Клинико-лабораторные маркеры ревматической кахексии при ревматоидном артрите

К.м.н. Е.В. Папичев, профессор Б.В. Заводовский, к.м.н. Л.Е. Сивордова, к.м.н. Ю.Р. Ахвердян, к.м.н. Ю.В. Полякова

ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского», Волгоград

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *изучить распространенность и клинико-лабораторные характеристики ревматической кахексии (РК) у пациентов с ревматоидным артритом (РА), выявить показатели, определение которых может улучшить диагностику РК.*

Материал и методы: *в ретроспективное исследование включено 110 пациентов с РА. Всем пациентам проведено стандартное клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Дополнительно лабораторными методами определяли уровень высокочувствительного С-реактивного белка, антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП), показатели костного обмена (CTX-I, P1NP, 25(OH)D), показатель CartiLaps/креатинина мочи. С помощью DEXA-денситометрии с программой Total Body определяли композитный состав тела. РК диагностировали при выявлении снижения индекса массы безжировых тканей ниже 10-го перцентиля и повышения индекса массы жировых тканей выше 25-го перцентиля.*

Результаты исследования: *в исследование вошли лица трудоспособного возраста (медиана 53,7 года), преимущественно женщины, с большой длительностью заболевания (85,5% пациентов имели развернутую или позднюю клиническую стадию РА). В клиническом профиле пациентов преобладали позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и АЦЦП, умеренная активность заболевания, наличие эрозивного артрита, умеренное ограничение физической активности. РК была диагностирована у 25 больных. Статистически значимыми факторами риска развития РК являются длительность РА и наличие РФ. Большая длительность заболевания повышает риск развития данного состояния на 5,8%. Среди РФ-негативных пациентов РК встречалась почти в 10 раз реже (ОШ 0,11, p=0,032). Длительность РА с максимальным суммарным значением чувствительности и специфичности для РК составила 9,5 года (60% — чувствительность и 38% — специфичность). В группе пациентов с РК (n=20) медиана кумулятивной дозы глюкокортикоидов (ГК) была статистически выше, чем в группе без РК (n=68): 8,5 [6,2–17,5] г и 5,8 [3,6–13,7] г соответственно (Z=-1,98, p=0,047). Среди пациентов, продолжавших прием ГК на момент исследования, 16 — пациенты с РК с медианной ежедневной дозой ГК 5 [4–8] мг, а 61 — без РК и с дозой ГК 8 [5–10] мг (Z=2,58, p=0,01).*

Заключение: *у пациентов с РА, диагностированным более 10 лет назад, целесообразно определение композитного состава тела для выявления РК. Настороженность к данному состоянию должна быть выше при РФ-позитивной форме артрита и длительном приеме ГК.*

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, ревматическая кахексия, ревматоидный фактор, глюкокортикоиды.*

Для цитирования: *Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е. и др. Клинико-лабораторные маркеры ревматической кахексии при ревматоидном артрите. РМЖ. 2021;7:3–6.*

ABSTRACT

Clinical and laboratory markers of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis

E.V. Papichev, B.V. Zavodovskii, L.E. Sivordova, Yu.R. Akhverdyan, Yu.V. Polyakova

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd

Aim: *to study the prevalence and clinical and laboratory characteristics of rheumatoid cachexia (RC) in patients with rheumatoid arthritis (RA), as well as to identify indicators, the determination of which can improve the RC detection.*

Patients and Methods: *110 patients with RA were included in the retrospective study. All patients underwent a standard clinical and laboratory examination. Besides, laboratory methods were used to determine the highly sensitive C-reactive protein level, antibodies to cyclic citrullinated peptides (AB-CCP), bone metabolism indicators (CTX-I, P1NP, 25(OH)D), Urine CartiLaps / creatinine index. Using dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) with the Total Body program, the body composition was determined. RC was diagnosed when there was a decrease in the body mass index (BMI) of fat-free tissues below the 10th percentile and an increase in the BMI of adipose tissues above the 25th percentile.*

Results: *the study included subjects of working age (median 53.7 y.o.), mainly women with long-term disease duration (85.5% of patients had the advanced or late clinical stage of RA). The clinical profile of patients was dominated by rheumatoid factor (RF) positivity and AB-CCP, moderate disease activity, the presence of erosive arthritis, moderate limitation of physical activity. RC was diagnosed in 25 patients.*
Statistically significant risk factors for the RC development is the RA duration and the presence of RF. The long disease duration increases the risk of developing this condition by 5.8%. Among RF-negative patients, RC was almost 10 times less common (OR 0.11, p=0.032). RA duration with the maximum total value of sensitivity and specificity for RC was 9.5 years (60% sensitivity and 38% specificity). In the group of patients with RC (n=20), the median cumulative dose of glucocorticoids (GC) was statistically higher than in the group without RC (n=68): 8,5 [6,2–17,5] g and 5.8 [3.6–13.7] g, respectively (Z=-1.98, p=0.047). Among the patients who continued receiving GC during the study, 16 were patients with RC with a median daily dose of GC of 5 [4–8] mg, and 61 — without RC, at a dose of GC of 8 [5–10] mg (Z=2.58, p=0.01).

Conclusion: *it is advisable to determine the body composition in patients with an established diagnose of RA more than 10 years ago to detect RC. Alertness to this condition should be higher in the RF-positive form of arthritis and prolonged use of GC.*

Keywords: *rheumatoid arthritis, rheumatoid cachexia, rheumatoid factor, glucocorticoids.*

For citation: *Papichev E.V., Zavodovskii B.V., Sivordova L.E. et al. Clinical and laboratory markers of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis. RMJ. 2021;7:3–6.*

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний, проявляющееся симметричным прогрессирующим эрозивным артритом, приводящим к ранней инвалидности. Современный уровень медицины позволяет сохранить продолжительность жизни и значительно повысить ее качество у пациентов с данным заболеванием. Тактика лечения treat-to-target нацелена на достижение ремиссии болезни с использованием необходимых для этого методов терапии. Как результат, общее число пациентов с РА и их количество в состоянии ремиссии растет [1], что нацеливает внимание специалистов на реабилитацию пациентов и повышение качества их жизни.

Изучение функциональных и физических показателей пациентов с РА демонстрирует снижение возможностей осуществления трудовой деятельности, проведения досуга и самообслуживания. Важным элементом данного процесса является не только разрушение суставов, но и снижение мышечной силы. Для описания данного процесса в медицине используются термины «саркопения» (состояние, характеризующееся прогрессирующей и генерализованной утратой мышечной массы и силы с повышением риска неблагоприятных событий, таких как ухудшение качества жизни, инвалидизация и смерть (Европейский консенсус по саркопении 2010 г.) [2]), «кахексия» (патологическое состояние, возникающее в рамках хронической патологии, связано с потерей тощей массы, при этом жировая масса (ЖМ) в начале заболевания остается неизменной или даже повышается, и это приводит к тому, что масса тела пациента может оставаться стабильной [3]). Однако патогенетические особенности РА позволяют выделить отдельную форму кахексии — ревматическую кахексию (РК), которая проявляется снижением безжировой массы (БЖМ) при нормальном или увеличенном индексе массы тела (ИМТ) [4]. В патогенезе РК играют роль несколько факторов, среди которых конституциональный, хроническое воспаление, прием лекарственных препаратов, снижение физической активности больных, мальабсорбция и ряд других [5]. Данное состояние, кроме ожидаемого влияния на качество жизни, приводит к значительному росту смертности больных, так как сочетает в себе 2 негативных состояния: непосредственно саркопению, что сопровождается двукратным повышением риска общей смертности, и относительное повышение ИМТ, что является общепризнанным фактором повышения риска сердечно-сосудистых катастроф [6]. Своевременное выявление и коррекция проводимой терапии РК способны предупредить развитие ограничений в досуговой, трудовой деятельности и самообслуживании и нацелить врачей на необходимость активной реабилитации данной группы больных, что, вероятно, снизит показатели смертности таких пациентов.

Цель работы: изучить распространенность и клинико-лабораторные характеристики РК у пациентов с РА, выявить показатели, определение которых может улучшить диагностику РК.

Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 110 пациентов с РА, классифицированным на основании критериев ACR/EULAR (2010). Пациенты проходили амбулаторное лечение в консультативно-диагностическом отделении ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» либо стационарное лечение на базе ревматологического отделения ГУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда.

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Дополнительно лабораторными методами определяли уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) — ORGENTEC Diagnostika GmbH (ФРГ, Cat. No.: ORG 301), показатели костного обмена [С-терминальный телопептид коллагена I типа (CTX-I) — IDS GmbH (ФРГ, Cat. No.: AC-02F1), N-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1NP) — Cloud-Clone Corp. (США, Cat. No.: SEA957Hu)], 25-гидроксикальциферол [25(OH)D — IDS GmbH (ФРГ, Cat. No.: AC-57F1/AC-57F2)], показатель CartiLaps/креатинина мочи — IDS GmbH (ФРГ, Cat. No.: AC-10F1), отражающий скорость разрушения суставного хряща. С помощью DEXA-денситометрии с программой Total Body на аппарате Lunar DPX GE (США) определяли композитный состав тела. РК диагностировалась при выявлении снижения индекса БЖМ ниже 10-го перцентиля и повышении индекса ЖМ выше 25-го перцентиля. Референсные значения были взяты из работы, проведенной в итальянской популяции [7].

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ IBM SPSS 22.0. Все количественные показатели были оценены на нормальность распределения методом Колмогорова — Смирнова и с помощью коэффициента вариации. Все параметрические показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±CO) и 95% доверительного интервала (95% ДИ), непараметрические — медианы и 1-го и 3-го квартилей (Me [Q1; Q3]). Внутригрупповой анализ количественных показателей проводили с использованием критериев Стьюдента или Манна — Уитни. Проведен анализ множественной логистической регрессии. Применялась процедура пошагового прямого поиска. Результаты приведены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании РК, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применяли метод анализа ROC-кривых. С его помощью определяли оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска наличия состояния и обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Различия показателей считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования

В исследовании приняли участие лица трудоспособного возраста, преимущественно женщины, с большой длительностью заболевания (85,5% пациентов имели развернутую или позднюю клиническую стадию РА). В клиническом профиле пациентов преобладали позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и АЦЦП, умеренная степень активности заболевания, наличие эрозивного артрита, умеренное ограничение физической активности (табл. 1).

Почти у 50% пациентов выявлен остеопороз, который до исследования был диагностирован только у 5 человек. РК была диагностирована у 25 больных, что соответствует показателям, представленным в литературе [5].

Все больные получали медикаментозную терапию по поводу РА. Базисную терапию получали 98 (89,1%) паци-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Характеристика	Значение
Возраст, лет	53,7±12,07 (10,8–13,7)
Пол, М:Ж	8:102
ИМТ, кг/м^2	27,9 [23,2; 32,0]
Длительность РА, лет	9,5 [4; 18]
Наличие РФ	85 (77,3%)
Наличие АЦЦП	74 (67,3%)
Индекс DAS28, баллов	3,79 [2,89; 4,40]
Наличие эрозий	87 (79%)
Рентгеновская стадия:	
I	10 (9,09%)
II	37 (33,63%)
III	54 (49,09%)
IV	9 (8,18%)
Функциональный класс:	
I	26 (23,6%)
II	62 (56,4%)
III	19 (17,3%)
IV	3 (2,70%)
Наличие внесуставных проявлений:	
ревматоидные узелки	15 (13,6%)
генерализованная амиотрофия	11 (10,0%)
лимфаденопатия	8 (7,27%)
кожный васкулит	3 (2,72%)
интерстициальное поражение легких	1 (0,90%)
Наличие осложнений РА:	
остеопороз	52 (47,2%)
вторичный остеоартрит	21 (19,0%)
анемия хронического воспалительного заболевания	23 (20,9%)
аваскулярный некроз головки одной из бедренных костей	2 (1,80%)
вчСРБ, мг/л	8 [2,73; 23,4]
Индекс БЖМ, %	15,7 [14,3; 16,9]
Индекс ЖМ, %	12,3 [8,45; 14,6]
Наличие РК	25 (22,7%)

ентов, из них 54 — метотрексат, 9 — лефлуномид, 9 — сульфасалазин, 20 — гидроксихлорохин, 2 — метотрексат + гидроксихлорохин, 4 — генно-инженерные биологические препараты (двое получали ритуксимаб + метотрексат, еще двое — инфликсимаб). Принимали глюкокортикоиды (ГК) в анамнезе 88 пациентов, и 77 из них продолжали принимать на момент исследования.

Медиана возраста в группе без РК (55,3 [47,4; 64,3] года) и с РК (51,9 [48,0; 58,2] года) статистически значимо не различалась (Z=1,27; p=0,204).

Нами было изучено влияние клинико-лабораторных показателей РА на наличие РК (рис. 1). Статистически значимыми факторами для развития РК являются длительность РА и наличие РФ. Большая длительность заболевания повышает риск развития данного состояния на 5,8%. Среди РФ-негативных пациентов РК встречалась почти в 10 раз реже (ОШ 0,11; p=0,032).

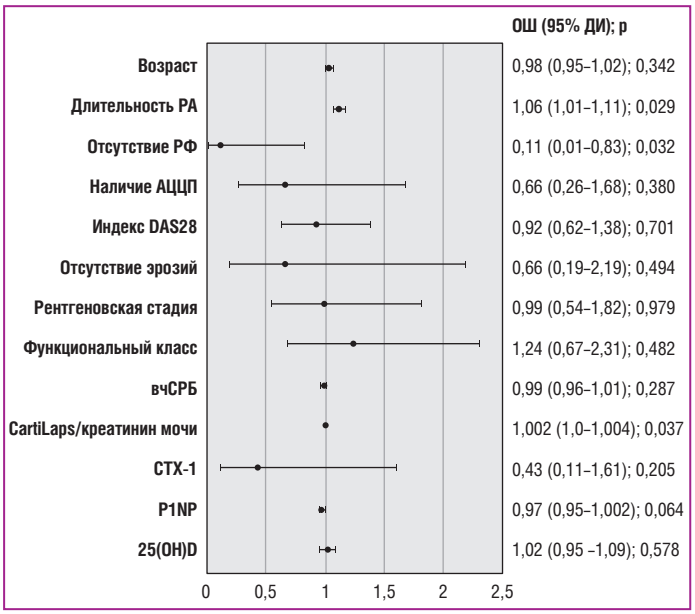

Рис. 1. Значения ОШ клинико-лабораторных маркеров РА для РК

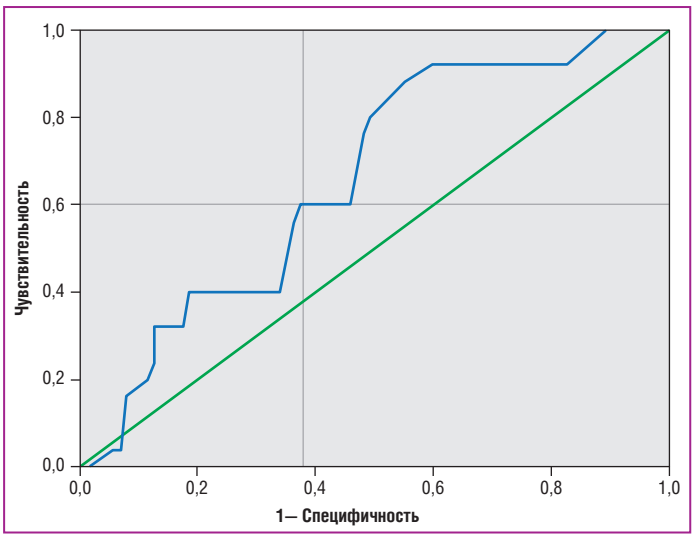

Рис. 2. ROC-кривая длительности РА для диагностики РК

С помощью анализа ROC-кривых была построена модель, характеризующая вероятность РК в зависимости от значения длительности РА (рис. 2). Площадь под ROC-кривой составила 0,656±0,057 (95% ДИ 0,543–0,768). Построение ROC-кривой для РФ не проводилось в связи с динамическим колебанием его сывороточного уровня даже у одного пациента и с тем, что данные построения таких кривых будут недостоверными.

Пороговое значение в точке cut-off для выявления РК определялось по точке пересечения чувствительности и специфичности. Длительность РА, равная 9,5 года, обладает 60% чувствительностью и 38% специфичностью для диагностики данного состояния.

В группе с РК (n=20) медиана кумулятивной дозы ГК была статистически выше, чем в группе без РК (n=68): 8,5 [6,2; 17,5] г и 5,8 [3,6; 13,7] г соответственно (Z=-1,98; p=0,047). Длительность приема ГК в группе пациентов с РК (70 [29,5; 108,0] мес.) была статистически значимо больше, чем в группе без РК (26 [12,0; 60,0] мес.) (Z=-2,61; p=0,009). Среди пациентов, продолжавших прием ГК на момент ис-

следования, 16 — пациенты с РК с медианной ежедневной дозой ГК 5 [4; 8] мг, а 61 — без РК с дозой ГК 8 [5; 10] мг (Z=2,58; p=0,01).

Обсуждение

По данным литературы, встречаемость РК достигает 30% [8], однако в стандартной клинической практике она диагностируется редко по причине как низкой настороженности клиницистов, так и сложности в постановке данного диагноза. В качестве методов диагностики данного состояния могут использоваться DEXA с программой Total Body и биоимпедансный анализ, малодоступность которых обусловливает трудности в интерпретации результатов. В нашей работе мы попытались выявить маркеры, позволяющие выделить группу пациентов высокого риска наличия РК, которым будет необходимо обозначенное выше дообследование.

Ожидаемым результатом стало выявление взаимосвязи РК с длительностью РА и кумулятивной дозой ГК. Хронический воспалительный процесс с высоким уровнем провоспалительных цитокинов способствует нарушению обмена как мышечной [9], так и костной ткани, что сопровождается снижением мышечной массы и силы, замедлением процессов костного ремоделирования и повышением активности костной резорбции [10]. Схожие изменения наблюдаются и при приеме ГК, хотя они обусловлены другими патогенетическими механизмами. Взаимосвязь между дозой ГК, принимаемой на момент исследования, и наличием РК можно объяснить схемой их назначения. Высокие дозы ГК используются в качестве bridge-терапии в период инициации, подбора дозы или замены базисных противоревматических или генно-инженерных биологических препаратов. В свою очередь, низкие дозы ГК больше используются среди пациентов, длительно болеющих РА и имеющих гормонозависимость, с высокой кумулятивной дозой данных препаратов, что также подтверждено в нашем исследовании.

Интересным результатом работы является установленная связь между РК и РФ-позитивностью, но не наличием АЦЦП. Известно, что РФ-позитивная форма РА более агрессивна и сопровождается выраженным болевым синдромом и нарушением функции суставов, чем характеризуется и АЦЦП-позитивная форма болезни. Вероятно, патогенетические особенности РА, характерные для РФ-позитивной формы, больше затрагивают процессы белкового обмена. В частности, иммунные комплексы с РФ провоцируют активацию остеокластов [11] и развитие внесуставных проявлений заболевания.

Следует отметить, что проведенное исследование имело ряд методических и клинических ограничений. Увеличение числа пациентов в группе испытуемых, дальнейшее наблюдение за ними и анализ коморбидной патологии могут выявить предикторы развития РК, что будет изучаться нами в дальнейшем.

Заключение

Таким образом, у пациентов с РА, диагностированным более 10 лет назад, целесообразно определение композитного состава тела для диагностирования РК. Настороженность к данному состоянию должна быть выше при РФ-позитивной форме артрита и длительном приеме ГК. Среди необходимых мероприятий для профилактики и лечения данного состояния следует выделить адекватную медикаментозную терапию, физические нагрузки с сопротивлением и дополнительный прием продуктов, богатых белками [12].

Литература

1. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15–21. [Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krichevskaya O.A. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. 2018;56(1):15–21 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21.
2. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. 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):412–423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
3. Kotler D.P. Cachexia. Ann Intern Med. 2000;133(8):622–634. DOI: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00015.
4. Engvall I.L., Elkan A.C., Tengstrand B. et al. 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.
5. Santo R.C.E., Fernandes K.Z., Lora P.S. et al. Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018;9(5):816–825. DOI: 10.1002/jcsm.12320.
6. Summers G.D., Metsios G.S., Stavropoulos-Kalinoglou A., Kitas G.D. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(8):445–451. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.105.
7. Coin A., Sergi G., Minicuci N. et al. Fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20–80 year-old Italian population. Clin Nutr. 2008;27(1):87–94. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.10.008.
8. Santo R.C.E., Silva J.M., Lora P.S. et al. Cachexia in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. Clin Rheumatol. 2020;39(12):3603–3613. DOI: 10.1007/s10067-020-05119-y.
9. Zamir O., Hasselgren P.O., Higashiguchi T. et al. Tumour necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1) induce muscle proteolysis through different mechanisms. Mediators Inflamm. 1992;1(4):247–250. DOI: 10.1155/S0962935192000371.
10. Goldring S.R., Purdue P.E., Crotti T.N. et al. Bone remodelling in inflammatory arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(suppl 2):ii52–ii55. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202199.
11. Harre U., Lang S.C., Pfeifle R. et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. Nat Commun. 2015;6:6651. DOI: 10.1038/ncomms7651.
12. Masuko K. Rheumatoid cachexia revisited: a metabolic co-morbidity in rheumatoid arthritis. Front Nutr. 2014;1:20. DOI: 10.3389/fnut.2014.00020.