

Курение и ревматические болезни (II часть)

Л.Н. Денисов, В.А. Насонова

Федеральное
государственное
бюджетное
учреждение «Научно-
исследовательский
институт
ревматологии» РАМН,
Москва

Research Institute of
Rheumatology, Russian
Academy of Medical
Sciences, Moscow

Контакты: Лев
Николаевич Денисов
sokrat@irramn.ru

Contact: Lev
Nikolayevich Denisov
sokrat@irramn.ru

Поступила 29.11.2011

В первой части обзора, посвященного роли курения в развитии ревматических болезней, было показано, что оно связано с высоким риском развития ревматоидного артрита (РА) как среди женщин, так и среди мужчин. У женщин, куривших более 20 лет, риск развития РА был повышен на 24–39%, а риск возникновения серопозитивного РА — на 30–49%, в зависимости от количества выкуриваемых в течение дня сигарет. Доказана достоверная взаимосвязь между курением и степенью тяжести болезни, количеством эрозий, появлением ревматоидных узелков, в том числе при раннем РА, а также признаков преждевременного развития атеросклероза. Показана четкая корреляция между наличием HLA-DR B1 SE-генотипа и развитием серопозитивного по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) РА, при этом риск развития АЦЦП-позитивного РА среди курящих с двумя аллелями в сравнении с никогда не курившими без SE-аллелей возрастал более чем в 20 раз [1].

В последнее десятилетие накапливаются данные о возможном участии курения в развитии других ревматических болезней. Особое внимание уделялось системной красной волчанке (СКВ). Этиология СКВ как полисистемного воспалительного заболевания иммунной природы остается неясной, хотя генетические факторы играют важную роль. У родственников больных первой степени родства СКВ развивается в 5–12% случаев при врожденной недостаточности C4-компонента комплемента в 90% случаев [2, 3]. Гормональные нарушения и внешнесредовые факторы, включая ультрафиолетовое облучение, лекарства, инфекционные агенты, краски для волос, кремний, силиконовые импланты, диетические факторы, также ассоциируются с СКВ [4–10]. Известно, что сигареты содержат большое количество токсичных химических компонентов (монооксид углерода, цианид, гидрохинон, гидразин и др.), многие из которых могут генерировать выработку более активных соединений. Эти токсины связываются с ДНК, вызывая генетические мутации и активацию генов, что может способствовать развитию аутоиммунных нарушений. Вероятно, индивидуальная реакция на эти токсины может быть генетически детерминирована, и курение сигарет в совокупности с другими факторами внешней среды может привести к развитию болезни [11].

Показано, что курение повышает поликлональный митогенез Т- и В-клеток, экспрессию моноцитарного тканевого фактора и продукцию иммуномодулирующих соединений [12, 13]. Оно способствует формированию тромбоцитами тромбоксана А₂ и увеличению уровня фибриногена, который усиливает эндотелиальную дисфункцию [14]. Курение также ассоциируется со снижением активности оксида азота, который может играть центральную протективную роль при сосудистой патологии [15].

Проведенные в ФГБУ «НИИР» РАМН в начале 90-х годов прошлого века эпидемиологические исследования по изучению распространенности курения среди пробандов с СКВ и членов их семей показало, что наиболее высокая частота курения отмечена среди девушек и молодых женщин, страдающих СКВ, — курила каждая пятая. Процент курящих родителей оказался также более высоким в группе больных СКВ — 30,6, в сравнении с родителями больных РА (3,3) и больных анкилозирующим спондилитом (16), среди которых преобладали лица мужского пола. Одновременно отмечено сочетание курения и злоупотребления алкоголем в большей степени среди больных СКВ и их родственников [16]. Полученные нами данные были подтверждены в последующих работах зарубежных авторов, которые обсуждаются ниже.

С целью оценки роли курения как фактора риска развития СКВ большой группой авторов проведен метаанализ всех опубликованных научных работ, посвященных этой проблеме, с использованием Medline и EMBASE (с 1966 г. по настоящее время) и базы данных Cochran Collaboration. Основной задачей данного исследования явилось изучение взаимоотношения текущего курения и курения в прошлом с развитием СКВ. 52 публикации были идентифицированы и выбраны для детальной обработки, но только 9 (7 — вида «случай—контроль» и 2 когортных исследования) были включены в метаанализ. Для курящих в настоящее время в сравнении с некурящими риск развития СКВ был существенно выше: отношение шансов (ОШ) 1,50, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,09–2,08. Но у бывших курильщиков такого повышения не отмечалось (ОШ=0,98; 95% ДИ 0,75–1,27) [11].

Проведено несколько исследований случай—контроль у больных СКВ с разверну-

той стадией болезни, которые подтверждают положительную ассоциацию с курением и обратную зависимость от употребления алкоголя [17–20].

М.К. Formica и соавт. [20] поставили перед собой задачу изучить взаимосвязь курения и злоупотребления алкоголем с развитием СКВ среди американских женщин африканского происхождения, так как известно, что среди негроидной расы в 3 раза чаще регистрируется смертность от СКВ и более часто в процесс вовлекается центральная нервная система.

С 1995 г. в Black Women & Health Study (BWHS) были включены 64 500 афроамериканских женщин, о которых была собрана информация по демографическим характеристикам, репродуктивному и медицинскому анамнезу, курению и приему алкоголя. По опросникам 1997 и 1998 гг. уточнялась распространенность СКВ в данной популяции. 67 женщин сообщили о вновь установленном диагнозе СКВ и проводимом лечении. При мультивариабельном анализе IRR (incidence rate ratio) для курящих и ранее куривших женщин составил 1,6 (для обеих групп 95% ДИ 0,8–3,3). Более значительный риск выявлен для женщин, начавших курить до 19 лет (IRR=1,9; 95% ДИ 1,0–3,6). Риск СКВ не увеличивался с увеличением длительности курения и числа выкуренных пачек-лет. Не было ассоциации между СКВ и пассивным курением в детстве и взрослом возрасте (IRR=0,9; 95% ДИ 0,5–1,7). У курящих женщин, никогда не употреблявших алкоголь, IRR был 1,1 (95% ДИ 0,6–1,9), а для бывших курильщиков – 0,9 (95% ДИ 0,6–1,9). Употребление алкоголя как в прошлом (IRR=1,0; 95% ДИ 0,4–2,4), так и в период проведения исследования (IRR=0,9; 95% ДИ 0,3–2,7) не ассоциировалось с СКВ [21].

С. Nagata и соавт. сообщают, что у лиц, употребляющих алкоголь на момент исследования, риск развития СКВ снижен в 4,5 раза по сравнению с теми, кто его не употребляет. Таким образом, полученные результаты подтверждают высокий риск СКВ среди курильщиков, тогда как алкоголь можно рассматривать как протективный фактор [22].

Ряд публикаций посвящен влиянию курения на клинические проявления болезни и активность волчаночного процесса. М.М. Ward, S. Studenski выявили взаимосвязь курения с более быстрым развитием конечной стадии волчаночного нефрита [23]. В Hopkins Lupus Cohort M. Petri обнаружил, что у курильщиков с СКВ наиболее часто развиваются аваскулярный некроз, легочный фиброз, инфаркт миокарда и переломы. Им также отмечена взаимосвязь курения с частотой дискоидной волчанки [24].

P. Rahman и соавт. выявили у курильщиков ассоциацию между снижением эффективности гидроксихлорохина при кожной форме волчанки [25]. В отдельных исследованиях показана взаимосвязь между курением, активностью болезни и поражением внутренних органов [26, 27].

Большой интерес представляет работа N.O. Ghaussy и соавт. [28], где проводилась оценка влияния курения на активность болезни и тяжесть поражения внутренних органов – при СКВ. Широкий спектр демографических и клинических данных, включая текущее и предыдущее курение, был собран у 111 больных СКВ. Активность болезни оценивалась по индексу SLEDAI, поражение внут-

ренних органов – по индексу SLISS/ACR. 95% обследуемых были женщины. Из 70 пациентов испанской популяции 34% курили в период исследования, 33% составили бывшие курильщики; среди пациентов белой расы курящих выявлено 28,6%, бывших курильщиков – 33,3%. Полученные результаты продемонстрировали более высокую активность волчаночного процесса по SLEDAI у продолжающих курить ($15,6 \pm 7,8$; $p < 0,001$), чем у бывших курильщиков ($9,63 \pm 5,75$). Ассоциация с курением оставалась достоверной ($p = 0,001$) после обработки всех ковариаций, включая расовую принадлежность, уровень образования, заработную плату, употребление алкоголя, возраст начала болезни, текущий возраст, длительность болезни, семейное положение и терапию гидроксихлорохином. У продолжающих курить также отмечена корреляция ($p = 0,003$) с неврологическими симптомами по SLEDAI, но статистической достоверности достигали два признака: головная боль и проявления васкулита. Индекс SLISS/ACR не выявил существенной разницы между группами, однако в группе курящих отмечена тенденция к более выраженному поражению внутренних органов: $4,34 \pm 2,41$; $3,89 \pm 2,68$ и $3,60 \pm 2,85$ для курящих, бывших курильщиков и никогда не куривших соответственно. Авторы пришли к заключению, что курение ассоциируется с высокой степенью активности по SLEDAI и поэтому больным СКВ необходимо избегать всех контактов с табаком и его продуктами.

Заслуживает внимания исследование К.Т. Но и соавт. [29], в котором изучалась взаимосвязь между различными факторами риска развития СКВ и тромботическими осложнениями. В когорту из 442 пациентов с СКВ включены 99 лиц испанского происхождения, 36 пуэрториканцев, 172 афроамериканца и 135 представителей белой расы. Кроме изучения уровней антифосфолипидных антител (АФА), IgG и IgM и волчаночного антикоагулянта, оценивалось влияние на развитие тромбозов гидроксихлорохина, социально-экономических и демографических данных, активности болезни, поражения внутренних органов, уровня холестерина, С-реактивного белка (СРБ) и курения. Мультивариабельный анализ показал, что только курение и активность по индексу SLAM статистически достоверно ассоциировались с высокой частотой венозных и артериальных тромбозов. В унивариабельных анализах показано протективное действие гидроксихлорохина на развитие тромбозов, тогда как в мультивариабельных это действие не подтвердилось. Влияние АФА оказалось статистически недостоверным во всех проводимых анализах.

В связи с тем что уже имеется немало предположений и доказательств влияния табака и его токсичных компонентов на аутоиммунные процессы, особый интерес вызвала работа М.М. Fremet и соавт. [30]. Основная задача состояла в определении взаимосвязи курения и серопозитивности по антителам к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) у больных СКВ. Исследуемую популяцию составили 410 пациентов белой расы – участников San Francisco Lupus Genetic Project. Диагноз СКВ подтвержден критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) во всех случаях. Включались только те больные, которые полностью представили информацию о курении и адекватную медицинскую документацию по аутоиммунному статусу. Использовался многовариантный регрессивный анализ для определения взаимосвязи ку-

рения с серопозитивностью по анти-дсДНК, с учетом пола и возраста пациентов. Выявлен существенно повышенный риск серопозитивности по анти-дсДНК у продолжающих курить по сравнению с никогда не курившими и бывшими курильщиками. Ассоциация между текущим курением и уровнем анти-дсДНК остается статистически достоверной после поправки на пол, возраст установления диагноза, количество выкуриваемых сигарет, возраст начала курения и продолжительность времени после завершения курения (для бывших курильщиков). Связь курения с серопозитивностью по анти-дсДНК следует учитывать при изучении механизмов образования антител [30].

Изучение риска развития рака различной локализации у больных СКВ в зависимости от приема иммуносупрессивных препаратов и других лекарств (антималярийные, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, аспирин), курения, пола, расовой принадлежности, места жительства, возраста, длительности болезни и индекса тяжести проводились S. Bernatsky и большой группой исследователей. Включены 246 пациентов с СКВ, у которых развился рак различной локализации. Уровень риска для всех видов рака после любой иммуносупрессивной терапии составил 0,82 (95% ДИ 0,50–1,36). Для рака легкого (35 случаев) курение явилось важнейшим фактором риска. В заключение авторы подчеркивают, что возраст старше 65 лет, тяжесть болезни и курение четко ассоциировались с риском развития рака [31].

В связи с вышеуказанным становится совершенно понятным, что курение является одним из серьезных факторов риска развития СКВ, а также влияет на тяжесть течения болезни, ее исход и активность волчаночного процесса.

Имеются четкие доказательства влияния курения на метаболизм хряща. Исследования на животных и *in vitro* показали, что компоненты табака оказывают губительное воздействие на функцию хондроцитов межпозвоночных дисков, тормозя клеточную пролиферацию и синтез экстрацеллюлярного матрикса [32, 33].

Курение приводит к нарастанию уровня окиси углерода в артериальной крови, вызывая тканевую гипоксию, которая может, в свою очередь, нарушить репродукцию хряща у курящих [34]. Показана связь курения не только с болями в спине, но и с мышечно-скелетными болями в целом [35, 36]. Курение увеличивает окси-

дантный стресс, который может способствовать потере хряща [37, 38].

Проведено небольшое количество исследований, где изучалась взаимосвязь между курением и манифестным гонартрозом. По данным одних авторов, ассоциация между курением и гонартрозом отсутствует, тогда как другие сообщают о возможном влиянии курения на его клинические проявления [39–41]. Поэтому работа S. Amin и соавт. [42], в которой представлены данные по взаимосвязи курения с риском потери хряща, а также болями в коленном суставе у больных остеоартрозом (ОА), является весьма актуальной. 159 мужчин с манифестным ОА коленных суставов были включены в 30-месячное проспективное исследование. Диагноз симптоматического ОА коленного сустава основывался на критериях ACR. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) проводили в начале исследования, на 15-м и 30-м месяцах. Толщину хряща оценивали по Whole–Organ MPT-шкале полуколичественным методом на медиальном и латеральном тибioфemorальном и пателлофemorальном сочленениях. Боль оценивалась по визуальной аналоговой шкале. Среди 159 мужчин 19 (12%) были с начала исследования курильщиками. Они оказались моложе остальных участников исследования (средний возраст 62 года и 69 лет соответственно) и имели меньший индекс массы тела (ИМТ; соответственно 28,9 и 31,3 кг/м²). Когда было завершено сопоставление по возрасту, ИМТ и толщине хряща, у курящих был обнаружен повышенный риск потери хряща в медиальном тибioфemorальном (ОШ=2,5; 95% ДИ 1,7–5,7) и пателлофemorальном сочленениях (ОШ=2,5; 95% ДИ 1,1–5,7) в сравнении с некурящими. Курильщики также имели более высокий уровень боли, чем некурящие (в начале исследования 60,5 и 45 мм; $p<0,05$, а в последующем – 59,4 и 44,3; $p<0,05$, соответственно). Таким образом, у курящих мужчин с ОА коленных суставов определялась большая потеря хряща и более выраженные боли, чем у некурящих.

Полученные данные подтвердили роль курения как одного из важнейших факторов риска в развитии не только аутоиммунных, но и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника. Поэтому важнейшей задачей не только врачей-ревматологов, но и всей системы отечественного здравоохранения остается пропаганда здорового образа жизни, в ходе которой следует уделить особое внимание разработке профилактических мер по борьбе с курением.

ЛИТЕРАТУРА

- Денисов Л.Н., Насонова В.А. Курение и ревматические болезни (I часть) (Курение – фактор риска развития ревматоидного артрита). Науч-практич ревматол 2011;2:47–51.
- Johnson A.E., Gordon C., Palmer R.G. et al. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England: relationship ethnicity and country of birth. Arthr Rheum 1995;38:551–8.
- Walport M.J. Complement and systemic lupus erythematosus. Arthr Res 2002;4(Suppl. 3):5279–93.
- Sanchez-Guerrero J., Liang M.H., Karlson E.W. et al. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. Ann Inter Med 1995;122:430–3.
- Meier C.R., Sturkenboom M.C., Cohen A.S. et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1998;25:1515–9.
- Sanchez-Guerrero J., Karlson E.W., Colditz G.A. et al. Hair dye use and the risk of developing systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 1996;39:657–62.
- Parks C.G., Cooper G.S., Nylander-French L.A. et al. Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-controlled study in the southeastern United States. Arthr Rheum 2002;46:1840–50.
- Sanchez-Guerrero J., Colditz G.A., Karlson E.W. et al. Silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases and symptoms. N Engl J Med 1995;332:1666–70.
- Montanaro A., Bardana E.J. Jr. Dietary amino acid-induced systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 1991;17:323–32.
- Farnworth N.R. Alfalfa pills and autoimmune diseases. Am J Clin Nutr 1995;62:1026–8.
- Costenbader K.H., Kim D.J., Peerzada J. et al. Cigarette smoking

- and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2004;50:857.
12. George J., Levy Y., Shoenfeld Y. Smoking and immunity: an additional player in the mosaic of autoimmunity. *Scand J Immunol* 1997;45:1–6.
 13. Holschermann H., Ferhalle H.M., Zakel U. et al. Monocyte tissue factor expression is enhanced in women who smoke and use oral contraceptives. *Thromb Haemost* 1999;82:1614–20.
 14. Kaufman L.D., Varje J. Cigarette smoking and other acquired risk factor for rheumatoid arthritis. In: *Rheumatic diseases and the environment*. London: Oxford University Press, 1999;111–29.
 15. Klesges R.C., Debon M., Ray J.W. Are self-reports of smoking rate biased? Evidence from the Second National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1225–33.
 16. Насонова В.А., Денисов Л.Н., Балабанова Р.М. и др. Изучение факторов внешней среды в семьях больных ревматическими заболеваниями. *Тер арх* 1994;4:51–4.
 17. Hardy C.J., Palmer P., Muir K.R. et al. Smoking history, alcohol consumption and systemic lupus erythematosus: a case-controlled study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:451–5.
 18. Ghassy N.O., Sibbitt W.Jr., Qualls C.R. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-controlled study. *J Rheumatol* 2001;28:2499–53.
 19. Bengtsson A.A., Rylander L., Hagmar L. et al. Risk factors for developing lupus erythematosus: a case-controlled study in southern Sweden. *Rheumatology* 2002;41:563–71.
 20. Silman A.J., Hochberg M.C. Systemic lupus erythematosus. In: *Silman A.J., Hochberg M.C., eds. Epidemiology of the rheumatic diseases*. Oxford: Oxford University Press, 1993;163–91.
 21. Formica M.K., Palmer J.R., Rosenberg L. et al. Smoking, alcohol consumption, and risk of SLE in the Black Women Health Study. *J Rheumatol* 2003;30:1222–26.
 22. Nagata C., Fujita S., Iwara H. et al. Systemic lupus erythematosus: a case-controlled epidemiologic study in Japan. *Int J Dermatol* 1995;34:333–7.
 23. Ward M.M., Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. *Arch Intern Med* 1992;152:2082–8.
 24. Petri M. Smoking is a risk factor for musculoskeletal, pulmonary, and cardiac disease in SLE (abstract). *Arthr Rheum* 1997;40(Suppl.):5118.
 25. Rahman P., Gladmann D.D., Urowitz M.B. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol* 1998;25:1716–9.
 26. Bombardier C., Gladmann D.D., Urowitz M.B. et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The committee on Prognosis studies in SLE. *Arthr Rheum* 1992;35:630–40.
 27. Gladman D., Ginzler E., Goldsmith C. et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for SLE. *Arthr Rheum* 1996;39:363–9.
 28. Ghaussy N.O., Sibbitt W.L.Jr., Bankhurst A.D. et al. Cigarette smoking and disease activity in SLE. *J Rheumatol* 2003;30:1215–21.
 29. Ho K.T., Ahn C.W., Alarcon G.S. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXVIII. Factors predictive of thrombotic events. *Rheumatology* 2005;44:1303–7.
 30. Fremer M.M., King T.E.Jr., Criswell L.A. Association of smoking with ds DNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006;65:581–4.
 31. Bernatsky S., Joseph L., Boivin J.-F. et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosus: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:74–9.
 32. Uematsu V., Matuzaki H., Iwashashi M. Effect of nicotine on the intervertebral disc: an experimental study in rabbits. *J Orthop Sci* 2001;6:177–82.
 33. Akmal M., Kesani A., Anand B. et al. Effect of nicotine of spinal disc cells: a cellular mechanism for disc degeneration. *Spine* 2004;29:568–75.
 34. McDonough P., Moffatt R.J. Smoking-induced elevations in blood carboxyhaemoglobin levels. Effect on maximal oxygen uptake. *Sports Med* 1999;27:275–83.
 35. Deyo R.A., Bass J.E. Lifestyle and low-back pain. The influence of smoking and obesity. *Spine* 1989;14:501–6.
 36. Goldberg M.S., Scott S.C., Mayo N.E. A review of the association between back pain and related outcomes. *Spine* 2000;25:995–1014.
 37. Tiku M.L., Shah R., Allison G.T. Evidence linking chondrocyte lipid peroxidation to cartilage matrix protein degradation. Possible role in cartilage aging and the pathogenesis of osteoarthritis. *J Biol Chem* 2000;275:20069–76.
 38. Durak J., Bingol N.K., Avci A. et al. Acute effects of smoking of cigarettes with different tar content on plasma oxidant/antioxidant status. *Inhal Toxicol* 2000;12:641–7.
 39. Schouten J.S., van den Ouweland F.A., Valkenburg H.A. A 12 year follow-up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 1992;51:932–7.
 40. Sandmark H., Hogstedt C., Lewold S. et al. Osteoarthritis of the knee in men and women in association with overweight, smoking, and hormone therapy. *Ann Rheum Dis* 1999;58:151–5.
 41. Wilder F.V., Hall B.J., Barrett J.P. Smoking and osteoarthritis: is there an association? The Clearwater Osteoarthritis Study. *Osteoarthr Cart* 2003;11:29–35.
 42. Amin S., Niu J., Guermazi A. et al. Cigarette smoking and the risk for cartilage loss and knee pain in men with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:18–22.