирующим действием, способствует поддержанию иммунологической толерантности и его недостаток увеличивает риск развития таких аутоиммунных заболеваний, как сахарный диабет типа 1, рассеянный склероз, РА [32, 34]. Дефицит витамина D ассоциируется с более тяжелым течением РА и выраженными скелетно-мышечными болями, что указывает на важность его назначения больным не только с целью профилактики ОП, но и для дополнительного влияния на ревматоидный процесс [32].

Основные подходы, направленные на предотвращение костно-мышечных потерь у больных РА, включают профилактические мероприятия и терапию уже развившегося ОП и саркопении. Программа ведения больных подразумевает контроль активности и лечение РА в соответствии с принципами «*treat-to-target*», коррекцию модифицируемых факторов риска саркоостеопенического синдрома, предупреждение падений и переломов, антиостеопоротическую терапию, диету и физические упражнения (рис. 4).

### Контроль активности РА

За последние годы терапевтические подходы к ведению пациентов с РА претерпели существенные изменения: терапия «*treat-to-target*» – раннее начало активной терапии БПВП и активное подавление воспалительного процесса с достижением в кратчайшие сроки ремиссии или низкой активности заболевания – является основной целью терапии и достоверно ассоциируется с замедлением деструкции суставов, скорости потери хрящевой и костной ткани [35]. По данным многочисленных исследований, активность воспалительного процесса при РА индуцирует потерю костной массы и развитие системного ОП. К сожалению, в настоящее время далеко не у всех пациентов с РА возможно достижение ремиссии даже при использовании комбинированной терапии, в том числе и генно-инженерными биологическими препаратами. В этом случае для снижения скорости костных потерь приходится использовать активные остеотропные препараты, например

бисфосфонаты или ингибиторы RANKL (деносумаб), способные подавить чрезмерную резорбцию костной ткани у не отвечающих на патогенетическую терапию РА пациентов [36].

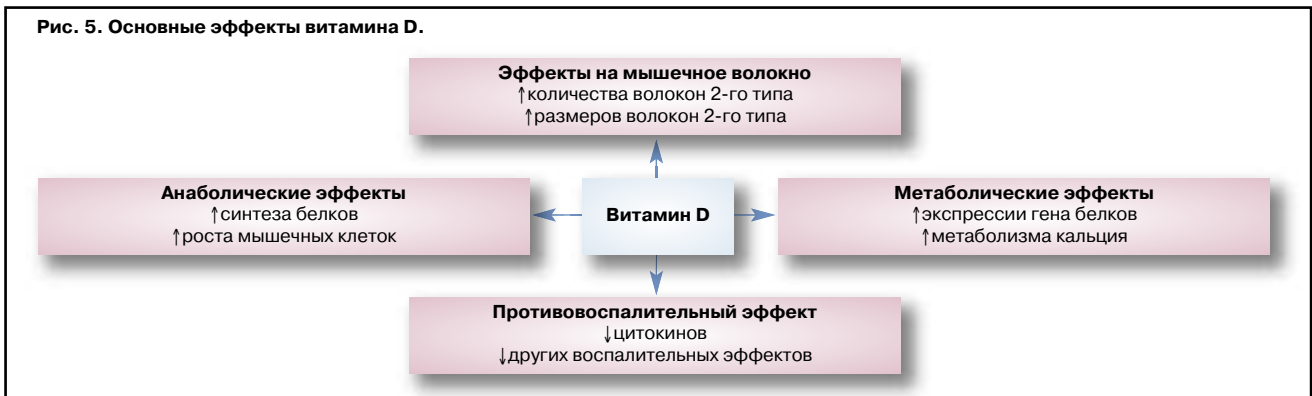
Влияние БПВП на МПК представляет особый интерес, вместе с тем мало изучено и имеет противоречивые оценки (см. таблицу). Метотрексат остается «золотым стандартом» в лечении РА в связи с благоприятным соотношением эффективности/токсичность. Изучению влияния метотрексата на МПК посвящено небольшое количество исследований, в которых не был подтвержден его положительный эффект. В лабораторных исследованиях показано, что метотрексат уменьшает экспрессию RANKL в синовиальной культуре фибробластов, ингибируя тем самым остеокластогенез. В небольшом клиническом исследовании, включающем 117 пациентов с РА, длительное назначение метотрексата не оказывало негативного влияния на показатели костного метаболизма [37]. Назначение метотрексата ассоциировалось с более низкой МПК шейки бедренной кости после 1 года лечения, однако при проведении многофакторного анализа было установлено, что данное снижение МПК связано с тяжестью заболевания и его активностью, а не с прямым негативным влиянием метотрексата на костную ткань. Кроме того, в большом когортном поперечном исследовании, включавшем 731 пациента с РА, показано, что низкие дозы метотрексата не были предикторами развития ОП в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости [38].

Другими синтетическими БПВП, используемыми для лечения РА, являются лефлуномид, сульфасалазин и гидроксихлорохин; комбинации синтетических БПВП показали свою эффективность в отношении активности заболевания [39]. К сожалению, ни один из этих агентов не был изучен в отношении влияния на МПК. Тем не менее лефлуномид показал благоприятный эффект на параметры костной резорбции в лабораторных исследованиях [40].

### Кальций и витамин D

Адекватное потребление кальция и витамина D является базисным средством профилактики и лечения ОП и саркопении для всех групп больных РА. Особого внимания заслуживают пациенты с РА, длительно получающие ГК (более 3 мес), ввиду быстрого развития у них нарушений кальциевого обмена со снижением абсорбции кальция в кишечнике и вторичным повышением паратиреоидного гормона в сыворотке крови [47]. Витамин D признается в качестве ключевого регулятора костных и мышечных метаболических процессов (рис. 5), вместе с тем его неконтролируемое назначение не является безопасным и должно быть строго обоснованным [48]. Назначение препаратов кальция и витамина D связано с достоверным уменьшением частоты переломов проксимального отдела бедра и переломов других локализаций у женщин в постмено-

Рис. 5. Основные эффекты витамина D.



паузе и у мужчин [49]. Оптимальным и безопасным считается содержание сывороточного витамина D в пределах 75–125 нмоль/л (30–50 нг/мл). Если данный уровень витамина D не удается достичь пребыванием на солнце и диетой, то целесообразно назначение витамина D в виде лекарственных препаратов в дозе 400–800 МЕ/сут [50]. Всем больным РА со значениями МПК в пределах остеопении и ОП показано назначение препаратов кальция в дозе 1000–1500 мг/сут, что соответствует 4 единицам молочной пищи (например, стакан молока, бутерброд с сыром и стакан йогурта). Назначение кальция в более высоких дозах не рекомендуется в связи увеличением частоты случаев кардиоваскулярных осложнений [51, 52]. Прием препаратов кальция в виде монотерапии (без приема витамина D) не оказывает положительного эффекта на показатели МПК.

Одним из препаратов, представляющих собой комбинацию витамина D<sub>3</sub> (колекальциферол) и кальция, является Кальцемин Адванс (Calcemin Advance). Взрослым и детям старше 12 лет препарат назначается по 1 таблетке 2 раза в сутки. Наряду с витамином D<sub>3</sub> в дозе 200 МЕ и кальцием в виде кальция цитрата и кальция карбоната в состав данного препарата входят цинк, медь, магний, марганец, бор, имеющие дополнительные положительные эффекты на костную ткань и суставной хрящ. Контролируемых исследований, изучавших влияние дополнительного приема препаратов магния на костную ткань, было проведено мало, а полученные в них результаты недостаточно убедительны. Однако было показано, что дополнительное назначение магния наиболее эффективно у тех пациентов, у которых имелось изначально низкое значение сывороточного содержания данного микроэлемента, а именно пожилым пациентам с синдромом немощности и пациентам с наличием хронических заболеваний [53]. Медь, цинк и марганец входят в состав ряда ферментов, участвующих в процессах костного обмена. Установлена положительная корреляция между показателями МПК проксимального отдела бедренной кости и поясничного отдела позвоночника с уровнем меди и цинка в сыворотке крови [54, 55]. Бор оказывает влияние на метаболизм витамина D в организме и снижает избыточную активность паратиреоидного гормона, тем самым приводя к положительному эффекту на костную ткань [56].

Представленные минералы еще называют остеотропными в связи с их способностью влиять на синтез коллагена, из которого на 90% состоит костный матрикс. Особое значение остеотропные минералы приобретают при репарации кости после перелома. В одной из экспериментальных работ было показано, что сочетанный прием кальция с остеотропными минералами и витамином D (Кальцемин Адванс) способствует улучшению и ускорению темпов сращения берцовой кости после перелома в 1,6 раза, повышает прочность и эластичность костной ткани [57]. Поэтому для профилактики и лечения ОП очень важно дополнительное включение препаратов, содержа-

щих помимо кальция и витамина D различные микроэлементы (медь, цинк, марганец и др.).

### Физическая активность

К дополнительным мерам профилактики костно-мышечных потерь относятся рекомендации по оптимальному уровню физической активности для улучшения прочности костей, поддержания мышечной силы и баланса [58]. Регулярные силовые анаэробные физические нагрузки с прогрессивным сопротивлением в сочетании с аэробными тренировками приводят к замедлению потери МПК в проксимальном отделе бедренной кости [59], увеличению мышечной массы и силы, а также положительно влияют на функциональный статус больных РА [60]. Для пациентов с РА предпочтение следует отдавать таким занятиям, как плавание, езда на велосипеде, тай-чи и др. В исследовании A.Lemteu и соавт. было показано, что выполнение регулярных физических тренировок больными РА в течение 24 нед приводило к достоверному увеличению тощей массы тела на 1,2 кг и снижению жировой массы туловища на 2,5 кг [61]. Эффективность физических нагрузок превышает результаты других видов лечения саркопении, применяющихся без сочетания с физической нагрузкой [33]. Однако необходимо помнить, что высокая интенсивность силовых тренировок возможна и безопасна только у больных с хорошо контролируемым течением РА [62].

### Рекомендации по диете

Особого внимания заслуживают и диетические рекомендации пациентам, направленные на поддержание анаболических процессов, применение пищи с высоким содержанием белков и аминокислот. В ежедневный рацион необходимо включать 25–30 г белка за 1 прием пищи или 0,8 г белка/кг массы тела в день [63]. Антисаркопеническая диета включает употребление в день 1 стакана молока (около 300 мг кальция), 500 г фруктов и овощей, а также продуктов, обогащенных омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами.

### Антиостеопоротическая терапия

Бисфосфонаты способны ингибировать синтез провоспалительных цитокинов и развитие костных эрозий при РА [64]. У пациентов с ранним артритом бисфосфонаты в комбинации с метотрексатом эффективно предотвращают развитие костной деструкции [65]. Прием бисфосфонатов ассоциирован с 27% снижением риска смерти у пожилых больных по сравнению с пациентами, не получавшими данной терапии [66].

### Заключение

ОП и саркопения – возрастассоциированные многофакторные перекрестные патологические состояния, характеризующиеся снижением костной и мышечной массы с увеличением риска падений и переломов. Особую актуальность данные нарушения приобретают у больных РА,

так как значительно ухудшают течение и прогноз болезни. Своевременная диагностика, проведение профилактики и лечения ОП и саркопении с воздействием на модифицируемые факторы риска, активность ревматоидного воспаления, назначение антиостеопоротической терапии, регулярные физические упражнения с сопротивлением, соблюдение диетических рекомендаций позволят предотвратить костно-мышечные потери у больных РА. Важными компонентами комплексного лечения больных РА является назначение кальция и витамина D. Кальцецин и Кальцецин Адванс – препараты выбора в лечении костно-мышечных нарушений.

#### Литература/References

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л.Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 90–230. / Revmatologija. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. E.L.Nasonova. M.:GEOTAR-Media, 2010; s. 90–230. [in Russian]
2. Mikuls TR, Fay BT, Michaud K et al. Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 101–9.
3. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М.: Стин, 1997. / Nasonov E.L., Skripnikova I.A., Nasonova V.A. Problema osteoporozu v revmatologii. M.: Stin, 1997. [in Russian]
4. Gough AK, Lilley J, Eyre S et al. Generalized bone loss in patient with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344 (8914): 23–7.
5. Goldring SR. The effects of inflammatory arthritis on bone remodeling. *Arthritis Res* 2005; 7 (Suppl. 1): S12.
6. Bezerra MC, Carvalho JF, Prokopowitsch AS, Pereira RM. RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38 (2): 161–70
7. Forsblad d'Elia H, Larsen A, Waltbrand E et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (7): 617–23.
8. Solomon DH, Finkelstein JS, Shadick N et al. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: the osteoporosis in rheumatoid arthritis (OPIRA) cohort study. *Arthr Rheum* 2009; 60: 1624–31.
9. Fardellone P, Séjourné A, Paccou J, Goëb V. Bone Remodelling Markers in Rheumatoid Arthritis. *Med Inflamm* 2014, Article ID 484280. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/484280>
10. Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Дыдыкина И.С. и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом. Науч.-практ. ревматология. 2014; 52 (4): 393–7. / Taskina E.A., Alekseeva L.I., Dydykina I.S. i dr. Faktory riska razvitiia osteoporozu u bol'nykh revmatoidnym artritom. Nauch.-prakt. revmatologija. 2014; 52 (4): 393–7. [in Russian]
11. Лукасян Д.А., Балабанова Р.М., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Изучение взаимосвязи между минеральной плотностью костной ткани и клинико-лабораторными показателями активности ревматоидного артрита. Науч.-практ. ревматология. 2005; 1: 18–21. / Gukasian D.A., Balabanova R.M., Smirnov A.V., Nasonov E.L. Izuchenie vzaimosvazi mezhdur mineral'noi plotnost'iu kostnoi tkani i kliniko-laboratornymi pokazateliami aktivnosti revmatoidnogo artrita. Nauch.-prakt. revmatologija. 2005; 1: 18–21. [in Russian]
12. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2582–9.
13. Güler-Yüksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (3): 330–6.
14. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (4): 309–22.
15. Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Вторичный остеопороз: особенности течения и терапии при ревматоидном артрите. Вестн. РГМУ. 2005; 8 (47): 70–4. / Muradyants A.A., Shostak N.A. Vtorichnyi osteoporoz: osobennosti techeniia i terapii pri revmatoidnom artrite. Vestn. RGMU. 2005; 8 (47): 70–4. [in Russian]
16. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине. Науч.-практ. ревматология. 2005; 1: 4–7. / Benevolenskaja L.I. Problema osteoporozu v sovremennoi meditsine. Nauch.-prakt. revmatologija. 2005; 1: 4–7. [in Russian]
17. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005; 165 (11): 1293–7.
18. Habib GS, Haj S. Bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2005; 24 (2): 129–33.
19. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399–428.
20. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3104–12.
21. Evans WJ, Morley JE, Argiles J et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27 (6): 793–9.
22. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39 (4): 412–23.
23. Baumgartner RN, Koehler KM, Romero LJ et al. Epidemiology of sarcopenia in elderly people in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 744–63.
24. Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58 (11): 1012–7.
25. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (11): 3173–82.
26. Marcora SM, Chester KR, Mittal G et al. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1463–72.
27. Crepaldi G, Maggi S. Sarcopenia and osteoporosis: A hazardous duet. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (10): 66–8.
28. Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX: it's time to consider "sarco-osteopenia". *J Clin Densitom* 2009; 12: 413–6.
29. Drey M, Sieber CC, Bertsch T et al. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res* 2015 Nov 12. [Epub ahead of print]
30. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int* 2006; 17: 61–7.
31. Di Monaco M, Vallerio F, Di Monaco R, Tappero R. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 52: 71–4.
32. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Lyraki A et al. Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3 (6): 181–7.
33. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 217–28.
34. Jankosky C, Deussing E, Gibson R, Haverkos H. Viruses and vitamin D in the etiology of type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis. *Virus Res* 2012; 163: 424–30.
35. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (1): 3–15.
36. Vis M, Güler-Yüksel M, Lems WF. Can bone loss in rheumatoid arthritis be prevented? *Osteoporos Int* 2013; 24 (10): 2541–53.
37. Minaur NJ, Kounali D, Vedi S et al. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. *Rheumatol (Oxford)* 2002; 41 (7): 741–9.
38. Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol* 2004; 31 (7): 1305–9.
39. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013; 369 (4): 307–18.
40. Kobayashi Y, Ueyama S, Arai Y et al. The active metabolite of leflunomide, A771726, inhibits both the generation of and the bone-resorbing activity of osteoclasts by acting directly on cells of the osteoclast lineage. *J Bone Miner Metab* 2004; 22 (4): 318–28.
41. Sakthiwaray R, Das S. The effects of TNF a antagonist therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Curr Drug Targ* 2013; 14 (13): 1552–7.
42. Chopin F, Garnero P, le Henaff A et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (3): 353–7.
43. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J et al. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: A population based cohort study. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (4): 789–96.
44. Kume K, Amano K, Yamada S et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2014; 53 (5): 900–3.
45. Garnero P, Thompson E, Woodworth T et al. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: Results from a substudy of the multicenter double-blind,

- placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (1): 33–43.
46. Wheater G, Hogan VE, Teng YK et al. Suppression of bone turnover by B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporosis Int* 2011; 22 (12): 3067–72.
  47. Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC et al. Intestinal absorption in exogenous hypercortisolism: role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest* 1977; 60: 253–9.
  48. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383 (9912): 146–55.
  49. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4.
  50. Gallagher JC, Sai A, Templin T et al. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2012; 156 (6): 425–37.
  51. Van Hemelrijck M, Michaëlsson K, Linseisen J et al. Calcium intake and serum concentration in relation to risk of cardiovascular death in NHANES III. *PLoS One* 2013; 8 (4): e61037.
  52. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatol* 2014; 53 (12): 2143–54.
  53. Nieves JW. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporosis Int* 2013; 24 (3): 771–86.
  54. Okyay E, Ertugrul C, Acar B et al. Comparative evaluation of serum levels of main minerals and postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2013; 76 (4): 320–5.
  55. Zheng J, Mao X, Ling J et al. Low serum levels of zinc, copper, and iron as risk factors for osteoporosis: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 2014; 160 (1): 15–23.
  56. Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM et al. Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB* 1987; 1: 394–7.
  57. Демидов В.И., Жидоморов Н.Ю., Громова О.А. и др. Роль кальция, витамина D<sub>3</sub> и остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого эксперимента. *Лечащий врач*. 2014; 12. / Demidov V.I., Zhidomarov N.Yu., Gromova O.A. et al. Role of calcium, vitamin D<sub>3</sub> and osteotropic minerals in the prevention and complex treatment of fibula fracture: results of a randomized placebo-controlled experiment. *Lechashchii vrach*. 2014; 12. [in Russian]
  58. Evstigneyeva L, Kozhemyakina E, Lesnyak O et al. Effect of Exercise for Patient with Osteoporotic Vertebral Fractures. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl. 3): A137–A1372.
  59. De Jong Z, Munneke M, Lems WF et al. Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long term high intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (4): 1066–76.
  60. Lemmey AB, Williams SL, Marcora SM et al. Are the benefits of a high intensity progressive resistance training program sustained in rheumatoid arthritis patients? A 3 year followup study. *Arthritis Care Res* 2012; 64 (1): 71–5.
  61. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K et al. Effects of high intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 2009; 61 (12): 1726–34.
  62. Rall LC, Meydani SN, Kehayias JJ et al. The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis. Increased strength without changes in energy balance or body composition. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (3): 415–26.
  63. Waters DL, Baumgartner RN, Garry PJ et al. Advantages of dietary, exercise-related, and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 259–70.
  64. Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. *Best Pract Res Clin Rheum* 2005; 19 (6): 1065–79.
  65. Suzuki Y. Secondary osteoporosis. Bisphosphonates as a possible strategy for the prevention of bone destruction in rheumatoid arthritis. *Clin Calcium* 2007; 17 (12): 1909–13.
  66. Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study. *Osteopor Int* 2011; 22 (9): 2551–6.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мурадянец Анида Арсентьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: elitarsoft@list.ru

**Шостац Надежда Александровна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: shostakkaf@yandex.ru

**Кондрашов Артем Александрович** – ассистент каф. факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: kaartem@gmail.com

**Тимофеев Виталий Тимофеевич** – д-р мед. наук, глав. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. «Ревматические заболевания» каф. факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: vti3@yandex.ru