

Л.Н. Денисов, В.А. Насонова

Учреждение Российской академии медицинских наук
Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

КУРЕНИЕ И РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Часть I. КУРЕНИЕ – ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Контакты: Лев Николаевич Денисов sokrat@irramn.ru

Contact: Lev Nikolayevich Denisov sokrat@irramn.ru

В литературе широко обсуждается влияние ряда неблагоприятных факторов внешней среды, таких как несбалансированное питание, употребление алкоголя, курение, гиподинамия, на развитие хронических неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, диабета, болезней органов дыхания и пищеварения, опорно-двигательного аппарата). Под факторами риска понимают причины, явления, условия, повышающие вероятность возникновения и развития заболевания, его неблагоприятного течения и исходов. Принято различать средовые и наследственные факторы риска. В последние годы наибольшее внимание уделяется курению, которое является причиной многих тяжелых заболеваний, приводящих к преждевременной смерти. Миллионы людей на планете поглощают никотин и токсины, находящиеся в сигаретном дыме. Согласно докладу ВОЗ от 2002 г., только в России за год в 1996 г. выкуривалось 182 млрд 178 млн сигарет, тогда как в 2002 г. этот показатель достиг 348 млрд 411 млн штук, т. е. стал практически в 2 раза больше [1]. Курение ежегодно приводит к 300 тыс. смертей в России и более чем 4 млн смертей в мире, причинами которых являются рак легких, другие виды рака, сердечно-сосудистые заболевания, т. е. каждые 8 секунд на планете наступает смерть в результате курения табака [2–4]. К 2020 г. эта цифра увеличится до 10 млн смертей в год. Проведенное Минздравсоцразвития России в течение 10 лет исследование в Москве среди мужчин 40–59 лет показало, что смертность среди лиц, интенсивно курящих, в 4 раза выше смертности от всех причин и в 2 раза выше смертности от болезней сердечно-сосудистой системы по сравнению с таковой среди лиц, никогда не куривших [5]. В настоящее время в стране курит около 60% мужчин и 15% женщин [6].

В последние годы наметилась четкая тенденция к нарастанию распространенности табакокурения среди молодежи и более раннему началу регулярного курения, особенно среди молодых женщин. В возрастной группе 20–29 лет процент курящих женщин в 10 раз выше, чем в возрасте старше 60 лет [7].

Группой сотрудников НИИР РАМН проводилось эпидемиологическое исследование распространенности курения среди пробандов, страдающих ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ), анкилозирующим спондилоартритом (АС), и членов их семей. Установлена наименьшая частота курения при РА среди женщин пожилого и среднего возраста. Среди девушек и молодых женщин, страдающих СКВ, курила каждая 5-я, среди больных АС – более 50% курили на момент поступления в стационар и более 30% – в прошлом. Особый

интерес представили результаты опроса членов семей, показавшие четкую связь распространенности курения среди больных и их родителей. Процент курящих родителей оказался высоким. Родители больных СКВ курили чаще (30,6%), чем родители больных РА (3,3%), почти в 10 раз и в 2 раза чаще по сравнению с родителями больных АС (16%). Частота курения также была несколько выше у родственников пробандов с СКВ, чем у родственников пробандов с АС (42%), среди которых преобладали лица мужского пола. Возможно, что в распространении этой вредной привычки имел значение возраст, так как пробанды с СКВ и АС были более молодыми, чем пробанды с РА, что соответствует высокой распространенности курения среди молодежи в последние годы. У 5 пробандов с СКВ и 12 с АС, а также у 13 и 26 членов их семей соответственно наблюдалось сочетание злоупотребления алкоголем с табакокурением [8].

Генетические и средовые факторы играют существенную роль в патогенезе ревматических заболеваний. Могут рассматриваться как потенциальные этиологические агенты при РА и СКВ ряд факторов риска окружающей среды: курение, ожирение, использование экзогенных эстрогенов (оральные контрацептивы и гормонозаместительная терапия) и некоторые нутриенты [9–13].

В одной из самых ранних публикаций (1973) сообщалось о взаимосвязи между выработкой аутоантител, в том числе ревматоидного фактора (РФ), частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний и летальными исходами [14]. Финскими учеными также доказана ассоциация между нарушением функции легких, курением и наличием РФ [15].

В нескольких публикациях указывается на ассоциацию между курением и наличием РФ, а также стимуляцией его продукции у субъектов без признаков РА [16]. Также показано, что курение является фактором риска развития РА. Информация о курении и употреблении алкоголя была получена во время первого визита амбулаторных пациентов – 135 молодых женщин с определенным или классическим РА и 378 пациентов с заболеванием мягких тканей и/или остеоартрозом (контроль). Диагноз РА был подтвержден в период 2-летнего наблюдения. Сравнивались две группы курильщиков – 44 (33%) из 135 больных РА и 181 (48%) из 378 человек контрольной группы. Процент курильщиков в контроле соответствовал доле курящих женщин в популяции. Риск развития РА у женщин, выкуривающих по крайней мере одну сигарету в день, составил 0,61 (95% ДИ, 0,421–0,89). 23% пациентов РА и 36% лиц из группы контроля употребляли алкоголь; риск развития РА у женщин этой группы,

выкуривающих как минимум одну сигарету в день, был 0,52 (95% ДИ, 0,33–0,84). Относительно малый риск отмечен в группе курящих и употребляющих алкоголь независимо от использования контрацептивов, наличия HLA-DR4-антигена и наличия повторных случаев РА в семьях [17].

Большой интерес представляет ретроспективное когортное исследование по изучению взаимосвязи курения и риска развития РА среди 377 481 женщины, работающих в области социальной медицины. Из 7697 женщин, сообщивших о диагнозе РА, 3416 имели серопозитивный РА. При мультивариабельном анализе по возрасту, национальности, образованию, началу менструального цикла, количеству беременностей, менопаузальному статусу, применению гормонов, длительности курения выявлен выраженный повышенный риск развития РА ($p < 0,01$) и, в частности, серопозитивного РА ($p < 0,01$). Женщины, выкуривающие свыше 25 сигарет в день в течение более чем 20 лет, имели риск развития РА и серопозитивного РА 39 и 49% соответственно. С высоким риском развития РА у женщин ассоциировалась продолжительность, а не интенсивность курения [18].

В работе T. Uhling и соавт. оценивалась роль социально-демографических факторов и курения в развитии РА. Как и ожидалось, возраст и женский пол идентифицировались как факторы риска. Дополнительно выявлено, что и курение — существенный фактор риска (1,46; 95% ДИ; 1,10–1,94), преимущественно у мужчин (2,38; 95% ДИ; 2,09–10,9) по сравнению с женщинами (1,14; 95% ДИ; 0,80–1,62). Уровень образования, индекс массы тела (ИМТ), социальный статус и профессия не ассоциировались с риском развития РА [19].

Шведские исследователи провели качественный анализ влияния сигаретного дыма на развитие РА. У 670 пациентов с РА и 847 человек контрольной группы проводилась регистрация наличия курения и РФ. Сопоставлялась заболеваемость РА у курящих, бывших курящих, когда-либо куривших с никогда не курившими. Курящие, бывшие курящие и когда-либо курившие обоего пола имели повышенный риск развития серопозитивного РА. Для когда-либо куривших отношение шансов было 1,7 (95% ДИ; 1,2–2,3) у женщин и 1,9 (95% ДИ; 1,0–3,5) у мужчин. Повышенный риск был очевиден у курящих более 20 лет при курении 6–9 сигарет в день и оставался таковым в течение 10–19 лет после прекращения курения. Риск повышался с увеличением кумулятивной дозы никотина [20].

В последующем было опубликовано достаточно много статей, посвященных взаимосвязи курения сигарет и клинических проявлений РА и СКВ.

Исследование, проведенное на 1701 пациенте в ревматологической и ортопедической клиниках Университета Айовы, продемонстрировало влияние курения на развитие эрозий, позитивность по РФ и наличие подкожных ревматоидных узлов. Число пачек/лет статистически достоверно ассоциировалось с серопозитивностью по РФ ($p = 0,0001$), количеством эрозий на рентгенограммах (0,024) и ревматоидных узелков (0,051). После уточнения статистических данных оказалось, что у курильщиков с показателем 25 пачек/лет позитивность по РФ была в 3,1 раза выше (95% ДИ; 1,7–5,6) и выявлено в 2,4 раза больше эрозий (95% ДИ; 1,2–4,5), чем у никогда не куривших. Менее выраженные рентгенологические изменения в

большей степени ассоциировались с курением, нежели со степенью тяжести болезни [21].

57 пациентам с РА предложено заполнить специальный опросник для оценки их болезни, лечения, коморбидных состояний, социально-демографических данных и курения. Пациенты были осмотрены ревматологом и социальными работниками, которые не имели данных по курению. Оценка клинических показателей проводилась у некурящих, умеренно и интенсивно курящих (> 20 пачек/лет). Курильщики имели меньшую силу сжатия кисти ($p = 0,04$) и более высокие значения HAQ ($p = 0,11$) по сравнению с никогда не курившими. У интенсивно курящих значительно чаще наблюдались ревматоидные узелки, а также отмечались достоверно более выраженные рентгенологические изменения. Пациенты, курившие с начала развития болезни, имели более выраженные клинические проявления, нежели у некурящих. Только 51% некурящих пациенток имели повышенный уровень одного или более изотипов РФ. Пациенты, курившие с момента возникновения РА, имели более высокий уровень IgM РФ ($p = 0,03$) и IgA РФ ($p = 0,01$), у них также более часто отмечалось комбинированное повышение IgM РФ и IgA РФ ($p = 0,005$) [22].

Курение также оказалось сильным фактором риска появления ревматоидных узелков при раннем РА. Из когорты в 1589 пациентов с ранним РА отобраны 112 больных с ревматоидными узелками. Подобраны 2 контрольные группы. Специально разработанный опросник заполнили 210 (63%) человек. 70 оказались активно курящими, 71 — бросившими курить и 69 — никогда не курившими. У активных курильщиков и бросивших курить ревматоидные узелки встречались значительно чаще, чем в контроле (86% против 59%), среди обоих полов. РФ чаще обнаруживался у больных с наличием узелков в сравнении с контролем ($OR = 7,3$; 95% ДИ; 2,3–23,6; $p = 0,001$). Стратифицированный анализ показал, что только РФ-положительные курильщики имели повышенный риск появления ревматоидных узелков, как среди мужчин ($p = 0,006$), так и среди женщин ($p = 0,001$) [23].

О влиянии курения на ряд клинических, лабораторных и рентгенологических показателей сообщил T. Wolfe [24].

Основными задачами данного исследования явились определение частоты обнаружения РФ у курящих, оценка влияния курения на концентрацию РФ, активность и тяжесть болезни. У 610 пациентов с РА проведены оценка суставного индекса, степени поражения органов дыхания, определение уровней РФ, СОЭ и рентгенография суставов кистей. Концентрация РФ была напрямую связана с числом лет курения у лиц обоего пола, но чаще у мужчин. Курение также оказало влияние на образование ревматоидных узелков. Установлена взаимосвязь между курением и рентгенологическими изменениями суставов кистей, которые оценивались по методу Ларсена. Патология легких не зависела от курения и уровня РФ. Также не отмечено влияния курения на СОЭ, болевой синдром, суставной счет и функциональную способность суставов. Хотя курение и не влияло на активность болезни, оно имело определенное воздействие на тяжесть болезни [24].

Противоположные результаты получены на швейцарской популяции больных РА. A. Finckh и соавт. оценивали влияние курения на развитие эрозий на 38 суставах

кистей и стоп. Из 2004 пациентов РА в исследование были включены 545 (27%) курильщиков, выкуривающих в среднем 16 сигарет в день. Рентгенологические изменения в суставах прогрессировали в одинаковой степени у курильщиков и некурящих ($p=0,26$). Авторы приходят к заключению, что курение не влияет на прогрессирование болезни [25].

Сравнение толщины комплекса интима—медиа (ТКИМ) сонных артерий у курящих больных РА и в группе контроля показало влияние курения и других классических факторов риска на развитие атеросклероза. ТКИМ измеряли в сонных артериях 101 больного РА и 75 пациентов из контрольной группы. Оценивали ТКИМ в общей сонной артерии, бифуркации и внутренней сонной артерии с учетом возраста, пола, ИМТ, наличия эрозий, внесуставных проявлений, РФ, гиперхолестеринемии, признаков диабета. Учитывали ежедневное количество выкуранных сигарет и число лет курения. Пациенты с РА имели существенно большую ТИМ средней бифуркации, чем в контроле (соответственно 1,2 и 0,89 мм, $p<0,01$). Увеличение ТКИМ в контроле ассоциировалось с возрастом, ИМТ, гипертензией, тогда как у больных РА — с возрастом и курением. Курильщики имели более значимое нарастание ТКИМ общей сонной артерии и внутренней сонной артерии в сравнении с бывшими курильщиками. Курение явилось важным фактором, усиливающим развитие раннего атеросклероза у больных РА [26].

Представляет несомненный интерес единственное исследование G.S. Metsios и соавт., в котором изучалось влияние курения на основной обмен (ОО). Воспалительные болезни, рак, ВИЧ-инфекция, а также активное и пассивное курение являются факторами, которые усиливают ОО и нарушают нормальные метаболические процессы. РА сопровождается нарушением ОО, которое приводит к развитию «ревматоидной кахексии». Этот патологический метаболический ответ связан, главным образом, с интенсивной продукцией фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкина (ИЛ) 6. Она приводит к существенному нарастанию ОО и белковому катаболизму, результатом которого является снижение мышечной массы. Ревматоидная кахексия также тесно взаимосвязана с повышенным отложением абдоминального жира, кардиоваскулярным риском и нарастанием коморбидности. Обследованы 53 пациента с РА (36 женщин и 17 мужчин; 20 — курильщики в настоящее время). Оценивали уровень ОО (методом непрямой калориметрии), антропометрические данные, свободную массу жира (методом биоэлектрического сопротивления), функциональный статус (HAQ) и активность болезни (DAS 28 и уровень С-реактивного белка — СРБ). Курильщики с РА и некурящие не различались по возрасту, массе тела, ИМТ и массе свободного жира. При сравнении групп некурящих и курящих пациентов РА отмечено выраженное нарастание ОО во второй группе (соответственно $1513,9 \pm 263,3$ и $1718,1 \pm 209,2$ ккал/день; $p<0,001$) и ухудшение HAQ (соответственно $1 \pm 0,8$ и $1,7 \pm 0,8$; $p=0,01$). ОО был повышен у мало, умеренно и интенсивно курящих ($p=0,018$) и коррелировал с ежедневным количеством выкуранных сигарет ($r=0,68$; $p=0,04$) [27].

Связь между курением и продукцией ФНО α и его растворимых рецепторов (рФНОР) мононуклеарными клетками периферической крови у пациентов с РА про-

анализирована J.R. Glossop и соавт. У 71 пациента с РА (средняя длительность болезни 10,6 года) изолировали Т-лимфоциты и моноциты из периферической крови и проводили измерение количества ФНО α и рФНОР. Количество ФНО α , выделенного стимулированными Т-лимфоцитами, было существенно больше у курящих, чем у некурящих (соответственно 1416,0 и 767,4 нг/мл; $p=0,04$), и продемонстрирована связь этого показателя с длительностью курения и его интенсивностью ($p \leq 0,009$). Продукция ФНО α моноцитами не ассоциировалась с курением, хотя количество рФНОР, продуцированное Т-лимфоцитами, было повышено у курильщиков ($p<0,03$), и не показано четкой связи с длительностью курения. Соотношение ФНО α /рФНОР, выделенных Т-лимфоцитами, было выше у бывших курильщиков и курящих в настоящее время, связано с продолжительностью курения и оставалось повышенным даже после прекращения курения [28].

Благодаря сообщению P.K. Gregersen и соавт. в 1987 г. об ассоциации между «общими» аллелями HLA-DRB1, гена и риском развития РА наступил новый этап в понимании этиопатогенеза РА [29].

Особое внимание в последующие годы в многочисленных работах уделено четкой взаимосвязи между наличием аллелей общего эпитопа (Shared Epitope — SE) и курением. Связь между курением и РА строго обусловлена этими аллелями, с 15-кратным повышением риска развития РФ-позитивного РА и РА, позитивного по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), среди курильщиков с двумя аллелями в сравнении с 2,5-кратным повышением среди курильщиков без SE аллелей [30, 31].

Определена тесная взаимосвязь между антителами к цитруллинированным пептидам и РА. Нередко появление АЦЦП предшествует за несколько лет развитию РА [32, 33].

Курение ассоциировалось с АЦЦП-позитивным, но не с АЦЦП-негативным РА, и выявилась очень четкая взаимосвязь между курением и SE аллелями в развитии АЦЦП-позитивного РА. В этом же исследовании обнаружено повышение количества АЦЦП-позитивных пациентов среди больных с большой кумулятивной дозой курения [34].

В-клетки, активированные в бронхоальвеолярном тракте, и бронхоассоциированная лимфатическая ткань являются обильным источником IgA, преимущественно у курящих в сравнении с некурящими. Курящие демонстрируют более выраженное цитруллинирование в клетках, полученных при бронхоальвеолярном лаваже, подтверждая гипотезу, что IgA анти-ЦЦП обнаруживаются у курильщиков чаще и в более высоком титре, чем у некурящих [33, 35].

Также проводилось изучение ассоциации генетических факторов, курения и аутоантител при так называемом семейном и спорадическом РА. Пациенты были генотипированы по аллелям HLA-DRB1 и полиморфизму RTPN22-1858. IgM РФ и АЦЦП определяли методом ELISA. АЦЦП чаще выявлялись при наличии по крайней мере одного аллеля SE, чем без него (соответственно 82,5 и 68,4%; $p=0,01$), и при наличии аллеля HLA-DRB1*0401 чаще, чем при его отсутствии (соответственно 28,0 и 16,4%; $p=0,01$). Курение ассоциировалось с АЦЦП, но только при наличии SE. Кумулятивная доза курения кор-

релировала с титрами антител ($r=0,19$; $p=0,04$). При наличии двух аллелей SE и аллеля 1858T отмечен высокий риск позитивности по АЦЦП, но не выявлена ассоциация между аллелями RPTN22-1858, курением и позитивностью по антителам [36].

Курение не только ассоциировалось с АЦЦП-позитивностью РА, но также идентифицировалось как фактор риска развития РА среди пациентов с носительством АЦЦП при раннем РА и как фактор, влияющий на тяжесть болезни, ее активность и рентгенологическое прогрессирование [37]. Курение также может рассматриваться как фактор риска развития РА среди пациентов с АЦЦП-позитивным недифференцированным артритом (НДА) [38].

K.N. Verpoort и соавт. обнаружили, что не только IgA АЦЦП, но также IgM АЦЦП чаще встречаются у курящих. Количество АЦЦП-изотипов среди АЦЦП-позитивных курящих по сравнению с АЦЦП-позитивными некурящими было значительно выше как среди пациентов с РА с SE, так и без него ($p=0,04$). Табак индуцировал выработку АЦЦП преимущественно у больных с SE, но когда толерантность к цитруллинированным антигенам была нарушена, воздействие табака уже не зависело от активности Т-клеток. Возможно, курение влияет непосредственно на В-клеточную реакцию. Таким образом, курящие или бросившие курить с АЦЦП-позитивным РА демонстрировали наличие более широкого спектра АЦЦП-изотипов и более высокий процент IgA и IgM АЦЦП, чем некурящие с АЦЦП-позитивным РА [39]. На большей когорте из 858 пациентов с РФ-позитивностью и 1048 с РФ-негативностью высокий риск развития РА ($OR=2,8$; 95% ДИ; 1,6–4,8) выявлен у больных с положительным РФ и SE [31].

S.R. Linn-Rasken и соавт. изучали влияние курения и SE на продукцию аутоантител у пациентов с РА и НДА. В исследование включено 407 пациентов с РА, удовлетворяющих критериям ACR, и 486 с НДА. Определялись IgM РФ, АЦЦП и HLA-DRB1-аллели. При РА выявлена четкая взаимосвязь между курением, SE и наличием АЦЦП. OR для АЦЦП у курящих пациентов с SE был выше, чем OR у пациентов, только курящих или имеющих только SE (OR — соответственно 1,07; 2,49; 5,27). Сходный эффект наблюдался для РФ, но стратификация показала, что первичное взаимодействие ассоциировалось с АЦЦП. У пациентов с НДА через 2 нед и со стойким НДА через год не наблюдалось связи между курением, SE и наличием аутоантител [40].

Влияние табака на риск развития РА при наличии локусов HLA-DRB1 и глутатион-S-трансферазы M1 (GSTM1) изучали L.A. Criswell и соавт. В работе рассматри-

вались женщины в менопаузе из ранее проводимого когортного исследования здоровья женщин штата Айовы — 115 пациенток с РА и 466 контрольной группы. Выявлены четкие положительные ассоциации между курением ($OR=6,0$; $p=0,004$), позитивностью по SE ($OR=4,6$; $p=0,0006$), GSTM1 нулевым генотипом ($OR=3,4$; $p=0,007$) и риском развития РА. Стратифицированный анализ показал, что курение табака в первую очередь повышало риск развития РА среди субъектов, у которых не было генетических факторов риска (т. е. при отрицательном SE или с присутствием GSTM1) [41].

Обследованы 1482 больных РА (основная группа) и 1119 (контрольная) в корейской популяции. Всем проводилось типирование HLA-DRB1, определялись уровни АЦЦП и РФ. Целью исследования явилось уточнение взаимосвязи между аллелями SE HLA-DRB1, курением и их комбинацией в развитии РА. Наличие аллелей SE оказывало выраженное действие на продукцию АЦЦП и РФ. DRB1 0901 ассоциировался с наличием АЦЦП ($OR=2,49$) и РФ ($OR=2,09$). Аллели SE и курение в сочетании с АЦЦП повышали риск развития РА в 36,11 раза, а без АЦЦП — в 12,29 раза по сравнению с риском среди некурящих и людей без SE. Более тесные связи с аллелями SE и курением наблюдались в группе пациентов с АЦЦП- и РФ-позитивным РА. Комбинация аллелей SE и курения внесла более существенный вклад в развитие РА у пациентов с наличием АЦЦП и РФ, чем у пациентов с РА без АЦЦП и РФ [42].

Таким образом, многочисленные исследования, проведенные за последние 20 лет, убедительно подтверждают, что курение сигарет связано с высоким риском развития 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 выкуренных 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-DRB1 SE генотипа и развитием РФ- и АЦЦП-позитивного 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. Эти данные могут существенно влиять в перспективе на разработку превентивных оздоровительных мер в общей популяции, демонстрируя при этом серьезный риск, связанный с курением, и способствовать разработке адекватной гипотезы патогенеза РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shalnova S.A. Prevalence of smoking in Russia. Results of a survey of a naturally representative population sample. Reported in World Health Organization (2002).
2. Сколько мы платим за табак. К Всемирному дню без табачного дыма. Данные ВОЗ. Серия докладов по политике в области охраны здоровья населения. «Здоровье для всех — всё для здоровья России». Под ред. А.К. Демина. М., 1996;123–4.

3. Иоффина О.Б., Харченко В.И., Акопян А.С. Роль и значение табакокурения в заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения в современной России. Тер арх 1999;1:69–73.
4. Сахарова Г.М., Чучалин А.Г. Лечение табачной зависимости. Рус мед журн 2001;9(5):168–71.
5. Ткаченко Г.Б. К Всемирному дню без табачного дыма. Данные ВОЗ. Серия

- докладов по политике в области охраны здоровья населения. «Здоровье для всех — всё для здоровья России». Под ред. А.К. Демина. М., 1996;128–55.
6. Оганов Р.Г., Ткаченко Г.Б. Актуальные проблемы предупреждения распространенности курения табака. В кн.: Ситуация, связанная с курением табака в России: Матер. конф. М., 2001;21–2.
7. Левшин В.Ф. Помощь в отказе от

- курения — невосполнимый долг медиков России. Курорт ведомости 2002;1:35–8.
8. 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.
 9. Vessey M.P., Villard-Makintosh L., Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. Contraception 1987;35:457–64.
 10. Voigt L.T., Koepsell T.D., Nelson I.L. et al. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. Epidemiology 1994;5:525–32.
 11. Symmons D.P., Bankhead C.R., Harrison B.J. et al. Blood transfusion, smoking and obesity as risk factor for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary case-based incident case-control study in Norfolk, England. Arthr Rheum 1997;40:1955–61.
 12. Tengstrand B., Carlstrom K., Fellander-Tsai L. et al. Abnormal levels of serum dehydroepiandrosterone, estrone, and estradiol in men with rheumatoid arthritis: high correlation between serum estradiol and current degree of inflammation. J Rheumatol 2003;30:2338–43.
 13. Pattison D.J., Symmons D.P., Lunt M. et al. Dietary risk factor for development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. Arthr Rheum 2004;50:3804–12.
 14. Mathews I.D., Whittingham S., Hooper B.M. et al. Association of autoantibodies with smoking, cardiovascular morbidity, and death in the Busselton population. Lancet 1973;2:754–8.
 15. Tuomi T., Heliovaara M., Palosuo T., Aho K. Smoking, lung function, and rheumatoid factors. Ann Rheum Dis 1990;49:753–6.
 16. Jonsson T., Thorsteinsson I., Valdimarsson H. Does smoking stimulate rheumatoid factor production in non-rheumatic individuals? APMIS 1998;106:970–4.
 17. Hazes I.M., Dijkmans B.A., Vandenbroucke J.P. et al. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. Ann Rheum Dis 1990;49:980–2.
 18. Karlson E.W., Lee J.M., Cook N.R. et al. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. Arthr Rheum 1999;42:910–7.
 19. Uhling T., Hagen K.B., Kvien T.K. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999;26:47–54.
 20. Stolt P., Bengtsson C., Nordmark B. et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: result from a population based case-control study, using incident cases. Ann Rheum Dis 2003;62:835–41.
 21. Saag K.G., Cerhan J.R., Kolluri S. et al. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. Ann Rheum Dis 1997;56:463–9.
 22. Masdottir B., Jonsson T., Manfredsdottir F. et al. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000;39:1202–5.
 23. Nyhall-Wahlin B.M., Jacobsson L.T.H., Peterson I.F. et al. Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:601–6.
 24. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2000;27:630–7.
 25. Finckh A., Dehler S., Costenbader K.H. et al. Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:1066–71.
 26. Gerli R., Sherer V., Vaudo G. et al. Early atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Effect of smoking on thickness of the carotid artery intima media. Ann N Y Acad Sci 2005;1051:281–90.
 27. Metsios G.S., Stavropoulos-Ralinglou A., Nevill A.M. et al. Cigarette smoking significantly increases basal metabolic rate in patient with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67:70–3.
 28. Glossop J.R., Dawes P.T., Matthey D.L. Association between cigarette smoking and release of tumor necrosis factor and its soluble receptor by patient with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2006;45(10):1223–9.
 29. Gregersen P.K., Silver J., Winchester R.J. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1987;30:1205–13.
 30. Krishnan E., Sokka T., Hannonen P. Smoking-gender interaction and risk of rheumatoid arthritis. Arthr Res Ther 2003;5:158–62.
 31. Padyukov L., Silva C., Stolt P. et al. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2004;50:3085–92.
 32. Nielsen M.M., van Schaardenburg D., Reesink H.W. et al. Specific autoantibodies preceded the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. Arthr Rheum 2004;50:380–6.
 33. Pantapā ã-Dahlquist S., de Long B.A., Berglin E. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2003;48:2741–9.
 34. Klareskog L., Stolt P., Lundberg K. et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. Arthr Rheum 2006;54:38–46.
 35. Richmond J., Pritchard G.E., Ashcroft T. et al. Bronchus associated lymphoid tissue (BALT) in human lung: its distribution in smokers and non-smokers. Thorax 1993;48:1130–4.
 36. Michou L., Teixeira V.N., Pierlot C. et al. Association between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67:466–70.
 37. Papadopoulos N.G., Alamanos I., Voulgari P.V. et al. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? Clin Exp Rheumatol 2005;23:861–6.
 38. Verpoort K.N., Jol-van der Zijde C.M., Papendrecht-van der Voort E.A. et al. Isotype distribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in undifferentiated arthritis reflects an ongoing immune response. Arthr Rheum 2006;54:3799–808.
 39. Verpoort K.N., Papendrecht-van der Voort E.A., van der Helm-van Mil A.H.M. et al. Association of smoking with the constitution of the anti-cyclic citrullinated peptide response in the absence of HLA-DRB1 shared epitope alleles. Arthr Rheum 1999;42:910–7.
 40. Linn-Rasker S.P., van der Helm-van Mil A.H., van Gaalen F.A. et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. Ann Rheum Dis 2006;65:366–71.
 41. Criswell L.A., Merlino L.A., Cerhan J.R. et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa women's Health Study. Am J Med 2002;112:465–71.
 42. So-Joung Bang, Kyoung-Ho Lee, Soo-Kyung Cho et al. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. Arthr Rheum 2010;62:369–77.

Поступила 27.12.10