

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ, ТРАБЕКУЛЯРНЫМ КОСТНЫМ ИНДЕКСОМ И УРОВНЕМ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ



© М.В. Козырева\*, О.В. Добровольская, О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

**Обоснование.** Мочевая кислота (МК) конечный продукт пуринового обмена у людей. МК рассматривается как антиоксидант, который предотвращает негативные эффекты окислительного стресса, связанного со старением и метаболическими заболеваниями. В некоторых исследованиях показаны как положительные, так и отрицательные ассоциации между МК и минеральной плотностью кости (МПК), а ее взаимосвязь с показателем трабекулярного костного индекса (ТКИ) не до конца изучена.

**Цель.** Определить взаимосвязь МПК и ТКИ с уровнем МК у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом (РА).

**Материалы и методы.** В одномоментное исследование включены 140 женщин (медиана возраста 65,0 [59,5; 70,0] лет) в постменопаузе с достоверным диагнозом РА. Проведено анкетирование по унифицированному опроснику, лабораторное обследование, выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника (L1–L4) с определением трабекулярного костного индекса (ТКИ) и проксимального отдела бедра (ПОБ).

**Результаты.** В обследованной группе деградированная микроархитектоника по ТКИ выявлена у 40,7% пациентов, а среднее значение МК составило  $273,9 \pm 73,7$  мкмоль/л. При корреляционном анализе уровня МК с МПК различных областей измерения и ТКИ выявлена положительная ассоциация между ним и МПК L1–L4 ( $r=0,025$ ,  $p=0,003$ ), МПК ПОБ в целом ( $r=0,23$ ,  $p=0,007$ ), МПК шейки бедра (ШБ) и негативная — с ТКИ ( $r=-0,18$ ,  $p=0,035$ ). В результате множественной линейной регрессии установлена значимая положительная ассоциация МПК L1–L4 и ПОБ в целом с МК и индексом массы тела (ИМТ), отрицательная — МПК ПОБ в целом и ТКИ с возрастом и уровня МК с ТКИ, в то время как МПК ШБ негативно связана с возрастом и позитивно — с ИМТ и приемом кальция, а с МК взаимосвязь не выявлена.

**Заключение.** Наше исследование показало разнонаправленную взаимосвязь уровня МК с МПК и ТКИ у постменопаузальных женщин с РА: положительную — с МПК позвоночника и ПОБ в целом, негативную — с ТКИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мочевая кислота; минеральная плотность кости; трабекулярный костный индекс; остеопороз; ревматоидный артрит.

## RELATIONSHIP BETWEEN BONE MINERAL DENSITY, TRABECULAR BONE SCORE AND URIC ACID LEVEL IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

© Maria V. Kozyreva\*, Olga V. Dobrovolskaya, Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

**Background:** uric acid (UA) is the end product of purine metabolism in humans. UA is considered as an antioxidant that prevents the negative effects of oxidative stress associated with aging and metabolic diseases. Some studies have shown both positive and negative associations between UA and bone mineral density (BMD) and its relationship with the trabecular bone score (TBS) is not fully understood.

**Aim:** to determine the relationship of BMD and TBS with UA level in postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA).

**Materials and methods:** the cross-sectional study included 140 postmenopausal women (median age 65.0 [59.5; 70.0] years) with a reliable diagnosis of RA. A unified questionnaire survey was conducted, a laboratory examination and dual-energy X-ray absorptiometry of femur and lumbar spine (L1–L4) with determination of TBS were performed.

**Results:** in the examined group, degraded microarchitecture was detected in 40.7% of patients, and the mean UA level was  $273.9 \pm 73.7$  mmol/L. Correlation analysis revealed a positive association between UA level and BMD of L1–L4 ( $r=0.025$ ,  $p=0.003$ ), total hip (TH) ( $r=0.23$ ,  $p=0.007$ ) and femoral neck (FN) ( $r=0.15$ ,  $p=0.045$ ) and a negative association with TBS ( $r=-0.18$ ,  $p=0.035$ ). Multiple linear regression revealed a significant positive association between BMD L1–L4 and TH with UA and body mass index (BMI), a negative association of BMD TH and TBS with age and UA level with TBS, while BMD FN was negatively associated with age and positively associated with BMI and calcium intake, but no relationship has been identified with UA.

**Conclusion:** our study showed an independent multidirectional relationship of UA level with BMD and TBS in postmenopausal women with RA: positive — with BMD L1–L4 and TH, negative — with TBS.

**KEYWORDS:** uric acid; bone mineral density; trabecular bone score; osteoporosis; rheumatoid arthritis.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ОБОСНОВАНИЕ

Мочевая кислота (МК) конечный продукт метаболизма пуринов у людей, традиционно рассматривается как фактор риска для широкого спектра заболеваний, включая метаболический синдром (МС), нефрологические и цереброваскулярные расстройства [1]. Предполагаемый механизм действия МК заключается в прямом взаимодействии ее с клетками эндотелия сосудов [2]. Однако имеются доказательства, что МК может играть физиологически полезную роль антиоксиданта через способность поглощать свободные радикалы, при этом на ее долю приходится почти 50% антиоксидантной активности в сыворотке крови [3, 4]. Ранее было показано протективное влияние МК на течение некоторых заболеваний, например, более высокие уровни МК коррелировали с медленным прогрессированием болезни Паркинсона, болезни Хантингтона и когнитивных нарушений легкой степени [5, 6].

Экспериментальные и клинические исследования показали негативное влияние окислительного стресса (ОС) на метаболизм костей [7, 8]. Кроме того, ОС известен как одна из важнейших причин потери костной массы, вызванной дефицитом эстрогенов. ОС блокирует активацию остеобластов и остеопрогерина, при этом преобладает действие RANKL и индуцируются дифференциация и активность остеокластов, приводя к увеличению скорости процесса костного ремоделирования, на что указывает увеличение соотношения RANKL/остеопрогерин, которое, по сути, является показателем интенсивности резорбции кости [9, 10].

В работе Ahn SH с соавт. было выявлено, что более высокий уровень МК был связан с более высокой костной массой, более низким костным обменом и более низкой частотой переломов позвонков у женщин в постменопаузе, а в экспериментальной части работы было показано, что МК подавляла остеокластогенез и снижала выработку активных форм кислорода в предшественниках остеокластов, что могло указывать на то, что МК, вероятно, оказывала благотворное влияние на метаболизм костей как антиоксидант [11].

Тем не менее некоторые исследования не подтвердили связь между уровнем МК и минеральной плотностью костей (МПК) или остеопорозом (ОП) [12–14]. Поэтому эффект МК на костную ткань остается спорным и требует дальнейшего изучения.

Измерение МПК при рентгеновской денситометрии — один из диагностических критериев для установления диагноза ОП. Но МПК не предоставляет полную информацию о качестве кости [15]. У пациентов с хрупкими переломами значение Т-критерия часто находится в диапазоне остеопении или даже нормальной МПК. Напротив, трабекулярный костный индекс (ТКИ) является неинвазивным методом оценки микроархитектоники кости, который напрямую коррелирует с механической прочностью кости [16, 17]. По сравнению с МПК показатель ТКИ может быть инструментом для выявления лиц с деградированной микроархитектоникой костной ткани [18], при этом способность ТКИ предсказывать переломы не зависит от МПК и от большинства клинических факторов риска [19]. Взаимосвязь между уровнем МК и качеством кости по ТКИ изучалась только в одной работе, проведенной на базе данных в рамках National Health and Nutrition

Examination Survey (NHANES 2005–2008). Исследование показало у взрослого населения США значимую негативную связь между уровнем МК и ТКИ [20].

Ревматоидный артрит (РА) как иммуновоспалительное заболевание и его терапия приводят к снижению МПК и увеличению риска хрупких переломов [21]. Анализ, проведенный в рамках National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1997–2018), показал, что среди пациентов с РА частота гиперурикемии (ГУ) значительно больше, чем среди лиц без РА ( $p < 0,05$ ), при этом она встречалась чаще среди женщин старше 60 лет с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> [22]. Однако данные по взаимосвязи между уровнем МК и МПК единичны. Так, было показано в исследовании южнокорейских авторов, что уровни сывороточной МК независимо положительно коррелировали с МПК шейки бедра (ШБ) ( $\beta = 0,0104$ ,  $P = 0,01$ ) и в общем показателе бедра ( $\beta = 0,0102$ ,  $P = 0,017$ ), но не с МПК поясничного отдела [23]. В то же время ассоциация МК с ТКИ у пациентов с РА в настоящее время не изучалась.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить взаимосвязь МПК и ТКИ с уровнем МК у женщин в постменопаузе с РА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Исследование проведено в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (Москва).

*Время исследования:* апрель 2023 г. — ноябрь 2024 г.

### Исследуемые популяции

*Популяция:* постменопаузальные женщины с РА.

*Критерии включения:* возраст от 40 лет и старше, достоверный диагноз «РА» в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology, 2010), подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

*Критерии исключения:* наличие перекрестных синдромов и других ревматических заболеваний, коморбидные заболевания (сахарный диабет, гипертиреоз, гиперпаратиреоз, болезнь Кушинга, хронический гепатит, цирроз печени, ХБП IV–V, онкологические заболевания, нервная анорексия), потенциально влияющие на костную ткань, индекс массы тела (ИМТ) меньше 15 или больше 37 кг/м<sup>2</sup>.

### Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное.

### Методы

Все пациенты опрошены по разработанной унифицированной анкете, которая включала вопросы, касающиеся демографических данных, анамнеза заболевания (длительность РА, проводимая базисная противовоспалительная терапия и прием глюкокортикоидов (ГК)), гинекологического анамнеза, суточного потребления кальция с продуктами питания, наличия хрупких переломов в возрасте старше 40 лет или на фоне РА. Всем женщинам проводили измерения массы тела и роста

с расчетом ИМТ. Активность РА оценивали по индексу активности заболевания DAS28 (Disease Activity Score-28) с включением показателя СОЭ.

Клинический анализ крови проводился на гематологическом анализаторе Sysmex XN-10, а подсчет скорости оседания эритроцитов (СОЭ) выполнен ручным методом по Вестергрену; уровень МК, креатинина — на автоматическом анализаторе Cobas C311. Подсчет скорости клубочковой фильтрации выполнен по формуле Кокрофта-Голта. Иммунологический анализ крови (ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллированному пептиду (АЦЦП) и С-реактивный белок (СРБ)) выполнен нефелометрическим методом на анализаторе Atellica® NEPH 630 system. Забор крови проводился утром натощак.

МПК определяли при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) поясничного отдела позвоночника (L1–L4) и проксимального отдела бедра (ПОБ) на аппарате Lunar Prodigy Advance (GE, США). ТКИ рассчитывался с помощью программного обеспечения «TBS iNsight», версия 3.0. Оценивали микроархитектонику кости как деградированную при значении  $TKI \leq 1,23$ , частично деградированную — при  $TKI > 1,23 - < 1,31$ , нормальную микроархитектонику — при  $TKI \geq 1,31$ .

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с применением программного обеспечения для статистического анализа Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Все количественные данные оценены на соответствие закону

нормального распределения с применением критерия Шапиро-Уилка и представлены в виде среднего значения и СО ( $M \pm CO$ ) или медианы и межквартильного размаха ( $Me [Q25; Q75]$ ). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %). Проводились корреляционный анализ по Спирмену (ρ), проверка равенства медиан нескольких выборок по критерию Краскела-Уоллиса, однофакторный и многофакторный линейные регрессионные анализы. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (протокол № 09 от 6 апреля 2023 г.).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста включенных в исследование 140 женщин составила 65,0 лет, а длительности постменопаузы — 14,5 года. Медиана длительности РА составила 8,0 лет. Среди всех обследованных пациенток серопозитивными по РФ были 81,4%, а по АЦЦП — 76,7% женщин. Степень активности РА по DAS28-СОЭ соответствовала ремиссии/низкой — у 8 (5,7%), умеренной — у 68 (48,6%), а высокой — у 64 (45,7%) пациентов. Принимали ГК 52,1%, базисные противовоспалительные препараты (БПВП) — 80,7%, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — 36,4% больных. Медиана длительности ГК-терапии составила 3,0 года, а средней суточной дозы по преднизолону — 5,0 мг (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованной группы женщин с РА

| Показатель  | N=140                |
|---|----------------------|
| Возраст, лет, Me [Q1; Q3]                             | 65,0 [59,5; 70,0]    |
| Длительность постменопаузы, лет, Me [Q1; Q3]          | 14,5 [9,0; 19,0]     |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±CO                         | 26,1±4,6             |
| Курение, n (%)  | 22 (15,7)            |
| Суточное потребление кальция с пищей, мг, Me [Q1; Q3] | 634,6 [451,4; 789,0] |
| Длительность РА, лет, Me [Q1; Q3]                     | 8,0 [3,5; 14,0]      |
| РФ+, n (%)  | 114 (81,4)           |
| АЦЦП+, n (%)  | 99 (76,7)*           |
| СОЭ, мм/ч, Me [Q1; Q3]                                | 23 [13; 38]          |
| СРБ, мг/л, Me [Q1; Q3]                                | 5,4 [1,6; 12,5]      |
| DAS28, балл, M±CO                                     | 4,95±1,15            |
| Прием ГК, n (%)                                       | 73 (52,1)            |
| Длительность приема ГК, лет, Me [Q1; Q3]              | 3,0 [2,0; 7,0]       |
| Средняя суточная доза ГК, мг, Me [Q1; Q3]             | 5,0 [1,3; 5,0]       |
| Прием БПВП, n (%)                                     | 113 (80,7)           |
| ГИБП, n (%)   | 51 (36,4)            |
| МПК L1-L4, г/см <sup>2</sup> , M±CO                   | 0,998±0,206          |
| МПК ШБ, г/см <sup>2</sup> , M±CO                      | 0,783±0,132          |
| МПК ПОБ, г/см <sup>2</sup> , M±CO                     | 0,832±0,149          |
| ТКИ, M±CO   | 1,26±0,14            |
| Низкоэнергетические переломы в анамнезе, n (%)        | 47 (33,6)            |

\*Примечание: АЦЦП определен у 129 пациентов.

Таблица 2. Показатели МПК и ТКИ при квартильном ранжировании уровня МК у женщин в постменопаузе с РА

| Показатель                          | МК<221,5         | 221,5≤МК<277,1   | 277,1≤МК<320,1   | МК≥320,1         | p            |
|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------|
|                                     | мкмоль/л<br>n=35 | мкмоль/л<br>n=35 | мкмоль/л<br>n=35 | мкмоль/л<br>n=35 |              |
| МПК L1–L4, г/см <sup>2</sup> , М±СО | 0,946±0,199      | 0,953±0,166      | 1,004±0,180      | 1,089±0,244      | <b>0,026</b> |
| ОП, n (%)                           | 15 (42,9)        | 14 (40,0)        | 11 (31,4)        | 8 (22,9)         | 0,284        |
| МПК ШБ, г/см <sup>2</sup> , М±СО    | 0,773±0,141      | 0,757±0,105      | 0,771±0,124      | 0,829±0,146      | 0,108        |
| ОП, n (%)                           | 9 (25,7)         | 9 (25,7)         | 12 (34,3)        | 6 (17,1)         | 0,442        |
| МПК ПОБ, г/см <sup>2</sup> , М±СО   | 0,804±0,131      | 0,801±0,119      | 0,823±0,138      | 0,899±0,185      | <b>0,041</b> |
| ОП, n (%)                           | 6 (17,1)         | 5 (14,3)         | 6 (17,1)         | 2 (5,7)          | 0,454        |
| ТКИ, М±СО                           | 1,29±0,11        | 1,26±0,13        | 1,27±0,15        | 1,21±0,15        | 0,150        |
| ТКИ ≤1,23, n (%)                    | 9 (25,7)         | 13 (37,1)        | 16 (45,7)        | 19 (54,3)        |              |
| 1,23<ТКИ<1,31                       | 10 (58,6)        | 8 (22,9)         | 8 (22,9)         | 8 (22,9)         | 0,303        |
| ТКИ ≥1,31                           | 16 (45,7)        | 14 (40,0)        | 11 (31,4)        | 8 (22,9)         |              |

В обследованной группе деградированная микроархитектоника по ТКИ выявлена у 40,7%, частично деградированная — у 24,3%, нормальная — у 35,0% пациентов.

Среднее значение уровня МК в обследованной группе составило 273,9±73,7 мкмоль/л.

При квартильном ранжировании в зависимости от уровня МК значимые различия были получены только для МПК L1–L4 и МПК ПОБ в целом (табл. 2). Самые высокие показатели МПК в этих отделах были в группе женщин с уровнем МК≥320,1 мкмоль/л, в то время как МПК ШБ и ТКИ в подгруппах в зависимости от уровня МК значимо не различались.

В ходе исследования был проведен корреляционный анализ МПК различных областей измерения и ТКИ с клинико-лабораторными показателями. Установлена прямая ассоциация между уровнем МК и МПК L1–L4 ( $r=0,025$ ,  $p=0,003$ ), МПК ПОБ в целом ( $r=0,23$ ,  $p=0,007$ ), МПК ШБ ( $r=0,15$ ,  $p=0,045$ ), а также обратная — с ТКИ ( $r=-0,18$ ,  $p=0,035$ ). Выявлены дополнительные корреляции МПК различных отделов скелета с возрастом, ИМТ, потреблением кальция и клиренсом креатинина ( $p<0,05$ ), которые

были включены в однофакторную линейную регрессию. Затем проведен множественный регрессионный анализ с включением показателей, продемонстрировавших значимую связь с МПК в различных областях измерения и ТКИ в однофакторном анализе (табл. 3).

В результате прямой пошаговой линейной регрессии обнаружена независимая значимая ассоциация МПК L1–L4, ПОБ в целом и ТКИ с уровнем МК, в то время как с МПК ШБ она не выявлена (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенных ранее работах по изучению взаимосвязи между уровнем МК и МПК преимущественно рассматривался вопрос о возможном протективном влиянии МК на костную ткань в зависимости от ее уровня в крови. В представленной нами работе при квартильном ранжировании женщин с РА в постменопаузе в зависимости от уровня МК выявлены значимые различия в показателях МПК L1–L4 и ПОБ в целом, при этом самые высокие показатели МПК в этих отделах были в группе

Таблица 3. Зависимость МПК и ТКИ от уровня МК и других факторов (линейная регрессия)

| Зависимые показатели | Независимые показатели | Однофакторный анализ |                  | Многофакторный анализ |                  |
|----------------------|------------------------|----------------------|------------------|-----------------------|------------------|
|                      |                        | β (SE)               | p                | β (SE)                | p                |
| МПК L1–L4            | возраст                | -0,11 (0,09)         | 0,180            | -                     | -                |
|                      | ИМТ                    | 0,45 (0,08)          | <b>&lt;0,001</b> | 0,47                  | <b>&lt;0,001</b> |
|                      | клиренс креатинина     | 0,18 (0,08)          | <b>0,032</b>     | -0,12                 | 0,219            |
|                      | МК                     | 0,30 (0,08)          | <b>&lt;0,001</b> | 0,18                  | <b>0,021</b>     |
| МПК ШБ               | возраст                | -0,26 (0,08)         | <b>0,002</b>     | -0,37 (0,09)          | <b>&lt;0,001</b> |
|                      | ИМТ                    | 42 (0,08)            | <b>&lt;0,001</b> | 0,52 (0,11)           | <b>&lt;0,001</b> |
|                      | потребление кальция    | 0,23 (0,10)          | <b>0,024</b>     | 0,18 (0,09)           | <b>0,040</b>     |
|                      | клиренс креатинина     | 0,18 (0,08)          | <b>0,030</b>     | -0,19 (0,11)          | 0,104            |
| МПК ПОБ              | МК                     | 0,18 (0,08)          | <b>0,032</b>     | -0,10 (0,09)          | 0,309            |
|                      | возраст                | -0,24 (0,08)         | <b>0,005</b>     | -0,25 (0,07)          | <b>0,001</b>     |
|                      | ИМТ                    | 0,42 (0,08)          | <b>&lt;0,001</b> | 0,35 (0,07)           | <b>&lt;0,001</b> |
|                      | клиренс креатинина     | 0,24 (0,08)          | <b>0,005</b>     | -                     | -                |
| ТКИ                  | МК                     | 0,28 (0,08)          | <b>0,001</b>     | 0,19 (0,08)           | <b>0,016</b>     |
|                      | возраст                | -0,21 (0,08)         | <b>0,015</b>     | -0,19 (0,08)          | <b>0,024</b>     |
|                      | ИМТ                    | 0,15 (0,09)          | 0,058            | 0,11 (0,09)           | 0,201            |
|                      | МК                     | -0,18 (0,08)         | <b>0,036</b>     | -0,19 (0,09)          | <b>0,027</b>     |

женщин с уровнем МК  $\geq 320,1$  мкмоль/л, в то время как МПК ШБ и ТКИ в различных подгруппах в зависимости от уровня МК значимо не различались. Представленный Veronese N с соавт. систематический обзор и метаанализ 16 исследований по изучению МПК, ОП и переломов среди лиц, проживающих в различных частях света, продемонстрировал, что лица с более высокими уровнями МК имели более высокие значения МПК во всех отделах скелета, а простой корреляционный анализ подтвердил эти результаты [24].

В настоящей работе у постменопаузальных женщин с РА в результате прямой пошаговой линейной регрессии с внесением различных ковариант, показавших достоверную связь с МПК, установлена значимая ассоциация уровня МК с МПК L1–L4, МПК ПОВ в целом, в то время как с МПК ШБ она не выявлена. При этом наибольший вес в многофакторной регрессии имел такой фактор, как ИМТ, уменьшая значение МК для состояния МПК по сравнению с однофакторной регрессией. В работе Pirro M и соавт. при проведении регрессионного анализа выявлена значимая связь между уровнем МК и МПК бедра ( $\beta=0,42$ ,  $p<0,001$ ), однако взаимосвязь между этими параметрами уменьшалась при внесении поправок в виде различных индексов ожирения, особенно при внесении показателя площади висцерального жира [25]. Tu J и соавт. показали отрицательную связь между уровнем МК и наличием низкой МПК, при этом эта взаимосвязь была обусловлена в большей мере непрямым воздействием МК на МПК через влияние на ИМТ ( $-0,0024$  [95% ДИ:  $-0,0026$ – $-0,0021$ ]) [26]. Ранее нами установлено, что в выборке женщин в постменопаузе уровень МК позитивно коррелировал с МПК в L1–L4 ( $r=0,20$ ;  $p<0,001$ ), ШБ ( $r=0,12$ ;  $p=0,021$ ) и ПОВ ( $r=0,17$ ;  $p=0,001$ ), при этом множественный логистический регрессионный анализ показал, что независимыми факторами, связанными с ОП, были возраст (отношение шансов (ОШ) 1,06 [95% ДИ: 1,02–1,10],  $p=0,003$ ) и ИМТ (ОШ=0,83 [95% ДИ: 0,77–0,89];  $p<0,001$ ), а статистически значимой связи между уровнем МК и ОП обнаружено не было. [27].

В другом одномоментном исследовании с участием 390 здоровых женщин в постменопаузе показано, что МПК L1–L4 положительно коррелировала с уровнем МК после поправки на возраст [28]. В представляемом настоящем исследовании выявлено, что возраст в многофакторном анализе негативно влиял на МПК в бедре, а взаимосвязи с МПК позвоночника не установлено.

В работе, представленной Lee HN с соавт., проведенной на когорте пациентов с РА, результаты несколько

разнятся с полученными в нашем исследовании: выявлена позитивная ассоциация между уровнем МК и МПК ШБ и ПОВ в целом, а связи с МПК L1–L4 продемонстрировано не было [23].

Изучение связи уровня МК с ТКИ только начинается. Так, и в одномоментном исследовании, проведенном на базе данных NHANES 2005–2008, сравнение непрерывных переменных проводилось с использованием взвешенной линейной регрессионной модели, которая показала значимую отрицательную корреляцию между уровнем МК и ТКИ ( $\beta=-0,319$ ; 95% ДИ 0,145–0,494;  $p<0,001$ ) [20]. Схожие данные получены нами на модели женщин с РА в постменопаузе — негативная связь ТКИ с возрастом и уровнем МК ( $\beta=-0,19$  (0,08) и  $-0,19$  (0,09) соответственно,  $p<0,05$ ).

### Ограничения исследования

Ограничением исследования было изучение взаимосвязи только на группе постменопаузальных женщин с РА, поэтому для установления ассоциаций между уровнем МК и показателями костной ткани у молодых женщин и мужчин необходимо проведение последующих исследований.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало разнонаправленную взаимосвязь уровня МК с МПК и ТКИ у постменопаузальных женщин с РА: положительную — с МПК L1–L4 и ПОВ в целом, негативную — с ТКИ.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено в рамках поисковой научной темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Прогностическая значимость нарушения пуринового обмена при ревматических заболеваниях» (регистрационный № 123041800013-3).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Козырева М.В. — сбор и обработка материала, написание текста; Добровольская О.В. — сбор и обработка материала; Никитинская О.А. — концепция и дизайн исследования; Торопова Н.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование окончательной версии рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Jin M, Yang F, Yang I et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci.* 2012;17:656–669. doi: <https://doi.org/10.2741/3950>
- Edwards NL. The role of hyperuricemia in vascular disorders [published correction appears in *Curr Opin Rheumatol.* 2010 Jan;22(1):107]. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(2):132–137. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283257b964>
- Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr. Pharm. Des.* 2005;11(32):4145–4151. doi: <https://doi.org/10.2174/138161205774913255>
- Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation.* 2002;105:2619–2624. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000017502.58595.ED>
- Bowman GL, Shannon J, Frei B, et al. Uric acid as a CNS antioxidant. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(4):1331–1336. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1330>
- Paganoni S, Zhang M, Quiroz Zarate A, et al. Uric acid levels predict survival in men with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 2012;259:1923–1928. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6440-7>

7. Agidigbi TS, Kim C. Reactive oxygen species in osteoclast differentiation and possible pharmaceutical targets of ROS-mediated osteoclast diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(14):3576. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20143576>
8. Domazetovic V, Marcucci G, Iantomasi T, et al. Oxidative stress in bone remodeling: Role of antioxidants. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2017;14(2):209–216. doi: <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2017.14.1.209>
9. Lean JM, Davies JT, Fuller K, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *J Clin Invest.* 2003;112(6):915–923. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI18859>
10. Lean JM, Jagger CJ, Kirstein B, et al. Hydrogen peroxide is essential for estrogen-deficiency bone loss and osteoclast formation. *Endocrinology.* 2005;146:728–735. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-1021>
11. Ahn SH, Lee SH, Kim B-J, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover and lower prevalence of vertebral fracture in health postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24:2961–70
12. Dalbeth N, Horne A, Mihov B, et al. Elevated urate levels do not alter bone turnover markers: Randomized controlled trial of inosine supplementation in postmenopausal women. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(9):1758–1764. doi: <https://doi.org/10.1002/art.41691>
13. Hu Z, Zhang L, Lin Z, et al. Prevalence and risk factors for bone loss in rheumatoid arthritis patients from South China: Modeled by three methods. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2021;22(1):534. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04403-5>
14. Li X, Li L, Yang L, et al. No association between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in US adult males: A cross-sectional study. *Sci. Rep.* 2021;11(1):15588. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95207-z>
15. Dalle Carbonare L, Giannini S. Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength. *J. Endocrinol. Invest.* 2004;27(1):99–105. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03350919>
16. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone.* 2015;78:216–224. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.016>
17. Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: Applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone.* 2008;42(4):775–787. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.11.018>
18. Silva BC, Leslie WD, Resch H et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image [published correction appears in *J Bone Miner Res.* 2017;32(11):2319] *J. Bone Miner. Res.* 2014;29(3):518–530. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2176>
19. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, et al. Clinical utility of using lumbar spine trabecular bone score to adjust fracture probability: The Manitoba BMD cohort. *J. Bone Miner. Res.* 2017;32(7):1568–1574. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3124>
20. Li Y, Tan J, Tian J, et al. Cross-sectional analysis of the correlation between serum uric acid and trabecular bone score: NHANES 2005–2008. *Sci Rep.* 2023;13(1):21546. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48739-5>
21. Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L et al. Bone Loss, Osteoporosis, and Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review. *J Clin Med.* 2020;9(10):3361. Published 2020 Oct 20. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9103361>
22. Zhao C, Xiao Q, Huang W, et al. Association between rheumatoid arthritis and hyperuricemia among adults: a cross-sectional study based on NHANES data. *Clin Rheumatol.* Published online March 6, 2025. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-025-07386-z>
23. Lee HN, Kim A, Kim Y, Kim GT, Sohn DH, Lee SG. Higher serum uric acid levels are associated with reduced risk of hip osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(24):e20633. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020633>
24. Veronese N, Carraro S, Bano G, et al. Hyperuricemia protects against low bone mineral density, osteoporosis and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2016;46(11):920–930. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12677>
25. Pirro M, Mannarino MR, Bianconi V, et al. Uric acid and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women: the link lies within the fat. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):973–981. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3792-3>
26. Tu J, Mo X, Zhang X, et al. BMI mediates the association of serum uric acid with bone health: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *BMC Musculoskelet Disord.* 2024;25(1):482. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07595-8>
27. Торопцова Н.В., Добровольская О.В., Козырева М.В., и др. Есть ли связь между остеопорозом и мочевой кислотой? // *Научно-практическая ревматология.* — 2024. — Т.62. — №6. — С.622–626. [Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Kozyreva MV, Demin NV. Is there an association between osteoporosis and uric acid? *Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(6):622–626. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-622-626>
28. Han W, Bai X, Wang N, et al. Association between lumbar bone mineral density and serum uric acid in postmenopausal women: a cross-sectional study of healthy Chinese population. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):50. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0345-0>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Козырева Мария Витальевна**, м.н.с. лаборатории остеопороза [**Maria V. Kozyreva, MD**]; адрес: Россия, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34А [address: 34A, Kashirskoye sh., Moscow, 115522, Russia]; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-3495>; ResearcherID: HHZ-3451-2022; eLibrary SPIN: 7868-5217; e-mail: doginya@yandex.ru

**Добровольская Ольга Валерьевна**, к.м.н., н.с. лаборатории остеопороза [**Olga V. Dobrovolskaya, MD, PhD**]; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>; ResearcherID: AAF-2921-2021; Scopus Author ID: 57197823569; eLibrary SPIN: 1477-8189; e-mail: olgavdobr@mail.ru

**Никитинская Оксана Анатольевна**, к.м.н., начальник отдела координации научной деятельности, ученый секретарь ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [**Oksana A. Nikitinskaya, MD, PhD**]; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>; ResearcherID: AAF-2616-2021; Scopus Author ID: 6504217119; eLibrary SPIN: 4372-8931; e-mail: nikitinskaya@niir.ru

**Торопцова Наталья Владимировна**, д.м.н., заведующий лабораторией остеопороза [**Natalia V. Toroptsova, MD, PhD**]; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>; ResearcherID: I-9030-2017; Scopus Author ID: 6507457856; eLibrary SPIN: 5650-2058; e-mail: torop@irramn.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 20.03.2025. Одобрена к публикации: 03.06.2025.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Козырева М.В., Добровольская О.В., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани, трабекулярным костным индексом и уровнем мочевой кислоты у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом // *Остеопороз и остеопатии*. — 2025. — Т. 28. — №2. — С. 4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13198>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Kozyreva MV, Dobrovol'skaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Relationship between bone mineral density, trabecular bone score and uric acid level in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2025;28(2):4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13198>