О.В. Синяченко[1]
Е.Д. Егудина[2]
И.А. Гейко[1]
М.В. Ермолаева[1]
Г.С. Такташов[1]

[1]Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького (Лиман)

[2] ГУ «Днепровская медицинская академия» (Днепр)

Ключевые слова: *артрит ревматоидный, течение, патогенез, кремний, волосы, кровь, атмосфера.*

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КРЕМНИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

К факторам риска развития и последующего неблагоприятного течения ревматоидного артрита (РА) относятся высокие концентрации в атмосфере соединений кремния (Si). Цель и задачи работы — оценка клинико-патогенетической значимости кремниевого микроэлементоза при РА, роль его в развитии вторичного остеопороза и воздействии на состояние маркеров костного метаболизма, изучение влияния уровня загрязнения атмосферы регионов проживания людей кремнийсодержащими поллютантами на распространенность и характер течения заболевания, а также на баланс в организме больных Si. Материалы и методы. Обследованы 83 больных РА (22% мужчин и 78% женщин в возрасте от 22 до 75 лет; в среднем — 45 лет). Длительность заболевания от первых признаков его манифестации составила 9 лет. Системная форма болезни диагностирована в 19% случаев, серопозитивный РА по ревматоидному фактору установлен в 68% наблюдений, по антицитруллиновым антителам — в 80%. Результаты. РА сопровождается уменьшением накопления Si в волосах, что наблюдается у ¾ больных, при отсутствии достоверных изменений уровня кремниемии, что связано с клиническими, рентгенологическими и сонографическими признаками течения заболевания, степенью активности и тяжестью артрита, а кремниевый дисбаланс участвует в патогенетических построениях суставного синдрома, поражения скелетных мышц, периферической нервной системы и внутренних органов (легких, сердца, почек), причем, показатели Si в крови и волосах могут обладать прогностической значимостью. Системный остеопороз сопровождается уменьшением на 43% параметра кремниемии, что тесно связано с показателями плотности кости, а те, в свою очередь, с концентрацией в крови остеокальцина, при этом существует дисперсионное влияние и корреляционные связи кремниевого баланса с содержанием в крови остеоассоциированного стронция, обладающего определенной прогностической значимостью в отношении нарушений параметров в организме Si. Высокий уровень в атмосфере регионов проживания больных РА кремнийсодержащих соединений оказывает влияние на накопление в организме Si, что является дополнительным патогенетическим фактором поражений верхнечелюстных суставов и крупных костных сочленений (плечевых, коленных, тазобедренных), на возникновение системных признаков заболевания (энтезопатии, дигитального артериита), асептического остеонекроза, интраартикулярных тел Гоффа и Штайди, а загрязнение вдыхаемого воздуха кремнеземом может изменять плотность кости, влияя на уровень в крови остеоассоциированных макроэлементов (Ca, Mg).

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) относится к наиболее частым воспалительным заболеваниям опорно-двигательного аппарата (Kingsbury S.R. et al., 2016). Распространенность его среди всего населения в некоторых регионах земного шара достигает 3%, причем абсолютная и относительная численность этих пациентов постоянно увеличивается, нанося огромный медико-социальный ущерб больным и оказывая неподъемное экономическое бремя на общество в целом (Machado M.A. et al., 2016; Minichiello E. et al., 2016; Smolen J.S. et al., 2016).

К факторам риска развития РА относятся высокие концентраций в атмосфере соединений кремния (Si) (Anic B., Mayer M., 2014; Murphy D. et al., 2015; Too C.L. et al., 2016). Токсическое воздействие на организм вдыхаемого кварца (диоксида Si) рассматривается как один из мощных патогенетических факторов данного заболевания (Gomez-Puerta J.A. et al., 2013). Сейчас четко установлено неблагоприятное воздействие на организм больных с уже развившимся РА экологического загрязнения окружающей атмосферы поллютантами заводов по производству кремнийсодержащих строительных материалов (Makol A. et al., 2011). В таких случаях высокие

концентрации во вдыхаемом воздухе кремниевой пыли способствуют дальнейшему увеличению продукции ревматоидного фактора (RF) и антицитруллиновых антител (aCA) (Turk S.A. et al., 2014; Essouma M., Noubiap J.J., 2015; Conigliaro P. et al., 2016).

Необходимо отметить, что распространенность РА значительно выше у лиц, связанных с производством строительных материалов, содержащих Si (Blanc P.D. et al., 2015). По данным K. Steenland и соавторов (2010), среди 4,6 тыс. рабочих, подвергающихся по роду своей профессиональной деятельности влиянию кварцевой пыли, частота развития РА оказалась достоверно выше, чем в популяции, а продолжительность жизни больных меньше. S. Turner и N. Cherry (2009) диагностировали РА у 1% из 8,3 тыс. таких обследованных рабочих в соотношении мужчин к женщинам как 3:1. В результате длительного вдыхания кварцевой пыли на производстве может развиваться так называемый ревматоидный силикоартрит Колине — Каплана (Rozenberg D., Shapera S., 2014; Jungraithmayer W. et al., 2016; Pollard K.M., 2016).

Значимость Si в клинико-патогенетических построениях РА изучена недостаточно. Гипотетически выяснение роли Si в формировании особенностей течения РА будет способствовать улучшению качества диагностики отдельных проявлений заболеваний, разработке прогностических критериев, повышению уровня реабилитационных мероприятий. Цель и задачи данной работы — оценка клинико-патогенетической значимости кремниевого микроэлементоза при РА, роль его в развитии вторичного остеопороза (ОП) и воздействии на состояние маркеров костного метаболизма (МКМ), изучение влияния уровня загрязнения атмосферы регионов проживания людей кремнийсодержащими поллютантами на распространенность и характер течения заболевания, а также на баланс в организме больных Si.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 83 больных РА (21,7% мужчин и 78,3% женщин в возрасте от 22 до 75 лет; в среднем — 45±1,2 года). Длительность заболевания от первых признаков его манифестации составила 9±0,7 года. Системная (суставно-висцеральная) форма болезни диагностирована в 19,3% случаев, серопозитивный РА по RF установлен в 67,5% наблюдений, по aCA — в 79,5%. Параметры общей активности заболевания (AAG) составили 2,0±0,08 балла, активности артрита для 28 суставов (DAS) — 4,7±0,10 о.е., рентгенологической стадии (ARS) — 2,4±0,09 балла, распространенности суставного синдрома (AA) — 20,8±0,90 абс., индекса Лансбури (LI) — 175,9±8,91 балла, индекса прогрессирования болезни (PAI) — 2,1±0,28 о.е., показателей в крови RF — 10,9±0,99 МЕ/мл, aCA — 27,2±1,29 Е/мл, С-реактивного протеина (CRP) — 13,3±0,82 мг/л, фибриногена (FG) — 7,4±0,34 г/л.

Остеокистоз выявлен у 84,3% больных РА, субхондральный склероз — у 72,3%, изменения рогов менисков коленных сочленений — у 44,6%, остеоузуры — у 36,2%, подвывихи суставов — у 20,5%, лигаментоз и кисты Бейкера — соответственно у 19,3%, интраартикулярные хондромные тела — у 16,9%, кальцинаты Штайди — у 7,2%, асептический остеонекроз — у 6,0%, липидные тела Гоффа — у 3,6%. Системный ОП отмечен в 63,9% случаев, эпифизарный (околосуставной) — в 81,9%. Тендовагинит диагностирован в 45,8% наблюдений, энтезопатия — в 21,7%, изменения миокарда и клапанов сердца — в 15,7%, периферической нервной системы (полинейропатия) — в 12,1%, скелетных мышц (миозит, миалгия) — в 10,8%, легких (интерстициальный пневмонит, фиброзирующий альвеолит, ревматоидные узлы) — в 8,4%, почек (мезангиопролиферативный или мезангиокапиллярный гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, амилоидоз) и серозных оболочек (плеврит, перикардит) — в 6,0%, лимфоузлов — в 4,8%, дигитальный артериит — в 2,4%, синдром Шегрена — в 1,2%.

Всем больным выполняли рентгенологическое исследование периферических суставов, крестцово-подвздошных и позвонковых сочленений, а также органов грудной клетки (аппарат «Multix-Compact-Siemens», Германия), ультразвуковое — суставов, внутренних органов, щитовидной железы и лимфатических узлов («Envisor-Philips», Нидерланды), двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости («QDR-4500-Delphi-Hologic», США). Оценивали периферический метакарпальный индекс Барнетта — Нордина (BNI) и индекс минеральной плотности костной ткани (BMD), подсчитывали индекс интегральной тяжести артрита (*SAI*) по формуле:

$$SAI = \acute{}DAS,$$

а *PAI* определяли по формуле:

$$PAI = \frac{(ARS)^2 + S}{D},$$

где *S* — сумма рентгеносонографических признаков РА, *D* — продолжительность клинической манифестации заболевания.

Иммуноферментным методом (ридер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur», Франция) исследовали содержание в сыворотке крови aCA и остеокальцина (ОС), уровни RF, CRP, FG и активность щелочной фосфатазы (АР) — с помощью анализатора «Olympus-AU-640» (Япония). В сыворотке крови также определяли содержание тех химических макро- и микроэлементов (МЭ), которые участвуют в метаболизме костной ткани (кальций — Ca, магний — Mg, фосфор — P, свинец — Pb, стронций — Sr), использовав атомно-эмиссионный спектрометр с индуктивно связанной аргоновой плазмой «IRIS-Intepid-II-XDL» и атомно-абсорбционный спектрометр «SolAAr-Mk2-MOZe» с электрографитовым атомизатором (Великобритания). С помощью последнего изучали уровни Si в крови (Si_K) и волосах (Si_B), подсчитывали интегральную степень в организме кремниевого микроэлементоза (SDD). В случаях показателя, равного [(M±SD)¸(M±2SD)] здоровых людей, авторы расценивали как изменение содержания Si_K или Si_B в 1 балл, при [(M±2SD)¸(M±3SD)] — в 2 балла, при [(M±3SD¸M±4SD] — в 3 балла, при >M±4SD — в 4 балла. SDD получали как среднее значение отклонений от нормы концентрации Si в крови и волосах. В качестве контроля обследованы 30 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 62 лет, среди которых — 10 мужчин и 20 женщин.

Гигиеническую оценку интегрального экологического индекса (EI) антропогенного загрязнения окружающей среды проводили на основе определения ксенобиотиков в атмосферном воздухе. Данные получены региональными отделениями Государственного комитета по гидрометеорологии, контролю природной среды и экологической безопасности. Оценивали: 1) распределение доли выбросов в атмосферу 17 городских и 17 сельских регионов Донецкой области производства кремнийсодержащих строительных материалов по отношению к другим отраслям промышленности; 2) уровень выбросов в атмосферу и накопление в ней промышленных отходов за год из расчета на площадь территории и человека; 3) степень загрязнения атмосферы кремнеземом.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки и отклонения (SD), коэффициенты параметрической корреляции Пирсона и непараметрической Кендалла, критерии дисперсии Брауна — Форсайта, множественной регрессии, Стьюдента, Уилкоксона — Рао, Макнемара — Фишера и достоверность статистических показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных РА уровень Si_K составил 164,4±13,17 мкг/л, а Si_B — 17,6±1,55 мкг/г. Концентрация кремниемии мало отличалась от показателей у здоровых людей, а содержание этого МЭ в волосах было достоверно сниженным на 27% (рис. 1, 2). Кремниевый дисбаланс в организме, по данным критерия SDD, составил 3,0±0,10 о.е., причем отсутствовала корреляционная связь между параметрами Si_K и Si_B. Нормальные значения Si_K (M±SD здоровых) установлены в 4,8% случаев РА, повышенные (>M+SD) — в 26,5%, пониженные (<M–SD) — в 68,7%, а уровни Si_B — соответственно в 12,1; 13,3 и 74,7% (рис. 3, 4).

Как показывает однофакторный дисперсионный анализ Брауна — Форсайта, на содержание Si_K оказывают влияние пол пациентов и продолжительность клинической манифестации заболевания, на показатель Si_B — возраст обследованных и наличие асептических остеонекрозов, на значение SDD — наличие интраартикулярных тел Гоффа. В свою очередь, с параметром Si_K тесно связано вовлечение в патологический процесс межфаланговых суставов стоп, с Si_B — степень выраженности субхондрального склероза, а с SDD — поражение скелетных мышц, легких и периферической нервной системы. Как показал регрессионный анализ, содержание этого МЭ в крови обратно зависит от возраста пациентов с РА, а в волосах — от степени лигаментоза коленных суставов.

Показатели Si_K и Si_B тесно дисперсионно связаны с параметром DAS, а уровень МЭ в волосах, кроме того, зависел от тяжести поражения крупных суставов, на что указывала связь с LI. Определенный интерес представляет факт об отсутствии влияния изменений кремниемии в сторону повышения и снижения

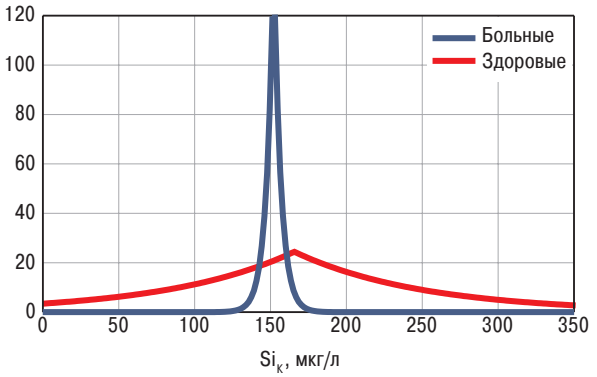

Рис. 1. Гистограммы Лапласа показателя Si_K у больных РА и здоровых людей

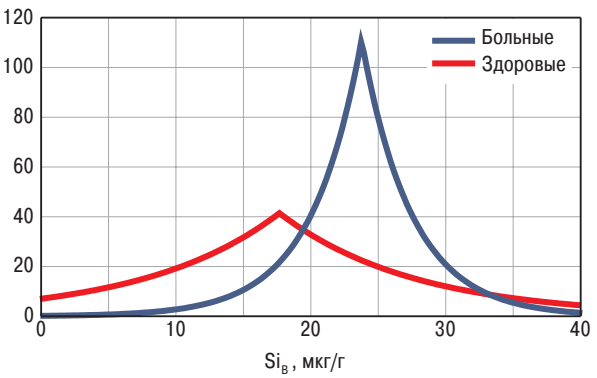

Рис. 2. Гистограммы Лапласа показателя Si_B у больных РА и здоровых людей

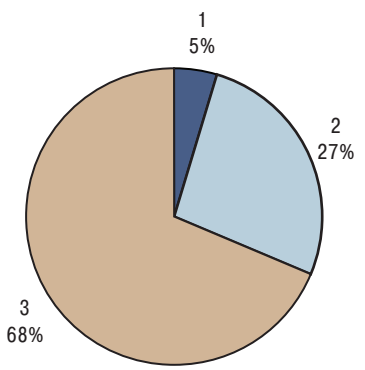

Рис. 3. Частота распределения больных РА с нормальным уровнем Si_K (1), повышенным (2) и пониженным (3)

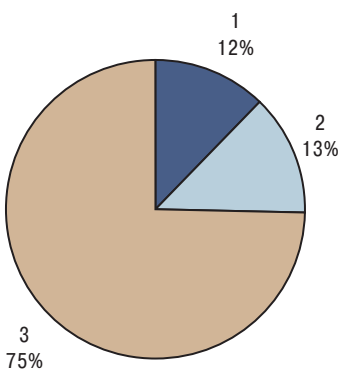

Рис. 4. Частота распределения больных РА с нормальным уровнем Si_B (1), повышенным (2) и пониженным (3)

показателя на интегральные клинические, рентгенологические, сонографические признаки патологии суставов и экстраартикулярные проявления РА. По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона — Рао, на клинико-лабораторные критерии течения РА оказывает существенное воздействие содержание Si_B, от которого также зависит характер суставного синдрома.

Непараметрический корреляционный анализ Кемболла продемонстрировал прямую связь поражения межфаланговых суставов стоп с уровнем Si_K, плечевых — обратную с Si_B, а межфаланговых суставов кистей — позитивное соотношение с SDD. Наличие и тяжесть у больных лигаментоза разнонаправленно (позитивно и негативно) коррелирует с показателями Si_B и SDD, асептического остеонекроза (прямое и обратное соотношение) — с Si_K и Si_B. Кроме того, интраартикулярные тела Штайди имеют отрицательную связь с уровнем кремниемии. Если содержание Si в крови обратно коррелирует с наличием нефропатии, то концентрация МЭ в волосах прямо соотносится с выраженностью поражения скелетных мышц. Отмечена отрицательная связь интегрального кремниевого дисбаланса в организме больных РА (показатель SDD) с диастолической дисфункцией левого желудочка сердца.

У больных РА показатели в крови ОС составили 15,4±0,43 нг/мл, активности АР — 126,0±5,50 Е/л, Mg — 31,8±0,33 мг/л, Pb — 61,7±3,46 мкг/л, Sr — 48,7±1,84 мкг/л, Ca — 62,7±1,58 мг/л, P — 380,2±4,73 мг/л, что по сравнению со здоровыми людьми соответствующего пола и возраста оказались достоверно большими соответственно на 79; 42; 17; 42 и 49%, меньшими — на 37 и 6%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дисперсионный анализ Брауна — Форсайта показал влияние содержания Si_K на параметры AA, LI и PAI, Si_B — только на AA, SDD — на PAI, концентрации в сыворотке крови aCA и FG. Корреляционный анализ Пирсона выявил прямую связь Si_B с AA, а Si_K — обратную с LI. Эти результаты отражены на рис. 5, 6. С учетом полученных данных статистического анализа сделаны следующие заключения, имеющие практическую направленность: 1) уровень Si_K<45 мкг/л (<M-SD больных РА) является прогнознегативным признаком в отношении поражения крупных сочленений (тазобедренных, коленных, плечевых); 2) содержание Si_B>35 мкг/г (>M+SD больных) относится к прогностически неблагоприятным критериям распространенности суставного синдрома.

Si участвует в метаболизме костной ткани при РА (Horecka A. et al., 2016) и способен формировать нормальную BMD (Shadjou N., Hasanzadeh M., 2015; Tatara M.R. et al., 2015), ослаблять апоптоз остеобластов, восстанавливать дифференцировку остеокластов и процессы резорбции кости (Casarrubios L. et al., 2016). У животных с постоянным дефицитом в пищевом рационе Si установлено развитие ОП, что связывают с появлением измененной продукции в организме ОС и коллагена типа 1 (Dong M., 2016). В свою очередь, употребление животными с моделью артрита пищи, богатой Si, способствует восстановлению BMD (Rodella L.F. et al., 2014). M.N. Weitzmann и соавторами (2015) установлено, что у мышей с экспериментальным ОП внутрибрюшинные введения наночастиц сферического Si увеличивают BMD. Этот факт является хорошим подспорьем для дальнейших испытаний такого метода лечения в клинической практике у больных с ОП.

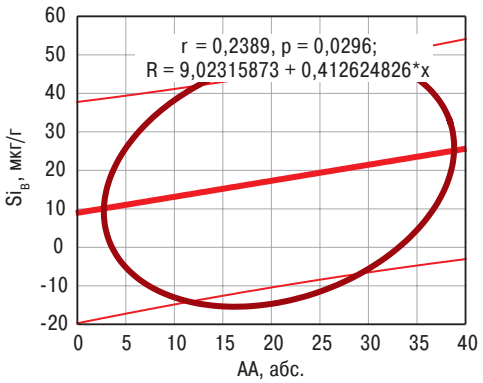

Рис. 5. Прямая корреляционно-регрессионная связь показателя AA с уровнем Si_B у больных РА

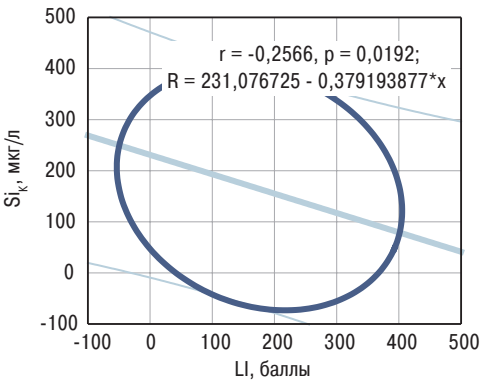

Рис. 6. Обратная корреляционно-регрессионная связь показателя LI с уровнем Si_K у больных РА

Значения BNI у обследованных больных составили 0,43±0,005 о.е., а BMD — 1,59±0,082 –SD. По данным дисперсионного анализа, уровни Si_K и Si_B влияют на показатель BNI, и, как свидетельствует корреляционный анализ, существует прямая связь параметра кремниемии с BNI и обратная с BMD. Имеет место четкая зависимость формирования ОП от уровней в организме Si_K и Si_B. Такой остеодефицит сопровождается достоверным снижением кремниемии на 43%, тогда как параметры Si_B и SDD в этих группах больных отличаются несущественно.

На рис. 7 представлены отличия МКМ и Si в крови больных от аналогичных показателей в группе условно здоровых лиц. ОП при РА (рис. 8) сопровождается достоверным повышением (на 35%) показателя ОС. При этом концентрация кремниемии у больных без ОП превышает аналогичные значения у здоровых людей на 27%, а в случаях ОП становится меньшей на 14%. Как свидетельствует многофакторный дисперсионный анализ Уилкоксона — Рао, на интегральные МКМ оказывает влияние повышенный уровень (>M+SD больных) Si_K и пониженное содержание (<M–SD) Si_B. Однофакторный анализ Брауна — Форсайта продемонстрировал зависимость содержания стронциемии от значений Si_B и SDD.

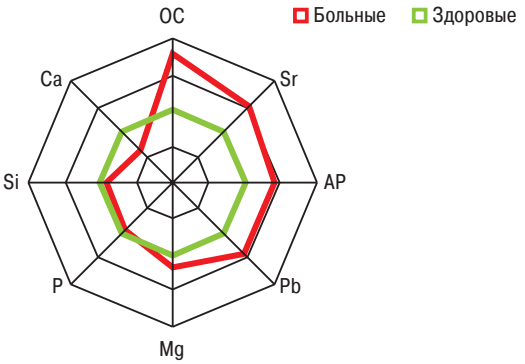

Рис. 7. Различия показателей МКМ и Si в крови больных РА и здоровых людей, которые приняты за 100%

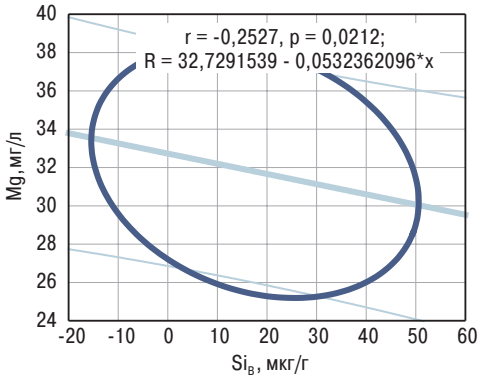

Рис. 9. Обратная корреляционно-регрессионная связь SiB с параметром в крови Mg у больных РА

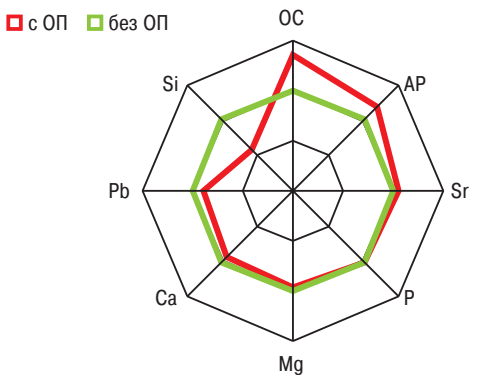

Рис. 8. Различия показателей МКМ и Si в крови больных РА с ОП и без такового, которые приняты за 100%

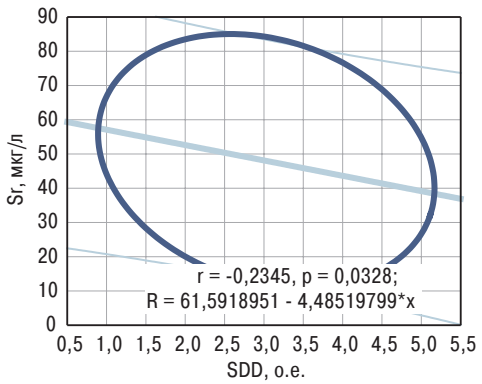

Рис. 10. Обратная корреляционно-регрессионная связь SDD с параметром в крови Sr у больных РА

Корреляционный анализ выявил обратные связи показателей Si_K и SDD с концентрацией в крови Sr, а Si_B — с содержанием Mg (рис. 9, 10). С учетом выполненной статистической обработки полученных результатов исследования сделано следующее заключение: показатель в крови больных РА Sr<30 мкг/л (<M-SD больных РА) является прогнознегативным в отношении дисбаланса в организме Si. В этой связи необходимо отметить, что Sr входит в состав неорганического матрикса и способен вытеснять из кости Ca, встраиваясь вместо него в костную решетку.

Средняя распространенность РА в регионах проживания обследованных больных составила 17,1±0,61 на 10 тыс. населения. Среди этих пациентов 63,9% составляли городские и 36,2% — сельские жители. EI был равен 3,2±0,36 о.е., выбросы в атмосферу ксенобиотиков отраслями промышленности, транспортом и сельским хозяйством — 1,2±0,15 т на одного человека за год, накопление этих отходов в атмосфере — 566,1±69,30 $т^3/км^2$/год. Структура производства кремнийсодержащих строительных материалов в экологическом загрязнении атмосферы зон проживания больных составила 14,7±2,28%, кратность доли стройматериалов — 773,4±243,14 о.е., уровень во вдыхаемом воздухе поллютантов кремнезема — 2,5±0,12 балла, загрязнение атмосферы кремнеземом на 100 тыс. населения — 3,9±0,36 о.е.

По данным дисперсионного анализа, на распространенность РА влияет фактор проживания больных в городах, общее накопление в атмосфере промышленных отходов и степень загрязнения воздуха кремнеземом, причем, с последними двумя экологическими показателями существует прямая корреляционная связь. Многофакторный анализ ANOVA/MANOVA продемонстрировал влияние факторов внешней среды на интегральное состояние в организме кремниевого баланса. Прямую связь показателя SDD со степенью загрязнения атмосферы кремнийсодержащими соединениями показал анализ множественной регрессии. Необходимо отметить, что экологические параметры атмосферы не оказывают достоверного воздействия на содержание у больных РА кремниемии, тогда как концентрация Si_B оказалась тесно связанной с суммарным накоплением в воздухе промотходов в целом и кремнезема в частности. Обращала на себя внимание прямая корреляционная связь показателя Si_B с параметром загрязнения кремнеземом. Значение SDD также определяется уровнем в атмосфере кремнезема.

Мощность производства кремнийсодержащих строительных материалов в регионах проживания больных РА воздействует на поражение плечевых, коленных и тазобедренных суставов, а также формирование асептических остеонекрозов, о чем свидетельствует выполненный дисперсионный анализ Брауна — Форсайта. Степень загрязнения атмосферы кремнеземом влияет на развитие внесуставной (экстраартикулярной, системной) формы РА, вовлечение в процесс верхнечелюстных сочленений и развитие дигитального артериита. Как продемонстрировал непараметрический корреляционный анализ Кембалла, с уровнем выбросов в атмосферу кремнийсодержа-

щих соединений прямо соотносится поражение при РА верхнечелюстных и плечевых суставов, развитие энтезопатий, асептических остеонекрозов и кист Бейкера, а со степенью загрязнения вдыхаемого воздуха кремнеземом — артрит верхнечелюстных сочленений, энтезопатии, интраартикулярные тела Гоффа и Штайди.

Необходимо отметить, что параметры экологической нагрузки на атмосферу кремнийсодержащими соединениями в регионах проживания больных РА никак не отражаются на развитии ОП. Вместе с тем, как показал корреляционный анализ, уровень в атмосфере кремнезема обратно соотносится со значениями BNI и концентрацией магниемии, а позитивная связь установлена в отношении содержания кальцемии.

ВЫВОДЫ

1. РА сопровождается уменьшением накопления Si_B, что наблюдается у ¾ больных, при отсутствии достоверных изменений уровня кремниемии, хотя соответственно в 13 и 27% случаев констатируется высокое содержание данного МЭ в этих объектах исследования, что связано с полом и возрастом пациентов, клиническими, рентгенологическими и сонографическими признаками течения заболевания, степенью активности и тяжестью артрита, а кремниевый дисбаланс участвует в патогенетических построениях суставного синдрома, поражения скелетных мышц, периферической нервной системы и внутренних органов (легких, сердца, почек), причем показатели Si_K и Si_B могут обладать прогностической значимостью.

2. Системный ОП развивается у 64% больных РА, который сопровождается уменьшением на 43% параметра кремниемии, что тесно связано с показателями плотности кости, а те, в свою очередь, с концентрацией в крови ОС, при этом существует дисперсионное влияние и корреляционные связи кремниевого баланса с содержанием в крови остеоассоциированного Sr, обладающего определенной прогностической значимостью в отношении нарушений параметров в организме Si.

3. Высокий уровень в атмосфере регионов проживания больных РА кремнийсодержащих соединений оказывает влияние на накопление в организме Si, что является дополнительным патогенетическим фактором поражений верхнечелюстных суставов и крупных костных сочленений (плечевых, коленных тазобедренных), на возникновение системных признаков заболевания (энтезопатий, дигитального артериита), асептического остеонекроза, интраартикулярных тел Гоффа и Штайди, а загрязнение вдыхаемого воздуха кремнеземом может изменять плотность кости, влияя на уровень в крови остеоассоциированных макроэлементов (Ca, Mg).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРІ

1. **Anic B., Mayer M.** (2014) Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Reumatizam, 61(2): 19–23.

2. **Blanc P.D., Järvholm B., Torén K.** (2015) Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers. Am. J. Med., 128(10): 1094–1101.

3. **Casarrubios L., Matesanz M.C., Sánchez-Salcedo S. et al.** (2016) Nanocrystallinity effects on osteoblast and osteoclast response to silicon substituted hydroxyapatite. J. Colloid. Interface Sci., 15(482): 112–120.

4. **Conigliaro P., Chimenti M.S., Triggianese P. et al.** (2016) Autoantibodies in inflammatory arthritis. Autoimmun. Rev., 15(7): 673–683.

5. **Dong M., Jiao G., Liu H. et al.** (2016) Biological silicon stimulates collagen type 1 and osteocalcin synthesis in human osteoblast-like cells through the BMP-2/Smad/RUNX2 signaling pathway. Biol. Trace. Elem. Res., 173 (2): 306–315.

6. **Essouma M., Noubiap J.J.** (2015) Is air pollution a risk factor for rheumatoid arthritis? J. Inflamm., 30(12): 48–59.

7. **Gomez-Puerta J.A., Gedmintas L., Costenbader K.H.** (2013) The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. Autoimmun. Rev., 12(12): 1129–1135.

8. **Horecka A., Hordyjewska A., Blicharski T. et al.** (2016) Simvastatin effect on calcium and silicon plasma levels in postmenopausal women with osteoarthritis. Biol. Trace. Elem. Res., 171(1): 1–5.

9. **Jungraithmayer W., Tzafos S., Distler O. et al.** (2016) Rapid growth of lung nodules due to combined pulmonary vasculitis, silicoanthracosis, and chondrocalcinosis. Can. Respir. J., 20(16): 9254374.

10. **Kingsbury S.R., Corp N., Watt F.E. et al.** (2016) Recommendations on core data collection from an arthritis research UK clinical studies group. Rheumatology, 55(8): 1394–1402.

11. **Machado M.A., Bernatsky S., Bessette L. et al.** (2016) Hospitalization for musculoskeletal disorders in rheumatoid arthritis patients: a population-based study. BMC Musculoskelet. Disord., 19(17): 298–308.

12. **Makol A., Reilly M.J., Rosenman K.D.** (2011) Prevalence of connective tissue disease in silicosis report from the state of Michigan surveillance system for silicosis. Am. J. Ind. Med., 54(4): 255–262.

13. **Minichiello E., Semerano L., Boissier M.C.** (2016) Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. Joint Bone Spine, 16(9): 129–134.

14. **Murphy D., Sinha A., Hutchinson D.** (2015) A trigger for rheumatoid arthritis? Am. J. Med., 128(12): 35–45.

15. **Pollard K.M.** (2016) Silica, silicosis, and autoimmunity. Front. Immunol., 11(7): 97–102.

16. **Rodella L.F., Bonazza V., Labanca M. et al.** (2014) A review of the effects of dietary silicon intake on bone homeostasis and regeneration. J. Nutr. Health Aging., 18(9): 820–826.

17. **Rozenberg D., Shapera S.** (2014) What to do with all of these lung nodules? Can. Respir. J., 21(3): 52–54.

18. **Shadjou N., Hasanzadeh M.** (2015) Silica-based mesoporous nanobiomaterials as promoter of bone regeneration process. J. Biomed. Mater. Res. A., 103(11): 3703–3716.

19. **Smolen J.S., Collaud Basset S., Boers M. et al.** (2016) Clinical trials of new drugs for the treatment of rheumatoid arthritis: focus on early disease. Ann. Rheum. Dis., 75(7): 1268–1271.

20. **Steenland K., Sanderson W., Calvert G.M.** (2010) Kidney disease and arthritis in a cohort study of workers exposed to silica. Epidemiology, 12(4): 405–412.

21. **Tatara M.R., Krupski W., Szpetnar M. et al.** (2015) Effects of total gastrectomy on plasma silicon and amino acid concentrations in men. Exp. Biol. Med., 240(12): 1557–1563.

22. **Too C.L., Muhamad N.A., Ilar A. et al.** (2016) Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a Malaysian population-based case-control study. Ann. Rheum. Dis., 75(6): 997–1002.

23. **Turk S.A., van Beers-Tas M.H., van Schaardenburg D.** (2014) Prediction of future rheumatoid arthritis. Rheum. Dis. Clin. North Am., 40(4): 753–770.

24. **Turner S., Cherry N.** (2009) Rheumatoid arthritis in workers exposed to silica in the pottery industry. Occup. Environ Med., 57(7): 443–447.

25. **Weitzmann M.N., Ha S.W., Vikulina T. et al.** (2015) Bioactive silica nanoparticles reverse age-associated bone loss in mice. Nanomedicine, 11(4): 959–967.

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КРЕМНІЮ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

О.В. Синяченко, Є.Д. Єгудіна, І.А. Гейко, М.В. Єрмолаєва, Г.С. Такташов

Резюме. *До чинників ризику розвитку та подальшого несприятливого перебігу ревматоїд-*

ного артриту (РА) належать високі концентрації в атмосфері сполук кремнію (Si). Мета і завдання роботи — оцінка клініко-патогенетичної значущості кремнієвого мікроелементозу при РА, роль його в розвитку вторинного остеопорозу та у впливі на стан маркерів кісткового метаболізму, вивчення впливу рівня забруднення атмосфери регіонів проживання людей кремнійвмісними полютантами на поширеність і характер перебігу захворювання, а також на баланс в організмі хворих Si. Матеріали і методи. Обстежено 83 хворих на РА (22% чоловіків і 78% жінок віком від 22 до 75 років; в середньому — 45 років). Тривалість захворювання від перших ознак його маніфестації становила 9 років. Системну форму хвороби діагностовано в 19% випадків, серопозитивний РА за ревматоїдним фактором встановлений у 68% спостережень, за антицитруліновими антитілами — у 80%. Результати. РА супроводжується зменшенням накопичення Si у волоссі, яке спостерігається у ¾ хворих, за відсутності достовірних змін рівня кремніємії, що пов'язано із клінічними, рентгенологічними та сонографічними ознаками перебігу захворювання, ступенем активності й тяжкістю артриту, а кремнієвий дисбаланс бере участь у патогенетичних побудовах суглобового синдрому, ураження скелетних м'язів, периферичної нервової системи і внутрішніх органів (легень, серця, нирок), причому, показники Si у крові й волоссі можуть мати прогностичну значущість. Системний остеопороз супроводжується зменшенням на 43% параметра кремніємії, що щільно пов'язане з показниками компактності кістки, а ті, у свою чергу, з концентрацією в крові остеокальцину, при цьому існує дисперсійний вплив і кореляційні зв'язки кремнієвого балансу із вмістом у крові остеоасоційованого стронцію, що має певну прогностичну значущість відносно порушень параметрів в організмі Si. Високий рівень в атмосфері регіонів проживання хворих на РА кремнійвмісних сполук впливає на накопичення в організмі Si, що є додатковим патогенетичним чинником уражень верхньощелепних суглобів та великих кісткових зчленувань (плечових, колінних, кульшових), на виникнення системних ознак захворювання (ентезопатії, дигітального артеріїту), асептичного остеонекрозу, інтраартикулярних тіл Гоффа і Штайді, а забруднення повітря, що вдихається, кремнеземом може змінювати щільність кістки, впливаючи на рівень у крові остеоасоційованих макроелементів (Ca, Mg).

Ключові слова: артрит ревматоїдний, перебіг, патогенез, кремній, волосся, кров, атмосфера.

CLINICO-PATHOGENETIC VALUE OF SILICON IN RHEUMATOID ARTHRITIS

O.V. Syniachenko, Ye.D. Yegudina, I.A. Geyko, M.V. Yermolaieva, G.S. Taktashov

Summary. *Risk factors for development and subsequent adverse course of rheumatoid arthritis (RA) are high concentrations of silicon compounds (Si) in atmosphere. The aim and purpose of the work was to evaluate the clinical and pathogenetic significance of silicon microelementoses in RA, its role in the development of secondary osteoporosis and the impact on the state of the markers of bone metabolism, study of the influence of air pollution level in human habitation by silicon-containing pollutants on the prevalence and course of the disease, as well as to the balance of Si in the organism of patients. Materials and methods. 83 patients with RA were under the supervision, they were aged from 22 to 75 years (mean 45 years) among them were 22% male and 78% female. The duration of the disease from the first signs of theirs manifestation was 9 years old. Systemic form of the disease was diagnosed in 19% of cases, seropositive RA by rheumatoid factor is set in 68% of cases, according to cyclic citrullinated peptide antibodies — in 80%. Results. RA is accompanied by a decrease in the accumulation of Si in the hair, which is observed in ¾ of the number of patients in the absence of significant changes in the level of siliconemia that is associated with the clinical, radiographic and sonographic signs of the disease, the degree of activity and severity of arthritis, and silicon imbalance is involved in the pathogenesis constructions of the articular syndrome, involvement of skeletal muscle, the peripheral nervous system and internal organs (lung, heart, kidney), wherein, Si indicators in blood and hair may have prognostic significance. Systemic osteoporosis is accompanied by decrease of the siliconemia parameter in 43% that is closely linked with the indicators of bone density, and they, in turn, with a osteocalcin concentration in serum, in this case there is a dispersion influence and correlations of silicon balance with a serum osteocombined strontium value that has certain predictive concerning to the violations of the Si parameters in the organism. High level of silicon-containing compounds in atmoshere of regions where patient with RA live has an effect of the accumulation Si in organism, which is an additional pathogenetic factor of affection maxillary joints and large joints (shoulder, knee, hip), the occurrence of systemic signs of illness (enthesopathies, digital arteritis), aseptic osteonecrosis, intra-articular Hoff and Shtaydi bodies and contamination of the inhaled air by silica can alter bone density, affecting the serum value of osteocombined macronutrients (Ca, Mg).*

Key words: rheumatoid arthritis, course, pathogenesis, silicon, hair, blood, atmosphere.

Адрес для переписки:
Синяченко Олег Владимирович
84404, Донецкая обл.,
Красный Лиман, ул. Кирова, 27
Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького,
кафедра внутренней медицины № 1
E-mail: synyachenko@ukr.net