

Влияние курения табака и отказа от него на риск развития и течение ревматоидного артрита

Е.Г. Зоткин, Е.В. Пожидаев, А.В. Гордеев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Зоткин Евгений Германович, ezotkin@mail.ru
Contacts: Evgeniy Zotkin, ezotkin@mail.ru

Поступила 10.04.2024
Принята 29.10.2024

Представлен литературный обзор, в котором проведена оценка результатов научных исследований за предыдущие 10 лет, направленных на изучение влияния курения табака на риск развития ревматоидного артрита (РА). Рассмотрены основные механизмы взаимодействия системы главного комплекса гистосовместимости, синтеза РА-специфических антител, других иммунных нарушений под влиянием сигаретного дыма у больных с РА. Обобщены данные, свидетельствующие о положительном влиянии отказа от курения на течение РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, легкие, сигаретный дым, курение

Для цитирования: Зоткин Е.Г., Пожидаев Е.В., Гордеев А.В. Влияние курения табака и отказа от него на риск развития и течение ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):598–605.

THE IMPACT OF CIGARETTE SMOKING AND SMOKING CESSATION ON RISK AND PHENOTYPE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Evgeniy G. Zotkin, Egor V. Pozhidaev, Andrey V. Gordeev

Literature review presents the data of recent scientific studies aimed to analyze the impact of cigarette smoking on the risk of rheumatoid arthritis (RA). It is shown the main mechanisms of interaction between genetic constitution, synthesis of RA-specific antibodies, and other immune trait under the influence of cigarette smoke in patients with RA. We presented summarized data indicating the positive effect of smoking cessation in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis, lungs, cigarette smoke, smoking

For citation: Zotkin EG, Pozhidaev EV, Gordeev AV. The impact of cigarette smoking and smoking cessation on risk and phenotype of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6):598–605 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-598-605

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — иммуно-воспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к развитию тяжелой коморбидной патологии и к сокращению продолжительности жизни пациентов [1–3]. Несмотря на то, что первичный триггер заболевания не установлен, в литературе широко обсуждается роль ряда средовых факторов, способных запускать иммунные механизмы развития и прогрессирования РА.

За последние два десятилетия наше понимание патогенеза РА существенно продвинулось благодаря трансляционным исследованиям. В частности, эпидемиологические исследования с большим объемом выборки, подтвердившие тесную связь курения и риска развития РА, позволили построить новую парадигму болезни и породили новые гипотезы. Одним из предположений является участие слизистых оболочек (дыхательных путей, полости рта, кишечника) в разрывании локальных иммунных реакций, которые впоследствии трансформируются в системный аутоиммунный процесс, способный перерасти в клинически очерченную форму РА [4]. Это происходит при наличии

сочетания генетической предрасположенности, прежде всего общего эпитопа (SE, shared epitope) главного комплекса гистосовместимости HLA-DRB1 [5–7], и факторов окружающей среды, среди которых курение представляется наиболее значимым [8–10].

Выявленная устойчивая связь курения с РА привела к тому, что многие исследователи стали рассматривать легкие в качестве органа, в котором первоначально формировались локальные патологические аутоиммунные нарушения. Действительно, особая связь курения с серопозитивным РА, с наличием антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) заставила исследователей рассматривать цитруллинирование как важный биологический процесс. Выявление аномалий в структуре легких и локальной продукции аутоантител подтверждает эту гипотезу [5].

В этом обзоре будет рассмотрено курение как фактор риска развития РА, противоречия относительно влияния табака на течение РА, роль никотина в патогенезе заболевания и преимущества отказа от курения. Был проведен обзор доступной литературы, включая метаанализы, рандомизированные контролируемые испытания, систематические обзоры, клинические испытания и описания клинических случаев, представленные в англоязычной литературе и опубликованные

в течение последних 10 лет. Библиографический поиск терминов «ревматоидный артрит», «курение», «никотин», «табак» и «отказ от курения» был выполнен с использованием базы данных PubMed. Всего было выявлено 64 публикации, и по итогам оценки каждого исследования были отобраны 23 статьи, которые легли в основу данного обзора.

Табакокурение и риск развития ревматоидного артрита

Курение табака является одним из наиболее важных экзогенных факторов в развитии иммуновоспалительных заболеваний человека. В обзоре, представленном С. Petticone и соавт. [11], подробно изложен материал, посвященный анализу ассоциаций между курением и РА, анкилозирующим спондилитом, системной красной волчанкой, болезнью Бехчета, псориазом (но не псориазом), рассеянным склерозом, аутоиммунным латентным сахарным диабетом у взрослых, сахарным диабетом 2-го типа, аутоиммунной офтальмопатией (или орбитопатией Грейвса), болезнью Крона (но не язвенным колитом). Точные молекулярные механизмы, ответственные за запуск аутоиммунитета, до сих пор окончательно не изучены. Однако в литературе широко обсуждаются следующие патогенетические основы: генетические/эпигенетические модификации; окислительный стресс; образование свободных радикалов; токсичность никотина и тяжелых металлов. Эти эффекты в свою очередь могут влиять на пролиферацию В- и Т-клеток, снижать активность супрессивных Т-регуляторных (Treg) клеток, а также способствовать генерации аутоантител и усиливать экспрессию провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкины (ИЛ) 6 и 8, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерферон (ИФН) γ . М.Р. Vessey и соавт. [12], более 35 лет назад изучая возможное влияние оральных контрацептивов на течение и риск госпитализации женщин с РА, впервые получили неожиданные данные, свидетельствующие о наличии сильной связи между направлением на госпитализацию больных по поводу обострения РА и курением. Это позволило авторам сделать вывод об увеличении в 2,4 раза риска заболеть РА среди курящих женщин. В течение последующих 20 лет были проведены клинические исследования, действительно подтвердившие ранее установленный факт.

Многие литературные источники указывают на то, что и интенсивность, и продолжительность курения напрямую связаны с риском развития РА, а также с длительным сохранением повышенного риска даже после его прекращения.

Выкуривание в совокупности 41–50 пачек сигарет в год существенно повышало риск развития РА (относительный риск (ОР) — 13,54; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 2,89–63,38) [13]. В исследовании, проведенном в США на базе ревматологических и ортопедических амбулаторных клиник Университета Айовы, было показано, что пациенты с РА, которые курили более 25 пачек сигарет в год, были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ) в 3,1 раза чаще и в 2,4 раза чаще имели эрозивный артрит по данным рентгенографии суставов по сравнению с пациентами, которые не курили [14].

D. Di Giuseppe и соавт. [15] провели метаанализ, задачей которого было изучение связи между количеством

выкуренных пачек сигарет в год (индексом курильщика) и риском развития РА. В анализ были включены три проспективных исследования и семь исследований по типу «случай-контроль», в которых было проанализировано 181 100 случаев, включая 4552 больных РА. Авторы обнаружили, что курильщики имели более высокий риск развития РА, чем некурящие. По сравнению с теми, кто никогда не курил, риск развития РА увеличился на 26% (ОР=1,26; 95% ДИ: 1,14–1,39) среди тех, кто курил от 1 до 10 пачек в год, и удвоился среди тех, у кого уровень потребления составлял более 20 пачек в год (для 21–30 пачек в год ОР=1,94; 95% ДИ: 1,65–2,27), после чего риск дальше не повышался. Таким образом, данный метаанализ показал, что длительное курение было связано с более высоким риском развития РА. Среди курильщиков, позитивных по РФ, отмечался более высокий риск развития РА, чем среди негативных по РФ [15].

В противоположность представленному выше метаанализу, А.К. Hedström и соавт. [16] провели исследование по типу «случай-контроль» с анализом 3655 больных РА. Контрольную группу составили 5883 человека из шведской популяции, в которой было обнаружено увеличение риска развития РА как в АЦЦП-положительных, так и в АЦЦП-отрицательных случаях с некоторым преобладанием в АЦЦП-положительной когорте. Следует отметить, что продолжительность курения оказывала большее влияние на его ассоциацию с наличием РА, чем интенсивность. Вместе с тем авторы обратили внимание на то, что повышенный риск развития РА сохранялся в течение всего периода наблюдения в АЦЦП-положительных случаях, в то время как через 20 лет после прекращения курения в АЦЦП-отрицательных случаях риск соответствовал популяционному значению.

Эпидемиологические исследования убедительно свидетельствуют о том, что генетические факторы играют определенную роль в формировании табачной зависимости. Наиболее вероятно, что основными генами-кандидатами формирования табачной зависимости являются гены, белковые продукты которых участвуют в метаболизме никотина. Никотин, как и другие психоактивные вещества, вызывает высвобождение дофамина в прилежащем ядре (nucleus accumbens) головного мозга, что является основным фактором, формирующим привычку и тягу к курению. Кроме того, никотин влияет на высвобождение других нейромедиаторов. В настоящее время выделяют следующие группы генов, задействованных в метаболизме никотина: гены системы никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR); гены дофаминергической системы; гены серотонинергической системы; гены семейства цитохрома P450.

Масштабный метаанализ, проведенный 15 лет назад, суммирующий данные 14 исследований, куда вошли результаты наблюдения за 17 500 моно- и дизиготными близнецами парами, определил вклад генетических, средовых семейных и средовых индивидуальных факторов риска формирования никотиновой зависимости на уровнях 56%, 24% и 20% соответственно [17].

В крупном метаанализе данных полногеномного поиска ассоциаций (GWAS, genome-wide association study) было идентифицировано 18 локусов, ассоциированных с курением, среди исследуемых 286 118 американцев европейского происхождения. Также авторами был проведен метаанализ статуса курения среди 842 717 человек,

в котором определили 99 локусов, имевших ассоциативную связь с возрастом начала курения, и 13 локусов, связанных с прекращением курения [18].

В 2023 г. J. Wang и соавт. [19] провели метаанализ менделевских рандомизированных исследований, одной из целей которого было выявить генетическую причинно-следственную связь между курением и РА. Всего было оценено 84 исследования, из них 11 были отобраны для метаанализа. В результате была подтверждена положительная связь генетической предрасположенности к курению с развитием РА (отношение шансов (ОШ) — 1,44; 95% ДИ: 1,27–1,64).

За последние 10 лет опубликован только один метаанализ, оценивающий риск развития РА у людей при пассивном курении. Он включал три исследования «случай-контроль» и три когортных исследования. X. Zhang и соавт. [20] подтвердили, что риск возникновения РА был на 12% выше у лиц, подвергавшихся пассивному курению во взрослом возрасте, чем у некурящих. При этом люди, подвергавшиеся пассивному курению в детстве, имели риск развития РА на 34% выше по сравнению с теми, у кого его не было. Таким образом, было установлено, что пассивное курение, особенно в детском возрасте, может повышать риск развития РА.

В исследовании, подтвердившем вышеизложенный факт, среди 71 248 женщин из французской когорты РА был диагностирован в 371 случае. По итогам проспективного исследования установлено, что у активных курильщиков, не подвергавшихся пассивному курению в детстве, риск развития РА был статистически значимо повышен (ОШ=1,38; 95% ДИ: 1,10–1,74). При этом у никогда активно не куривших пассивное курение в детстве было связано с повышенным риском развития РА примерно в том же диапазоне, что и активное курение во взрослом возрасте (ОР=1,43; 95% ДИ: 0,97–2,11). Кроме того, у курильщиков, подвергавшихся пассивному курению в детстве, РА начинался раньше. Таким образом, в очередной раз было подтверждено, что активное курение связано с повышенным риском развития РА. Также было отмечено, что пассивное курение в детстве тоже может увеличить риск развития РА во взрослом возрасте. Результаты представленного исследования подчеркивают важность предотвращения как активного курения в молодом и среднем возрасте, так и пассивного курения среди детей, особенно при наличии семейного анамнеза РА [21].

J. Sánchez-Campañá и соавт. [22] было проведено исследование по типу «случай-контроль», включившее всех пациентов с вновь возникшим РА, которые были зарегистрированы в базе данных SIDIAP в период с 01.01.2008 по 31.12.2018. Их сопоставили с контрольной группой людей без РА в соотношении 1:5. Пациенты были разделены персоналом амбулаторных медицинских учреждений на категории никогда не куривших, куривших в прошлом и курящих на момент исследования. Всего было изучено 13 920 пациентов с РА, а контрольную группу составили 69 535 человек. По сравнению с никогда не курившими курящие в настоящее время и бывшие курильщики имели повышенный риск развития РА (скорректированное ОШ=1,28, 95% ДИ: 1,20–1,37 и ОШ=1,19; 95% ДИ: 1,12–1,26 соответственно). Таким образом была подтверждена связь между курением и риском развития РА. При этом курение повышало риск болезни даже у бывших курильщиков в течение 2 и более лет после его прекращения.

В популяционном когортном исследовании H.J. Kim и соавт. [23] оценили риск возникновения РА у людей с наличием родственников первой степени родства с РА, развившимся под влиянием курения. Среди более 5,5 млн человек с родственниками первой степени родства, больными РА, риск развития заболевания был повышен в 4,5 раза (95% ДИ: 3,98–5,12) по сравнению с лицами из общей популяции. Курение в анамнезе повышало риск возникновения РА. При этом интенсивное курение ассоциировалось с более высоким риском развития заболевания (ОР=1,92; 95% ДИ: 1,70–2,18) по сравнению с лицами, которые потребляли табак умеренно (ОР=1,15; 95% ДИ: 1,04–1,28), что указывает на наличие «дозозависимой» связи между курением и риском возникновения РА у курящих лиц с отягощенным по заболеванию семейным анамнезом.

Взаимосвязь табакокурения с наличием специфических для ревматоидного артрита аутоантител и общего эпитопа HLA II класса

J.A. Sparks и соавт. [24] подготовили обзор научных статей, в котором подтвердили, что курение приводило к повышению риска развития РА, особенно у АЦЦП-позитивных людей. Данный факт позволяет рассматривать цитруллинирование как биологический процесс, занимающий одно из центральных мест в патогенезе РА. Помимо этого, по изученным научным данным, сочетание курения с эпитопами HLA дает возможность физического взаимодействия неоантигена, индуцированного курением, и иммунных клеток с последующей их дисрегуляцией и развитием РА.

В японской когорте здоровых людей курение в анамнезе ассоциировалось с одновременным обнаружением АЦЦП и РФ в крови. При этом стоит отметить, что в ходе наблюдения за пациентами с РА курение было связано с выявлением комбинации двух и трех специфических аутоантител (ауто-АТ): РФ + АЦЦП и РФ + АЦЦП + анти-Карб (антитела к карбамилированным белкам) (ОШ=1,32; 95% ДИ: 1,04–1,68 и ОР=2,05; 95% ДИ: 1,53–2,73 соответственно) [25]. Это указывает на то, что курение играет важную роль в появлении и нарастании титров АЦЦП и РФ.

C. Regueiro и соавт. [26] в метаанализе оценили связь курения с позитивностью по разным типам РА-ассоциированных ауто-АТ. Данный метаанализ является более расширенным продолжением исследования T.J. van Wesemael и соавт. [27]. Результаты подтвердили преобладающую связь курения с тройной серопозитивностью по РФ, АЦЦП, анти-Карб среди больных РА (3 антитела против 0 антител: ОР=1,99; $p=2,5 \times 10^{-8}$). Кроме того, благодаря большой мощности комбинированного анализа ($n=4491$) было обнаружено, что у больных без наличия тройной серопозитивности курение связано исключительно с позитивностью по РФ.

Независимо от очередности появления в крови тех или иных РА-ассоциированных ауто-АТ были сформулированы положения о связи курения с РФ. Уже предложено несколько возможных механизмов. Один из них первоначально рассматривался для объяснения выработки ауто-АТ у курильщиков без аутоиммунных заболеваний. Этот процесс начинается с индукции экспрессии белка теплового шока 70 (Hsp70) и антител против него при курении [28]. На следующем этапе иммунные комплексы, содержащие Hsp70, становятся основными мишенями для РФ.

Помимо прочего, исследователи обнаружили, что воздействие сигаретного дыма индуцирует клеточные аутоиммунные реакции на виментин у трансгенных мышей, экспрессирующих аллель HLA-DRB1*0401. У мышей, иммунизированных виментином, воздействие сигаретного дыма приводило к повышению уровня ИНФ- γ и снижению продукции противовоспалительного ИЛ-10. При этом в крови испытуемых мышей увеличивалось количество регуляторных клеток CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺. Также было обнаружено, что воздействие сигаретного дыма повышало уровень ауто-АТ против нативного и цитруллинированного виментина у наивных мышей [29].

Никотин, содержащийся в сигаретном дыме, может играть важную роль в индукции аутоиммунных реакций, приводящих к возникновению РА. Существует несколько потенциальных механизмов, с помощью которых никотин может способствовать развитию аутоиммунных реакций. Один из них связан с развитием NETоза — процесса активной гибели нейтрофилов с высвобождением нитей деконденсированного хроматина, гистонов и внутриклеточных белков (NETs, neutrophil extracellular traps) во внеклеточное пространство. NETs поддерживают локальное и системное хроническое воспаление при РА за счет усиления аутоиммунных реакций и стимуляции выработки медиаторов воспаления другими иммунокомпетентными клетками. J. Lee и соавт. [30] определили, что никотин индуцирует NETоз, приводя к увеличению уровня АЦЦП. Они сравнили спонтанный и индуцированный форбол-12-миристин-13-ацетатом (является компонентом табачного дыма) NETоз у курящих и некурящих. Нейтрофилы, полученные от курильщиков, демонстрировали повышенные уровни спонтанного и форбол-12-миристин-13-ацетат-индуцированного NETоза. В том же исследовании было обнаружено, что введение никотина мышам с коллаген-индуцированным артритом приводит к повышению содержания в плазме комплекса миелопероксидазы с ДНК, ассоциированного с NETозом, и усиливает воспаление в суставах. Таким образом было продемонстрировано, что никотин является мощным индуктором NETоза, который запускает и поддерживает развитие хронического воспалительного процесса в синовиальной оболочке.

Кроме того, В. Tang и соавт. [31] подвергли анализу 4033 случая РА из набора данных эпидемиологического исследования EIRA, чтобы определить влияние 32 профессиональных ингаляционных воздействий на риск развития РА, включая курение. Всего 17 профессиональных ингаляционных агентов имели связь с повышенным риском возникновения АЦЦП-позитивного РА, при этом инсектициды и фунгициды показали самую сильную связь (ОШ=2,10 для каждого). Воздействие любого агента увеличивало риск развития АЦЦП-позитивного РА в 1,25 раза, причем связь была более сильной у мужчин, чем у женщин (ОШ=1,66 против ОШ=1,13 соответственно).

У пациентов с РА зарегистрирован повышенный уровень ИНФ- γ в сыворотке, а также отмечалось повышение секреции ИНФ- γ как эффекторными CD4, так и цитотоксическими CD8 Т-клетками. Известно, что ИНФ- γ является важным активатором макрофагов и индуктором экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса. Если говорить об эффектах сигаретного дыма, то М. Bidkar и соавт. [32] показали, что его воздействие индуцировало секрецию ИНФ- γ спленоцитами гуманизированных трансгенных мышей, несущих ассоциированный с РА HLA-DRB1*0401.

В 2014 г. был проведен метаанализ восьми сравнительных исследований (5 когортных и 3 исследования «случай-контроль») с участием 5317 пациентов с РА. Его целью было определение влияния генетических факторов риска развития РА (наличие «общего эпитопа») и курения на уровень АЦЦП в крови больных РА как по отдельности, так и в сочетании друг с другом. В результате удалось установить, что ОШ появления в крови АЦЦП у курящих пациентов с SE возросло по сравнению с некурящими и с пациентами без SE (ОШ=1,373; 95% ДИ: 1,111–1,698; $p=0,003$). ОШ у некурящих пациентов с предпологающим генетическим фоном также было увеличено по сравнению с некурящими пациентами без такового (ОШ=2,678; 95% ДИ: 2,031–3,532). Кроме того, было показано, что курение увеличивало риск развития позитивности по АЦЦП у пациентов с РА, не несущих аллель SE, хотя относительный риск для них был ниже, чем для курящих пациентов с наличием SE (ОР=1,373 против ОР=2,678 соответственно) [9].

В шведском исследовании двух когорт пациентов А. Svärd и соавт. [33] изучили взаимосвязь между курением, наличием SE и серопозитивностью по IgA и/или IgG АЦЦП среди пациентов с ранним РА, чтобы определить, регулируются ли IgA АЦЦП с помощью тех же механизмов, что и IgG АЦЦП. Первая когорта больных была отобрана из исследования TIRA-2 и включала 507 пациентов (в возрасте ≥ 18 лет) с недавно возникшим РА (<12 месяцев от первого выявления артрита), которые были набраны в период с 2006 по 2009 г. Вторая когорта была сформирована из исследования EIRA-1, в которое было включено 2097 пациентов в возрасте 18–70 лет с впервые выявленным РА с 1996 по 2006 гг. Пациенты из обеих групп были разделены на четыре подгруппы на основе статуса подкласса АЦЦП ($n=199$): IgG–/IgA–, IgG–/IgA+, IgG+/IgA– и IgG+/IgA+. Было проведено межгрупповое сравнение с учетом данных по курению (нынешнему и в прошлом) и наличию SE. У IgA АЦЦП-положительных пациентов с РА чаще отмечалось курение независимо от наличия IgG АЦЦП, тогда как у пациентов с наличием только IgG АЦЦП не было обнаружено никакой связи с курением. Аллели SE чаще определялись у IgG АЦЦП-положительных пациентов независимо от статуса IgA АЦЦП и не выявлялись у пациентов, имевших только IgA АЦЦП. Была обнаружена связь курения (нынешнего или в прошлом) и SE с риском развития позитивности по IgG и IgA АЦЦП (IgG+/IgA+) при РА (атрибутивный риск (АР) – 0,5; 95% ДИ: 0,4–0,6). Никакого значимого влияния курения на риск развития позитивности по IgA АЦЦП при серонегативности по IgG АЦЦП (IgG–/IgA+) или наоборот (IgG+/IgA–) при РА не наблюдалось. Таким образом было установлено, что у пациентов с РА курение в анамнезе было связано с серопозитивностью по IgA АЦЦП, тогда как наличие SE было связано с серопозитивностью по IgG АЦЦП. Взаимосвязь курения и SE была зафиксирована в подгруппе пациентов с РА, серопозитивных как по IgG, так и по IgA АЦЦП. Описанные результаты доказывают, что АЦЦП-позитивный РА можно разделить на серологически отличные подгруппы с разными факторами риска развития и прогрессирования заболевания, что указывает на преобладание в каждой из подгрупп разных механизмов развития РА [34].

Y. Ishikawa и соавт. [34] провели когортное исследование с целью изучения взаимосвязи курения и наличия аллелей HLA-DRB1 с серопозитивностью по РФ и АЦЦП. Всего

в исследование было включено 6239 участников из двух независимых японских когорт. Было показано, что курение на ранней стадии РА сопряжено с двойной серопозитивностью, относительный риск для РФ и АЦЦП составил 2,06 ($p=7,4 \times 10^{-14}$) и 1,29 ($p=0,012$) соответственно. Кроме того, у пациентов, прекративших курение до появления первых симптомов РА, наблюдалась тенденция к снижению уровней РФ и/или АЦЦП в крови. Ассоциация курения с высоким содержанием АЦЦП наблюдалась только у носителей аллелей SE. На развитие позитивности по РФ, наоборот, большее влияние оказывало курение при отсутствии у человека аллелей SE. Таким образом, учитывая представленные данные, можно предположить наличие новых, различающихся механизмов формирования РФ и АЦЦП.

A.K. Hedström и соавт. [35] также изучали возможные ассоциации между курением, серопозитивностью по РФ, АЦЦП и наличием SE HLA-DRB1 у больных РА ($n=3645$). В зависимости от наличия РФ и/или АЦЦП больных разделили на четыре подгруппы: РФ+/АЦЦП+, РФ+/АЦЦП–, РФ–/АЦЦП+, РФ–/АЦЦП–. В подгруппе РФ+/АЦЦП+ курение в сочетании с наличием SE HLA-DRB1 обуславливало более высокий риск развития РА, чем каждый из этих факторов по отдельности (AP=0,4; 95% ДИ: 0,3–0,5). В подгруппе РФ–/АЦЦП+ и SE HLA-DRB1+ риск развития РА оказался статистически значимо выше, чем в общей популяции, при этом влияние курения было ограниченным. В подгруппе РФ+/АЦЦП– наблюдался повышенный риск развития РА среди курильщиков, на который лишь незначительно влияло присутствие SE HLA-DRB1. Эти результаты демонстрируют различные эффекты курения и HLA-DRB1 в различных серологических подгруппах больных РА.

За последние годы возрос интерес к белку программируемой смерти 1 (sPD-L1) ко-рецептора Т-клеток, который напрямую участвует в апоптозе Т-лимфоцитов. Во многом это связано с успешным применением в терапевтической практике первого антитела, нацеленного на PD-1, для лечения меланомы. Учитывая важность Т-клеточного звена иммунной системы в развитии РА, С. Wasén и соавт. [36] определили уровни sPD-L1 в сыворотках 246 пациентов с РА и 168 здоровых людей. В сравниваемых группах учли пациентов, которые курили. По итогам работы было установлено, что при РА уровень sPD-L1 в сыворотке ассоциировался с системным воспалением и позитивностью по АЦЦП. При этом курение изменяло экспрессию стимулирующих и ингибирующих Fc-рецепторов на поверхности Т-клеток и снижало экспрессию sPD-L1 у пациентов с РА, что приводило к снижению апоптоза Т-клеток и к поддержанию воспаления и его хронизации.

Влияние курения на активацию оси арилуглеводородный рецептор – Th17

Табачный дым представляет собой сложную смесь тысяч химических веществ. Никотин, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), активные формы кислорода (АФК), тяжелые металлы (такие как кадмий) и другие соединения, обнаруженные в сигаретном дыме, могут сложным образом влиять на локальный иммунитет слизистых оболочек дыхательных путей.

ПАУ, в том числе 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-п-диоксин и бензопирен (БаП), связываются с арилуглеводородным рецептором (AHR, aryl hydrocarbon receptor) —

лиганд-зависимым фактором транскрипции, который экспрессируется большим количеством клеток и в неактивном состоянии находится в межклеточном веществе. При его соединении с рядом лигандов может происходить активация экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-17А, ИЛ-22 и ИЛ-6) Th17-лимфоцитами. Под влиянием определенных факторов АНР активируется, мигрирует внутрь лимфоцита и обеспечивает синтез специфических информационных РНК (иРНК), являющихся матрицами для синтеза указанных выше цитокинов. Было проведено исследование, в котором оценивались количество и активность АНР в синовии курящих больных РА и сопоставимой группе некурящих. Большее количество молекул АНР определялось в синовиальной оболочке курящих больных РА. Примечательно, что образование данных молекул происходило в основном в синовиальных дендритных клетках (ДК) [37]. Известно, что мыши с дефицитом АНР устойчивы к коллаген-индуцированному артриту и имеют ослабленный Th17-клеточно-опосредованный иммунный ответ. Таким образом, ДК синовиальной оболочки через АНР способны стимулировать Th17-лимфоциты.

Не известно, происходит ли активация АНР-зависимых путей в иммунных или стромальных клетках легких у пациентов с РА, однако предполагается, что они могут поддерживать воспалительный процесс в легких. Показано, что при контактах компонентов сигаретного дыма с АНР происходит индукция миграции и дифференцировки легочных фибробластов [38]. Таким образом можно предположить, что компоненты сигаретного дыма способны связываться с АНР в легких с последующей активацией Th17-лимфоцитов и выработкой ИЛ-17А и ИЛ-22, что в дальнейшем приводит к ремоделированию легочной ткани и фиброзу.

В исследовании по типу «случай-контроль» у пациентов с РА и контрольной группы здоровых людей оценивали экспрессию генов АНР, цитохрома P4501A1 (CYP1A1) и непосредственно рецепторов ароматических углеводородов (AHRR, aryl hydrocarbon receptor repressor) в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК). Анализ проводился с учетом влияния компонентов сигаретного дыма. Изучался ответ МКПК на агонист АНР, 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-п-диоксин, и экстракт сигаретного дыма *in vitro*. В результате была отмечена более выраженная экспрессия АНР МКПК под влиянием компонентов сигаретного дыма. Таким образом, данное исследование также показывает, что курение может играть определенную роль в патогенезе РА посредством участия АНР [39].

Еще в одном исследовании определяли связь между АНР и курением в развитии воспалительного артрита. Экспериментальных мышей подвергали воздействию сигаретного дыма во время фазы развития артрита, индуцированного коллагеном. Обострение синовита оценивали путем измерения миграции нейтрофилов, а также Th17-лимфоцитов в ткань сустава. Были проведены исследования *in vitro* для оценки прямого воздействия сигаретного дыма и ПАУ на дифференцировку Th17-лимфоцитов. Также исследовались мыши с генетическим дефицитом АНР (Ahr KO) и ИЛ-17 (ИЛ-17 KO). В результате было обнаружено, что курение вызывает обострение артрита и увеличение числа Th17-лимфоцитов. ИЛ-17 KO обеспечивал защиту от обострения артрита, вызванного курением. Более того, эксперименты *in vitro* показали, что сигаретный дым может напрямую повышать дифференцировку

Th17-лимфоцитов по провоспалительному пути, индуцируя активацию АНР. Действительно, среди мышей АНР КО проявления синовита, вызванного сигаретным дымом, были слабо выражены, а также не наблюдалось увеличения числа Th17-клеток в синовиальной ткани. Данный факт позволяет предположить, что активация АНР является важным патогенетическим механизмом в развитии артрита на фоне курения [39].

Влияние отказа от курения на риск развития ревматоидного артрита

В продленном эпидемиологическом исследовании EIRA-1, в котором оценивался статус курения среди 1292 и 1123 пациентов с РА, наблюдавшихся в течение 1 и 3 лет соответственно, было установлено, что курильщики имели более высокую активность заболевания и более низкое качество жизни по сравнению с некурящими. При этом пациенты, которые бросили курить в течение 1 года, имели меньшую активность заболевания. Более позднее прекращение курения не ассоциировалось с лучшим исходом. Связь между курением и повышенной активностью заболевания в течение 1 года наблюдения не зависела от наличия РФ и SE HLA-DRB1 и была более выраженной среди АЦЦП-негативных, чем среди АЦЦП-позитивных пациентов. Исходя из этого можно заключить, что механизмы, посредством которых курение ухудшает исходы при РА, отличаются от механизмов, ответственных за начало заболевания [40].

X. Liu и соавт. в рамках исследования здоровья медсестер в США (NHS, Nurses' Health Study) (1976–2014) и NHS II (1989–2015) оценивали риск развития РА в зависимости от статуса курения. Информация была получена путем проведения регулярных опросов. Среди 230 732 женщин было выявлено 1 528 случаев РА, 63,4% из которых были серопозитивными. По сравнению с теми, кто никогда не курил, курящие в настоящее время имели повышенный риск развития РА (ОР=1,47; 95% ДИ: 1,27–1,72). Риск развития РА снижался среди женщин, прекративших курение табака ($p=0,009$). По сравнению с теми, кто недавно бросил курить (<5 лет), у тех, кто бросил курить ≥ 30 лет назад, ОР=0,63 (95% ДИ: 0,44–0,90). Тем не менее, повышенный риск развития РА сохранялся даже через 30 лет после отказа от курения (ОР=1,25; 95% ДИ: 1,02–1,53). Эти результаты указывают на тот факт, что курение является сильным фактором риска развития серопозитивного РА, и демонстрируют, что отказ от курения снижает вероятность развития болезни в будущем [41].

M.L. Karlsson и соавт. [42] было проведено исследование, в котором оценивалось влияние индивидуально подобранного вмешательства по отказу от курения, проводимого в ревматологическом отделении поликлиники, на его статус у пациентов с РА. Мероприятия по прекращению курения проводились согласно разработанной специальной программе, которая состояла из индивидуальных консультаций по вопросам пользы/вреда курения и возможных методов борьбы с ним, включая фармакотерапию. Общение пациента со специалистом могло проходить как очно, так и по телефону. Всего в исследовании приняли участие 99 пациентов. Через 24 месяца 21% из них прекратили курить. Таким образом было показано, что программы по прекращению курения могут способствовать отказу от него у значительного числа пациентов с РА.

M.A. Gianfrancesco и соавт. исследовали связь между курением и исходами РА. Была изучена медицинская документация 282 пациентов с диагнозом РА в одной из клиник Сан-Франциско в период с 2013 по 2017 г. [43]. Курение ассоциировалось с более высокими клиническими показателями активности заболевания (числом болезненных и припухших суставов), однако никак не коррелировало с уровнем С-реактивного белка.

Для оценки последствий РА на фоне курения и отказа от него изучили когорту пациентов с РА в исследовании здоровья медсестер (NHS; 1976–2012). Среди 121 700 исследуемых женщин выявили 938 женщин с РА. В группу сравнения включена 8 951 женщина без РА. 40% пациентов с РА навсегда бросили курить в раннем периоде РА по сравнению с 36,1% в группе сравнения (ОШ=1,18; 95% ДИ: 0,88–1,58). В когорте пациенток с РА было зарегистрировано 313 (33,4%) летальных исходов, в группе сравнения – 2042 (22,8%). По сравнению с продолжающим курением устойчивое прекращение курения было связано с одинаковым снижением смертности как среди больных РА (ОР=0,58; 95% ДИ: 0,33–1,01), так и в группе сравнения (ОР=0,47; 95% ДИ: 0,39–0,58). Таким образом, было установлено, что прекращение курения в течение 4 лет после постановки диагноза РА способствовало снижению риска смерти, при этом аналогичный эффект наблюдался среди женщин, не болевших РА [44].

Заключение

Проведенный анализ литературы показывает, что курение является важным средовым фактором, повышающим риск развития РА. При этом по данным разных исследований было установлено, что на формирование повышенного риска развития РА влияют и длительность, и интенсивность курения. Кроме того, курение является достоверным фактором риска развития серопозитивности по РА-специфическим ауто-АТ у здоровых людей. Изолированная серопозитивность по АЦЦП больше связана с предрасполагающим к РА генетическим фоном (HLA II типа), чем с курением. Также отмечается особая роль активации АНР-пути в патогенезе РА под влиянием сигаретного дыма, что приводит к рецидивам артрита и хронизации воспаления. Основной прикладной вывод текущего обзора заключается в том, что прекращение курения – либо самостоятельное, либо с помощью медицинских средств – способствует как снижению риска развития РА у здоровых людей, так и уменьшению активности заболевания у больных РА. При этом более ранний отказ от курения (в течение первых 5 лет от манифестации РА) сопровождается большей пользой для больных.

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме № 1021051503137-7.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные вопросы. *Терапевтический архив*. 2019;91(5): 4-7. [Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: Achievements and unresolved issues. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):4-7 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000259
2. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):609-622. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: General characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609-622 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
3. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):517-534. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):1 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-1
4. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, Schett G, Klareskog L. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(2):79-86. doi: 10.1038/nrrheum.2016.200.
5. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(11):1205-1213. doi: 10.1002/art.1780301102
6. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44(3):291-296. doi: 10.1038/ng.1076
7. Okada Y, Kim K, Han B, Pillai NE, Ong RT, Saw WY, et al. Risk for ACPA-positive rheumatoid arthritis is driven by shared HLA amino acid polymorphisms in Asian and European populations. *Hum Mol Genet*. 2014;23(25):6916-6926. doi: 10.1093/hmg/ddu387
8. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al.; EIRA study group. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: Results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):835-841. doi: 10.1136/ard.62.9.835
9. Lee YH, Bae SC, Song GG. Gene-environmental interaction between smoking and shared epitope on the development of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(5):528-535. doi: 10.1111/1756-185X.12307
10. Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: From triggering to targeting. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(1):60-75. doi: 10.1038/nri.2016.124
11. Perricone C, Versini M, Ben-Ami D, Gertel S, Watad A, Segel MJ, et al. Smoke and autoimmunity: The fire behind the disease. *Autoimmun Rev*. 2016;15(4):354-574. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.001
12. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception*. 1987;35(5):457-464. doi: 10.1016/0010-7824(87)90082-5
13. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(3):223-227. doi: 10.1136/ard.60.3.223
14. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(8):463-469. doi: 10.1136/ard.56.8.463
15. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R61. doi: 10.1186/ar4498
16. Hedström AK, Stawiarz L, Klareskog L, Alfredsson L. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(4):415-423. doi: 10.1007/s10654-018-0360-5
17. Li MD, Burmeister M. New insights into the genetics of addiction. *Nat Rev Genet*. 2009;10(4):225-231. doi: 10.1038/nrg2536
18. Xu K, Li B, McGinnis KA, Vickers-Smith R, Dao C, Sun N, et al.; VA Million Veteran Program. Genome-wide association study of smoking trajectory and meta-analysis of smoking status in 842,000 individuals. *Nat Commun*. 2020;11(1):5302. doi: 10.1038/s41467-020-18489-3
19. Wang J, Zhang B, Peng L, Wang J, Xu K, Xu P. The causal association between alcohol, smoking, coffee consumption, and the risk of arthritis: A meta-analysis of mendelian randomization studies. *Nutrients*. 2023;15(23):5009. doi: 10.3390/nu15235009
20. Zhang X, Zhang X, Yang Y, Zhi K, Chen Y, Zhao J, et al. Association between passive smoking and the risk of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2023;42(3):663-672. doi: 10.1007/s10067-022-06433-3
21. Seror R, Henry J, Gusto G, Aubin HJ, Boutron-Ruault MC, Mariette X. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(7):1154-1162. doi: 10.1093/rheumatology/key219
22. Sánchez-Campamà J, Nagra NS, Pineda-Moncusi M, Prats-Urbe A, Prieto-Alhambra D. The association between smoking and the development of rheumatoid arthritis: A population-based case-control study. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(10):566-569. doi: 10.1016/j.reuma.2020.08.006
23. Kim HJ, Swan H, Kazmi SZ, Hong G, Kim YS, Choi S, et al. Familial risk of seropositive rheumatoid arthritis and interaction with smoking: A population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(9):3006-3013. doi: 10.1093/rheumatology/kead048
24. Sparks JA, Karlson EW. The roles of cigarette smoking and the lung in the transitions between phases of preclinical rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(3):15. doi: 10.1007/s11926-016-0563-2
25. van Wesemael TJ, Ajeganova S, Humphreys J, Terao C, Muhammad A, Symmons DP, et al. Smoking is associated with the concurrent presence of multiple autoantibodies in rheumatoid arthritis rather than with anti-citrullinated protein antibodies per se: A multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):285. doi: 10.1186/s13075-016-1177-9
26. Regueiro C, Rodriguez-Rodriguez L, Lopez-Mejias R, Nuño L, Triguero-Martinez A, Perez-Pampin E, et al. A predominant involvement of the triple seropositive patients and others with rheumatoid factor in the association of smoking with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2020;10(1):3355. doi: 10.1038/s41598-020-60305-x
27. Van Wesemael TJ, Ajeganova S., Humphreys J., et al. Smoking is associated with the concurrent presence of multiple autoantibodies in rheumatoid arthritis rather than with anti-citrullinated protein antibodies per se: a multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Dec 1;18:285. doi: 10.1186/s13075-016-1177-9.
28. Newkirk MM, Mitchell S, Procino M, Li Z, Cosio M, Mazur W, et al. Chronic smoke exposure induces rheumatoid factor and anti-heat shock protein 70 autoantibodies in susceptible mice and humans with lung disease. *Eur J Immunol*. 2012;42(4):1051-1061. doi: 10.1002/eji.201141856.
29. Ummarino D. Rheumatoid arthritis: Smoking influences autoimmunity to vimentin. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(11):624. doi: 10.1038/nrrheum.2016.160
30. Lee J, Luria A, Rhodes C, Raghu H, Lingampalli N, Sharpe O, et al. Nicotine drives neutrophil extracellular traps formation and accelerates collagen-induced arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):644-653. doi: 10.1093/rheumatology/kew449

31. Tang B, Liu Q, Ilar A, Wiebert P, Hägg S, Padyukov L, et al. Occupational inhalable agents constitute major risk factors for rheumatoid arthritis, particularly in the context of genetic pre-disposition and smoking. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(3):316-323. doi: 10.1136/ard-2022-223134
32. Bidkar M, Vassallo R, Luckey D, Smart M, Mouapi K, Taneja V. Cigarette smoke induces immune responses to vimentin in both, arthritis-susceptible and -resistant humanized mice. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162341. doi: 10.1371/journal.pone.0162341
33. Svärd A, Skogh T, Alfredsson L, Ilar A, Klareskog L. Associations with smoking and shared epitope differ between IgA- and IgG-class antibodies to cyclic citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(8):2032-2037. doi: 10.1002/art.39170
34. Ishikawa Y, Ikari K, Hashimoto M, Ohmura K, Tanaka M, Ito H, et al. Shared epitope defines distinct associations of cigarette smoking with levels of anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1480-1487. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215463
35. Hedström AK, Rönnelid J, Klareskog L, Alfredsson L. Complex relationships of smoking, HLA-DRB1 genes, and serologic profiles in patients with early rheumatoid arthritis: Update from a Swedish population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1504-1511. doi: 10.1002/art.40852
36. Wasén C, Erlandsson MC, Bossios A, Ekerljung L, Malmhäll C, Töyrä Silfversvärd S, et al. Smoking is associated with low levels of soluble PD-L1 in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2018;9:1677. doi: 10.3389/fimmu.2018.01677
37. Su HH, Lin HT, Suen JL, Sheu CC, Yokoyama KK, Huang SK, et al. Aryl hydrocarbon receptor-ligand axis mediates pulmonary fibroblast migration and differentiation through increased arachidonic acid metabolism. *Toxicology*. 2016;370:116-126. doi: 10.1016/j.tox.2016.09.019
38. Cheng L, Qian L, Xu ZZ, Tan Y, Luo CY. Aromatic hydrocarbon receptor provides a link between smoking and rheumatoid arthritis in peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):445-449.
39. Nakahama T, Kimura A, Nguyen NT, Chinen I, Hanieh H, Nohara K, et al. Aryl hydrocarbon receptor deficiency in T cells suppresses the development of collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(34):14222-14227. doi: 10.1073/pnas.1111786108
40. Alfredsson L, Klareskog L, Hedström AK. Influence of smoking on disease activity and quality of life in patients with rheumatoid arthritis: Results from a Swedish case-control study with longitudinal follow-up. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(6):1269-1277. doi: 10.1002/acr.25026
41. Liu X, Tedeschi SK, Barbaiya M, Leatherwood CL, Speyer CB, Lu B, et al. Impact and timing of smoking cessation on reducing risk of rheumatoid arthritis among women in the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(7):914-924. doi: 10.1002/acr.23837
42. Karlsson ML, Hertzberg-Nyquist K, Saevarsdottir S, Lundberg IE, Demmelmaier I, Pettersson S, et al. Evaluation of an individually tailored smoking-cessation intervention for patients with rheumatoid arthritis in an outpatient clinic. *Scand J Rheumatol*. 2023;52(6):591-600. doi: 10.1080/03009742.2023.2172903
43. Gianfrancesco MA, Trupin L, Shiboski S, van der Laan M, Graf J, Imboden J, et al. Smoking is associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis: A longitudinal study controlling for time-varying covariates. *J Rheumatol*. 2019;46(4):370-375. doi: 10.3899/jrheum.180262
44. Sparks JA, Chang SC, Nguyen UDT, Barbaiya M, Tedeschi SK, Lu B, et al. Smoking behavior changes in the early rheumatoid arthritis period and risk of mortality during thirty-six years of prospective followup. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1):19-29. doi: 10.1002/acr.23269

Зоткин Е.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Пожидаев Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7063-1834>

Гордеев А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>