

УДК 616.72-002.77:613.84

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD625754>

Табакокурение и ревматоидный артрит

Ю.В. Хохлова^{1,2}, О.М. Лесняк^{1,2}, О.В. Инамова^{1,2}, М.С. Петрова^{1,2}¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;² Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Ревматоидный артрит — хроническое воспалительное заболевание, вызываемое как генетическими факторами, так и факторами окружающей среды. Курение признано одним из наиболее важных внешних факторов риска его развития и тяжелого течения, а также ассоциировано с быстрым прогрессированием заболевания и неудовлетворительным ответом на лечение. Это определяет важность изучения данной зависимости среди пациентов с ревматоидным артритом для выявления барьеров в отказе от курения и факторов, способствующих прекращению употребления табака, а также разработки специфичных для таких пациентов программ по отказу от курения.

Ключевые слова: курение; ревматоидный артрит; отказ от курения; пассивное курение.

Как цитировать

Хохлова Ю.В., Лесняк О.М., Инамова О.В., Петрова М.С. Табакокурение и ревматоидный артрит // Российский семейный врач. 2024. Т. 28. № 2. С. 15–26.

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD625754>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD625754>

Smoking and rheumatoid arthritis

Yuliya V. Khokhlova^{1, 2}, Olga M. Lesnyak^{1, 2}, Oksana V. Inamova^{1, 2}, Marianna S. Petrova^{1, 2}

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease caused by genetic and environmental factors. Smoking is the one of the most important external risk factors for development rheumatoid arthritis, severity, rapid disease progression and an unsatisfactory response to treatment. This findings determines the importance of studying smoking among patients with rheumatoid arthritis to identify barriers to smoking cessation and factors contributing to tobacco cessation, as well as to develop specific smoking cessation programs.

Keywords: smoking; rheumatoid arthritis; smoking cessation; secondhand smoke.

To cite this article

Khokhlova YuV, Lesnyak OM, Inamova OV, Petrova MS. Smoking and rheumatoid arthritis. *Russian Family Doctor*. 2024;28(2):15–26.

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD625754>

Received: 17.01.2024

Accepted: 22.03.2024

Published online: 17.06.2024

ВВЕДЕНИЕ

Табакокурение — серьезная медико-социальная и экономическая проблема во всем мире. Согласно сообщениям Всемирной организации здравоохранения от последствий употребления табака ежегодно гибнет более 8 млн человек. Более 7 млн из них — потребители и бывшие потребители табака, а более 1,2 млн — некурящие, подвергающиеся воздействию вторичного табачного дыма [1]. По данным мониторингового опроса Всероссийского центра изучения общественного мнения, доля курильщиков в России в 2022 г. составила 33 %¹. В России курение является вторым по распространенности фактором риска смерти и причиной 24,1 % смертей от болезней, связанных с употреблением табака, у мужчин, а также третьим по распространенности атрибутивным фактором риска смерти у женщин в возрасте 15–49 лет [2]. По результатам исследования РЕСПЕКТ распространенность курения в г. Санкт-Петербурге составила 30,9 %. Распространенность, а также индекс курения у мужчин были в 2 раза выше, чем у женщин: 46 против 21,7 %, ($p < 0,05$) и 26,6 против 13,3 пачка/лет ($p < 0,0001$) соответственно [2].

КУРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Патогенез ревматоидного артрита (РА) определен сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущим к глобальным нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, выявляемым задолго до развития клинических симптомов болезни [3]. Многочисленные исследования установили четкую ассоциацию курения с возникновением РА и продемонстрировали, что курение является самым сильным из известных факторов внешней среды, влияющим на следующие аспекты РА [4].

- Риск развития РА:
 - курение повышает риск развития РА;
 - курение повышает риск развития серопозитивных вариантов заболевания.
- Патогенез РА:
 - курение ассоциировано с повышенными титрами фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), отношением концентраций ФНО- α и его растворимой формы, уровнями фибриногена, С-реактивного белка, молекул межклеточной адгезии-1, Е-селектина и провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 α , -1 β , -5, -6, -8, -13, -21, интерферона гамма);
 - курение ассоциировано с ревматоидным фактором и антителами к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП);

- курение ассоциировано с повышенной экспрессией металлопротеиназ и их предшественников;
- Генетические аспекты РА:
 - у курильщиков ген *HLA-DR SE* ассоциирован с позитивностью по АЦЦП, а также более высокой активностью и повышением риска развития РА;
 - у курильщиков полиморфизм гена *PTPN22* ассоциирован с позитивностью по ревматоидному фактору и АЦЦП, а также с плохим прогнозом и ранним развитием РА;
 - у курильщиков полиморфизм гена *PADI4* ассоциирован с риском развития РА.
- Тяжесть течения РА:
 - курение ассоциировано с персистирующей болью и генерализацией болевого синдрома;
 - курение ассоциировано с выраженными функциональными нарушениями;
 - курение ассоциировано с системными/внесуставными проявлениями (такими как ревматоидные узлы, ревматоидный васкулит, интерстициальное поражение легких);
 - курение ускоряет рентгенологическое прогрессирование повреждения суставов.
- Лечение РА:
 - курение повышает риск недостижения адекватного ответа на лечение базисными препаратами и ингибиторами ФНО- α .

Согласно данным метаанализа D. Di Giuseppe и соавт. у курящих пациентов по сравнению с показателем у никогда не куривших риск развития РА выше на 26 % [относительный риск (ОР) 1,26; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,14–1,39] среди тех, чей индекс курения составлял 1–10 пачка-лет, и вдвое выше среди курильщиков с индексом курения более 20 пачка-лет (ОР 1,94; 95 % ДИ 1,65–2,27). При этом риск дебюта РА был статистически значимо выше среди носителей ревматоидного фактора (ОР 2,47; 95 % ДИ 2,02–3,02), чем среди негативных по ревматоидному фактору людей (ОР 1,58; 95 % ДИ 1,15–2,18) [5].

В исследовании случай – контроль курение повышало риск развития серопозитивного РА как с наличием АЦЦП (ОР 1,9; 95 % ДИ 1,7–2,1), так и АЦЦП-негативного РА (ОР 1,3; 95 % ДИ 1,2–1,5). При этом отмечена зависимость между кумулятивной дозой курения и риском развития АЦЦП-позитивного РА ($p < 0,0001$). Интересно, что через 20 лет после прекращения курения исчезала связь между курением и риском развития АЦЦП-негативного РА, в то время как ассоциация между курением и риском развития АЦЦП-позитивного РА сохранялась и по-прежнему зависела от кумулятивной дозы курения [6]. Показано, что курение опосредовало 24 % (95 % ДИ 13–35 %) случаев повышения риска формирования РА [7].

¹ Курение в России: мониторинг // ВЦИОМ. Режим доступа: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/kurenie-v-rossii-monitoring-2022>. Дата обращения: 24.05.2024.

ПАССИВНОЕ КУРЕНИЕ И РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

В то время как активное курение признано установленным фактором риска развития РА, показано, что пассивное курение в детстве также может влиять на восприимчивость к РА. Так, во французской когорте Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale у никогда не куривших людей пассивное курение в детстве было связано с повышенным риском развития РА в том же диапазоне, что и активное курение у взрослых, с отношением шансов 1,43 (95 % ДИ 0,97–2,11). Отмечено также, что у людей, подвергшихся пассивному курению в детстве, РА начинался раньше [8], а активность заболевания, определяемая по индексам Disease Activity Score-28 была значительно выше, чем у некурящих лиц [9]. S.K. Kim и J.Y. Choe при анализе 100 женщин с РА чаще наблюдали у никогда не куривших пациенток тенденцию к хорошему или умеренному ответу на лечение согласно критериям European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), чем у пассивных курильщиц (в 52,7 против 32,4 % случаев; $p = 0,060$) [9].

Однако не все исследователи отметили эту зависимость. A.K. Hedström и соавт. в когорте Environmental investigation of rheumatoid arthritis (EIRA) не наблюдали связи между воздействием пассивного курения и риском развития РА [10].

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Курение у пациентов с РА увеличивает выработку ФНО- α Т-клетками, при этом как интенсивность, так и продолжительность курения коррелируют с более высоким соотношением уровней ФНО- α и его растворимого рецептора [11]. О более активной индукции воспалительного ответа у курильщиков также свидетельствуют более высокие уровни фибриногена, С-реактивного белка, молекул межклеточной адгезии-1, Е-селектина и провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 α , -1 β , -5, -6, -8, -13, -21, интерферона гамма [12].

Показано, что курение при РА также ассоциировано с наличием аутоантител: ревматоидного фактора и АЦЦП [13]. При этом эта связь была дозозависимой [14], и с ревматоидным фактором более выражена, чем с АЦЦП [15]. Ассоциация курения с их повышенными уровнями сохранялась в течение 20 лет после отказа от курения, однако риски развития самих высоких уровней данных аутоантител неуклонно снижались [13].

K. Bracke и соавт. сообщили, что воздействие табачного дыма увеличивает экспрессию в легких мышей матриксной металлопротеиназы-12 (ММП-12) (макрофагальной эластазы), продуцируемой как макрофагами,

так и дендритными клетками [16]. При этом известно, что ММП-12 участвует в патогенезе РА [17]. Кроме того, у курильщиков по сравнению с показателями у некурящих лиц наблюдают более высокие уровни прометаллопротеиназы-2 и -9 [18]. В свою очередь, ММП-9, производимая синовиальными фибробластами при РА, может непосредственно способствовать деструкции суставов [19].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СВЯЗИ КУРЕНИЯ И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Продемонстрировано, что наличие общего эпитопа генов *HLA-DR* (*HLA-shared epitope*, *HLA-DR SE*) тесно связано с позитивностью по АЦЦП и более высокой активностью РА. Среди пациентов с одним или двумя аллелями *HLA-DR SE* и с их отсутствием относительные риски АЦЦП-позитивных случаев составили 1,97 ($p = 0,0003$) и 3,82 ($p < 0,0001$) соответственно [20]. Ранее L. Klareskog и соавт. обнаружили эту закономерность в зависимости от табакокурения. Так, у курильщиков с РА *HLA-DR SE* был фактором риска развития АЦЦП-положительного, но не АЦЦП-отрицательного РА, а сочетание курения с двойным генотипом *HLA-DR SE* увеличивало риск развития РА в 21 раз по сравнению с риском среди некурящих лиц без генов *HLA-DR SE*. В связи с этим авторы высказали предположение, что существует отдельный подтип РА с сочетанием специфического генотипа, внешнесредовой провокации (курения) и индукции АЦЦП [16]. A.K. Hedström и соавт. подтвердили это и обнаружили разное влияние курения и *HLA-DRB1* в различных серологических подгруппах пациентов с РА. Так, у пациентов, положительных как по ревматоидному фактору, так и по АЦЦП, и у обследуемых только с АЦЦП курение и *HLA-DRB1 SE*-аллель были ассоциированы с независимыми рисками РА, и между курением и *SE*-аллелем отмечена сильная взаимосвязь. В подгруппе пациентов только с положительным ревматоидным фактором наблюдали повышенный риск развития заболевания среди курильщиков, на который *SE*-аллель влиял лишь незначительно, а в подгруппе пациентов, отрицательных как по ревматоидному фактору, так и по АЦЦП ни курение, ни наличие *HLA-DRB1 SE* не приводили к повышенному риску РА [21].

Вторую по силе связь с риском развития РА демонстрирует ген *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22) [22]. Выяснено, что однонуклеотидный полиморфизм rs2476601 гена *PTPN22* ассоциирован с позитивностью по ревматоидному фактору и АЦЦП, а также с плохим прогнозом заболевания. В дополнение к статусу по *HLA-DRB1 SE* и АЦЦП наличие полиморфизма С1885Т гена *PTPN22* в значительной степени определяет раннее развитие РА [22]. H. Mahdi и соавт. сообщили о специфических взаимодействующих эффектах курения и *SE*-аллеля, а также гена *PTPN22* (аллеля 620W), одного из основных

генов, потенциально связанных с возникновением РА [23], на цитруллинирование α -енолазы [24]. Та же группа ученых расширила исследование, разделив пациентов с серопозитивным РА на 17 подгрупп в зависимости от наличия определенных антицитруллинированных пептидов (α -енолазы, виментина, фибриногена и коллагена II типа), и показала наиболее сильную ассоциацию SE-аллеля, *PTPN22* и курения в подгруппе пациентов с антителами к цитруллинированному α -енолазе и виментину [25].

Помимо перечисленных выше генов исследователи обсуждают возможную роль в развитии РА у курильщиков гена *PADI4* (peptidyl arginine deiminase 4). Так, Y. Kochi и соавт. обнаружили, что полиморфизм rs1748033 гена *PADI4* в двух японских когортах предрасполагал курильщиков мужского пола к развитию РА, аналогичные тенденции наблюдали в голландской группе [26]. Показана сильная взаимосвязь между основным аллелем С при полиморфизме rs74058715 гена *PADI4*, *HLA-DRB1*04*, курением и повышенным риском развития АЦЦП-позитивного РА ($p = 0,008$). Аналогичным образом минорный аллель Т при полиморфизме rs1748033 и *HLA-DRB1*04* взаимодействовали синергически, увеличивая риск развития АЦЦП-позитивного РА, но уже независимо от статуса курения ($p = 0,004$). Что касается риска развития АЦЦП-негативного РА, также отмечено взаимодействие между минорным аллелем Т при полиморфизме rs1748033, *HLA-DRB1*04* и постоянным курением ($p = 0,05$) [27].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СВЯЗИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА С ВОСПАЛЕНИЕМ ДЫХАТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Курение рассматривают как один из факторов, влияющих на цитруллинирование белков в бронхоальвеолярном тракте [14]. Этот процесс может впоследствии приводить к формированию АЦЦП [28] и участвовать в патогенезе РА, в том числе на доклинической стадии. Возможным механизмом, усиливающим образование цитруллинированных белков в легких, может быть индукция локальной экспрессии пептидиларгининдезимины в легких, в частности, на фоне курения [29].

КУРЕНИЕ И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Одна из первых работ, посвященных возможному влиянию курения на активность РА, содержит данные в пользу протективной роли курения. В этой когорте у курильщиков были ниже показатели воспалительной активности (скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка) и меньшая скорость прогрессирования рентгенологических изменений. В целом статус курения не влиял на показатели активности по Disease Activity Score-28 и Health

Assessment Questionnaire, ответ на лечение по критериям EULAR, результат применения базисных противовоспалительных или генно-инженерных биологических препаратов, что побудило авторов даже высказаться о противовоспалительном эффекте никотина [30]. Более поздние публикации опровергают эту концепцию. I.K. Roelsgaard и соавт., изучив данные 3311 пациента с РА (1012 бывших курильщиков, 887 нынешних курильщиков и 1412 никогда не куривших лиц), показали, что при обращении за медицинской помощью нынешние курильщики с большей вероятностью демонстрировали умеренную или высокую активность заболевания, чем бывшие курильщики и никогда не курившие пациенты [31].

Курение также связано с персистирующей болью [4], генерализацией болевого синдрома и более выраженными функциональными нарушениями у пациентов с РА [32]. Бывшие и нынешние заядлые курильщики демонстрировали высокие шансы на присутствие боли в большем количестве локализаций, а также отмечали более выраженный по интенсивности болевой синдром, чем те, кто никогда не курил [4].

Курение также ассоциировано с формированием системных/внесуставных проявлений РА. В когорте исследования QUEST-RA (Quantitative Standard Monitoring Of Patients With Rheumatoid Arthritis) ревматоидные узелки чаще встречались у тех, кто когда-либо курил (ОР 1,41; 95 % ДИ 1,24–1,59; $p < 0,001$). [33]. В контролируемом исследовании на основе регистра Better Anti-Rheumatic Pharmacotherapy (BARFOT) установлено, что курение в 7 раз увеличивало риск появления ревматоидных узелков (отношение шансов 7,3; 95 % ДИ 2,3–23,6; $p = 0,001$) [34]. Отмечена также ассоциация курения с развитием ревматоидного васкулита [35]. В британском многоцентровом исследовании случай – контроль употребление табака было фактором риска развития у пациентов с РА интерстициального поражения легких, даже у АЦЦП-негативных пациентов [36]. При анализе данных большой когорты пациентов с РА ($n = 2556$) у 238 (9,3 %) человек верифицировано интерстициальное поражение легких и обнаружено, что вероятность его развития ассоциирована с наличием однонуклеотидного полиморфизма rs35705950 гена *MUC5B*, но была выше у лиц с курением в анамнезе (ОР 4,18; 95 % ДИ 2,53–6,93), чем у некурящих (ОР 2,41; 95 % ДИ 1,16–5,04) [37].

Метаанализ шести когорт показал более быстрое рентгенологическое прогрессирование повреждения суставов у курильщиков с РА ($p = 0,01$) [38].

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Многочисленные исследования показали, что курение ассоциировано с увеличением риска недостижения адекватного ответа на лечение и отсутствием ремиссии РА. В частности, у курящих пациентов снижен ответ

на терапию РА базисными противовоспалительными препаратами (метотрексатом, комбинацией метотрексата и сульфасалазина) [39], анти-ФНО- α [40]. Так, М.К. Söderlin и соавт. при проспективном наблюдении у курящих пациентов, получавших терапию ингибиторами ФНО- α , выявили через 3 мес. более высокие уровни боли по визуальной аналоговой шкале, С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов [40]. А. Levitsky и соавт. обнаружили, что у нынешних курильщиков вероятность отсутствия ремиссии согласно критериям EULAR в 2,6 (95 % ДИ 1,1–6,3) раза выше, чем у тех, кто в настоящее время не курит [41].

Среди предполагаемых механизмов выделяют присутствие у курильщиков высоких титров ревматоидного фактора [42], АЦЦП [43] и повышенных показателей основного метаболизма [44]. Курение также может увеличивать выработку человеческих антихимерных антител против инфликсимаба [45].

ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ

Х. Liu и соавт. на основании длительного проспективного наблюдения за 230 732 женщинами, в том числе 1528 — с РА (из них 63,4 % — с серопозитивным РА), показали, что длительный отказ от курения может отсрочить или даже предотвратить развитие серопозитивного РА. С увеличением продолжительности отказа от курения наблюдали тенденцию к дальнейшему снижению риска развития РА ($p = 0,009$), включая серопозитивный вариант ($p = 0,002$). По сравнению с показателем у тех, кто отказался от курения менее 5 лет назад, у лиц, отказавшихся от курения 30 лет назад и более, риск РА составил 0,63 (95 % ДИ 0,44–0,90). Однако умеренно повышенный риск развития РА (ОР 1,25, 95 % ДИ 1,02–1,53), в том числе серопозитивного (ОР 1,30, 95 % ДИ 1,01–1,68), все еще выявляли через 30 лет после отказа от курения, что не отмечено у некурящих [46].

Вместе с тем отказ от курения пациента с уже развитым РА, возможно, не оказывает выраженного положительного влияния на течение заболевания. Так, в когорте CORRONA (Consortium of Rheumatology Researchers of North America registry) не выявлено существенных изменений в показателях активности РА между бросившими и продолжающими курить [47]. По данным исследования V. Vesperini и соавт., отказ от курения в течение первых 12 мес. наблюдения не повлиял на значимые клинические исходы РА [30]. А в исследовании BARFOT при более длительном наблюдении (до 8 лет) прекращение курения даже негативно повлияло на результаты лечения по критериям EULAR (отношение шансов 0,44; 95 % ДИ 0,22–0,86; $p = 0,02$) и было ассоциировано с худшим прогнозом заболевания [48]. Тем не менее всем курильщикам с РА необходим отказ от курения в связи с высоким кардиоваскулярным риском при этом заболевании. Систематический обзор и метаанализ 2015 г. показали, что у пациентов

с РА заболеваемость сердечно-сосудистыми патологиями повышалась при артериальной гипертензии (ОР 2,24; 95 % ДИ 1,42–3,06), сахарном диабете 2-го типа (ОР 1,94; 95 % ДИ 1,58–2,30), курении (ОР 1,50; 95 % ДИ 1,15–1,84), гиперхолестеринемии (ОР 1,73; 95 % ДИ 1,03–2,44) и ожирении (ОР 1,16; 95 % ДИ 1,03–1,29) [49]. D. Zhu и соавт. показали снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при отказе от курения в течение 5 лет и более [50].

ПРОГРАММЫ ПО ОТКАЗУ ОТ КУРЕНИЯ

Одну из первых программ по отказу от курения при РА разработали А. Naranjo и соавт. [51]. Частота отказа от курения составила 11,8, 14,4 и 15,7 % через 3, 6 и 12 мес. соответственно, что было существенно выше предыдущего показателя (ОР 3,8; ДИ 95 % 1,8–8,1). 19 % пациентов сократили потребление сигарет на 50 % за 12 мес. Линейный регрессионный анализ показал, что окончательное прекращение курения через 12 мес. было ассоциировано с меньшей зависимостью ($p = 0,03$) и предыдущими попытками бросить курить ($p = 0,04$).

В 2016 г. P. Aimer и соавт. представили рандомизированное пилотное исследование эффективности еще одной программы отказа от курения для пациентов с РА. В течение 6 мес. общий показатель отказа от курения составил 24 %. Не выявлено существенной разницы по частоте прекращения курения между группой, получившей стандартную помощь в отказе от курения в сочетании с никотинзаместительной терапией, и группой вмешательства, получившей дополнительную консультацию по прекращению курения в течение 3 мес.: 21 против 26 % ($p = 0,70$). Исследователи сделали вывод, что с учетом отсутствия дополнительных преимуществ от индивидуального вмешательства краткие консультации и никотинзаместительная терапия в настоящее время являются наилучшей практикой для поддержки людей с РА, желающих бросить курить [52].

М.А. Lopez-Olivo и соавт. провели метаанализ исследований эффективности различных вмешательств по отказу от курения среди пациентов с РА. В ходе четырех вмешательств медицинские работники были обучены определять статус курильщика и давать рекомендации по прекращению курения. Совокупный показатель обращений в службы помощи при отказе от курения увеличился с 5 до 70 %. Суммарный показатель прекращения курения при всех вмешательствах составил 22 (95 % ДИ 8–41) % (от 4 до 104 нед., 9 исследований) [53].

Вероятность прекращения курения была выше на 60 % (ОР 1,60; ДИ 1,02–2,50) у пациентов с РА, впервые обратившихся за ревматологической помощью, и на 66 % (ОР 1,66; ДИ 1,03–2,69) — у сельских жителей. У серопозитивных пациентов вероятность бросить курить была на 43 % ниже (ОР 0,57; ДИ 0,35–0,91) [54].

М.Е. Gath и соавт. на основании анализа данных опроса курильщиков выявили четыре стимула к прекращению

курения: желание улучшить состояние здоровья (в целом и в рамках РА в частности) и социальные взаимоотношения, а также снизить затраты. Отказу от курения способствовали возможность преодоления стресса без курения, целеустремленность, психическая подготовленность, сила воли и интервенционное вмешательство [55], а также наличие у пациента явных негативных последствий курения [56].

Основными барьерами, препятствующими отказу от курения, названы восприятие курения как «опоры» при ревматических заболеваниях, особенно в присутствии боли и общей слабости, редкое получение консультаций по прекращению курения в ревматологии и ограниченная осведомленность о том, что курение может усугубить ревматические заболевания или снизить эффективность некоторых противоревматических препаратов [56], а также недостаток времени и мотивации [4].

М. Laugesen и соавт. сравнили курильщиков с РА и остеоартритом с контрольной группой в отношении частоты прекращения курения после прохождения интенсивной программы по отказу от курения Gold Standard Programme. Шансы на успешный отказ от курения у пациентов с РА и остеоартритом были аналогичны показателям контрольной группы. Внешним и самым сильным положительным фактором успешного отказа от курения было соблюдение требований, определяемое как посещение 75 % собраний и более. В меньшей степени положительным предиктором было посещение индивидуальной консультации. Вместе с тем меньше вероятность отказа от курения была у заядлых курильщиков, курильщиков из неблагополучных семей и женщин, живущих с курильщиком, а также в том случае, если программа Gold Standard Programme была рекомендована медицинскими работниками [57]. Сложность организации помощи по вопросам курения пациентам с РА иллюстрирует тот факт, что большинство курильщиков, выявленных в ходе скрининга в условиях ревматологической практики, отказались от предложенной поддержки и помощи в прекращении курения [58].

УЧАСТИЕ РЕВМАТОЛОГОВ В ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ ПО ВОПРОСАМ ОТКАЗА ОТ КУРЕНИЯ ПАЦИЕНТАМ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Согласно опросу в 44 центрах, участвующих в международном исследовании QUEST-RA, 64,5 % ревматологов советуют отказаться от курения, и 80 % курильщиков с ревматическими заболеваниями, включая РА, получают такую рекомендацию. При этом менее чем у 25 % центров были конкретный согласованный протокол либо письменные рекомендации по прекращению курения. Курящие врачи были менее эффективны в консультировании курильщиков. Краткая консультация врача по отказу

от курения в сравнении с обычным приемом увеличивала долю отказавшихся от курения на 66 %, а при интенсивном вмешательстве эффект составил 84 % [51].

D. Karacabeyli и соавт. опросили 59 специалистов в сфере ревматологии (15 медицинских сестер и 44 врача). Более 85 % респондентов правильно выявили связь между ожирением или курением и тяжелым или активным РА, а также слабым ответом на лечение. Все участники кроме одного согласились с тем, что обсуждение этих вопросов с пациентами является частью их ответственности, но 78 % не чувствовали уверенности в своей способности помочь пациентам бросить курить или добиться клинически значимой потери веса. Большинство из них обычно не помогали пациентам получить доступ к специализированной помощи (только 42 % делали это в случае ожирения и 36 % — в случае курения) и не предлагали соответствующие учебные материалы (15 % — в случае ожирения, 20 % — в случае курения). Основными барьерами были конкурирующие требования и нехватка времени, обучения, доступа к экспертным знаниям и информации о программах [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курение, в том числе пассивное, является доказанным фактором риска развития РА и ассоциировано с позитивными по АЦЦП и ревматоидному фактору вариантами заболевания. Риск дебюта РА возрастает в зависимости от интенсивности и продолжительности курения, а отказ от курения приводит к снижению риска РА, однако он сохраняется даже через 20 лет после прекращения курения. У курильщиков РА протекает тяжелее, с более высокой активностью, быстрым прогрессированием заболевания и неудовлетворительным ответом на лечение. Хотя к настоящему времени не доказано, что отказ от курения может существенно повлиять на исходы РА, курильщикам с РА следует рекомендовать прекратить курение как минимум в связи с высоким кардиоваскулярным риском, сопровождающим РА. Несмотря на это, из-за нехватки времени и отсутствия подготовки ревматологов курящие пациенты с РА редко получают консультации по прекращению курения. Это определяет важность дальнейшего изучения проблемы для выявления барьеров в отказе от курения и факторов, способствующих прекращению употребления табака, а также разработки специфичных для пациентов с РА программ по отказу от курения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку

статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.В. Хохлова — сбор литературы, написание текста, обзор литературы; О.М. Лесняк, О.В. Инамова, М.С. Петрова — концепция статьи, написание текста, обзор литературы.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии, 2021 г.: решение проблемы новых и появляющихся изделий [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/9789240032095>. Дата обращения: 11.02.2023
2. Андреева Е.А., Похазникова М.А., Кузнецова О.Ю. Распространенность курения среди жителей двух городов Северо-Западного региона России по данным международного исследования «РЕСПЕКТ» // Профилактическая медицина 2020, Т. 23, № 1. С. 92–99. EDN: NXIUYY doi: 10.17116/profmed20202301192
3. McInnes I.B., Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis // *Lancet*. 2017. Vol. 389, N 10086. P. 2328–2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
4. Gwinnutt J.M., Verstappen S.M., Humphreys J.H. The impact of lifestyle behaviours, physical activity and smoking on morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020. Vol. 34, N 2. P. 101562. doi: 10.1016/j.berh.2020.101562
5. 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. Vol. 16, N 2. P. R61. doi: 10.1186/ar4498
6. Hedström A.K., Stawiarz L., Klareskog L., et al. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study // *Eur J Epidemiol*. 2018. Vol. 33, N 4. P. 415–423. doi: 10.1007/s10654-018-0360-5
7. Zhao S.S., Holmes M.V., Zheng J., et al. The impact of education inequality on rheumatoid arthritis risk is mediated by smoking and body mass index: Mendelian randomization study // *Rheumatology (Oxford)*. 2022. Vol. 61, N 5. P. 2167–2175. doi: 10.1093/rheumatology/keab654
8. Seror R., Henry J., Gusto G., et al. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2019. Vol. 58, N 7. P. 1154–1162. doi: 10.1093/rheumatology/key219
9. Kim S.K., Choe J.Y. Passive smoking is responsible for disease activity in female patients with rheumatoid arthritis // *Arch Rheumatol*. 2017. Vol. 33, N 2. P. 143–149. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6468
10. Hedström A.K., Klareskog L., Alfredsson L. Exposure to passive smoking and rheumatoid arthritis risk: results from the Swedish EIRA study // *Ann Rheum Dis*. 2018. Vol. 77, N 7. P. 970–972. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-212973
11. Glossop J.R., Dawes P.T., Matthey D.L. Association between cigarette smoking and release of tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors by peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2006. Vol. 45, N 10. P. 1223–1229. doi: 10.1093/rheumatology/ke1094
12. Reyes-Pérez I.V., Sánchez-Hernández P.E., Muñoz-Valle J.F., et al. Cytokines (IL-15, IL-21, and IFN- γ) in rheumatoid arthritis: association with positivity to autoantibodies (RF, anti-CCP, anti-MCV, and anti-PADI4) and clinical activity // *Clin Rheumatol*. 2019. Vol. 38, N 11. P. 3061–3071. doi: 10.1007/s10067-019-04681-4
13. Ishikawa Y., Ikari K., Hashimoto M., et al. Shared epitope defines distinct associations of cigarette smoking with levels of anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor // *Ann Rheum Dis*. 2019. Vol. 78, N 11. P. 1480–1487. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215463
14. 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 // *Arthritis Rheum*. 2006. Vol. 54, N 1. P. 38–46. doi: 10.1002/art.21575
15. van Wesemael T.J., 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. Vol. 18, N 1. P. 285. doi: 10.1186/s13075-016-1177-9
16. Bracke K., Cataldo D., Maes T., et al. Matrix metalloproteinase-12 and cathepsin D expression in pulmonary macrophages and dendritic cells of cigarette smoke-exposed mice // *Int Arch Allergy Immunol*. 2005. Vol. 138, N 2. P. 169–179. doi: 10.1159/000088439
17. Liu Y., Aryee M.J., Padyukov L., et al. P. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis // *Nat Biotechnol*. 2013. Vol. 31, N 2. P. 142–147. doi: 10.1038/nbt.2487
18. Raitio A., Tuomas H., Kokkonen N., et al. Levels of matrix metalloproteinase-2, -9 and -8 in the skin, serum and saliva of smokers and non-smokers // *Arch Dermatol Res*. 2005. Vol. 297, N 6. P. 242–248. doi: 10.1007/s00403-005-0597-1
19. Xue M., McKelvey K., Shen K., et al. Endogenous MMP-9 and not MMP-2 promotes rheumatoid synovial fibroblast survival, inflammation and cartilage degradation // *Rheumatology (Oxford)*. 2014. Vol. 53, N 12. P. 2270–2279. doi: 10.1093/rheumatology/keu254
20. Zhuo J., Xia Q., Sharma N., et al. The role of shared epitope in rheumatoid arthritis prognosis in relation to anti-citrullinated protein antibody positivity // *Rheumatol Ther*. 2022. Vol. 9, N 2. P. 637–647. doi: 10.1007/s40744-022-00427-y
21. Hedström A.K., Rönnelid J., Klareskog L., et al. 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. Vol. 71, N 9. P. 1504–1511. doi: 10.1002/art.40852
22. Karami J., Aslani S., Jamshidi A., et al. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review // *Gene*. 2019. Vol. 702. P. 8–16. doi: 10.1016/j.gene.2019.03.033

23. Westra H.J., Martínez-Bonet M., Onengut-Gumuscu S., et al. Fine-mapping and functional studies highlight potential causal variants for rheumatoid arthritis and type 1 diabetes // *Nat Genet.* 2018. Vol. 50, N 110. P. 1366–1374. doi: 10.1038/s41588-018-0216-7
24. Mahdi H., Fisher B.A., Källberg H., et al. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis // *Nat Genet.* 2009. Vol. 41, N 12. P. 1319–1324. doi: 10.1038/ng.480
25. Lundberg K., Bengtsson C., Kharlamova N., et al. Genetic and environmental determinants for disease risk in subsets of rheumatoid arthritis defined by the anticitrullinated protein/peptide antibody fine specificity profile // *Ann Rheum Dis.* 2013. Vol. 72, N 5. P. 652–658. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201484
26. Kochi Y., Thabet M.M., Suzuki A., et al. PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* 2011. Vol. 70, N 3. P. 512–515. doi: 10.1136/ard.2010.130526
27. Massarenti L., Enevold C., Damgaard D., et al. PADI4 polymorphisms confer risk of anti-CCP-positive rheumatoid arthritis in synergy with HLA-DRB1*04 and smoking // *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 707690. doi: 10.3389/fimmu.2021.707690
28. Demoruelle M.K., Weisman M.H., Simonian P.L., et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64, N 6. P. 1756–1761. doi: 10.1002/art.34344
29. Klareskog L., Gregersen P.K., Huizinga T.W. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives // *Ann Rheum Dis.* 2010. Vol. 69, N 12. P. 2062–2066. doi: 10.1136/ard.2010.142109
30. Vesperini V., Lukas C., Fautrel B., et al. Association of tobacco exposure and reduction of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from a French multicenter cohort // *Arthritis Care Res.* 2013. Vol. 65, N 12. P. 1899–1906. doi: 10.1002/acr.22057
31. Roelsgaard I.K., Ik Dahl E., Rollefstad S., et al. Smoking cessation is associated with lower disease activity and predicts cardiovascular risk reduction in rheumatoid arthritis patients // *Rheumatology (Oxford).* 2020. Vol. 59, N 8. P. 1997–2004. doi: 10.1093/rheumatology/kez557
32. Andersson M.L.E., Forslind K., Hafström I., et al. Patients with early rheumatoid arthritis in the 2000s have equal disability and pain despite less disease activity compared with the 1990s: Data from the BARFOT study over 8 years // *J Rheumatol.* 2017. Vol. 44, N 6. P. 723–731. doi: 10.3899/jrheum.161235
33. Naranjo A., Toloza S., Guimaraes da Silveira I., et al. Smokers and non smokers with rheumatoid arthritis have similar clinical status: data from the multinational QUEST-RA database // *Clin Exp Rheumatol.* 2010. Vol. 28, N 6. P. 820–827.
34. Nyhäll-Wählin B.M., Petersson I.F., Nilsson J.A., et al. High disease activity disability burden and smoking predict severe extra-articular manifestations in early rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* 2009. Vol. 48, N 4. P. 416–420. doi: 10.1093/rheumatology/kep004
35. Turesson C., Schaid D.J., Weyand C.M., et al. Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54, N 9. P. 2776–2783. doi: 10.1002/art.22057
36. Kelly C.A., Saravanan V., Nisar M., et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – a large multicentre UK study // *Rheumatology (Oxford).* 2014. Vol. 53, N 9. P. 1676–1682. doi: 10.1093/rheumatology/keu165
37. Wheeler A.M., Baker J.F., Poole J.A., et al. Genetic, social, and environmental risk factors in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Semin Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 57. P. 152098. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152098
38. de Rooy D.P., van Nies J.A., Kapetanovic M.C., et al. Smoking as a risk factor for the radiological severity of rheumatoid arthritis: a study on six cohorts // *Ann Rheum Dis.* 2014. Vol. 73, N 7. P. 1384–1387. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203940
39. Nayebirad S., Javinani A., Javadi M., et al. The effect of smoking on response to methotrexate in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis // *Mod Rheumatol.* 2023. Vol. 34, N 1. P. 68–78. doi: 10.1093/mr/road013
40. Söderlin M.K., Petersson I.F., Geborek P. The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug // *Scand J Rheumatol.* 2012. Vol. 41, N 1. P. 1–9. doi: 10.3109/03009742.2011.599073
41. Levitsky A., Brismar K., Hafström I., et al. Obesity is a strong predictor of worse clinical outcomes and treatment responses in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial // *RMD open.* 2017. Vol. 3, N 2. P. e000458. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000458
42. Potter C., Hyrich K.L., Tracey A., et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* 2009. Vol. 68, N 1. P. 69–74. doi: 10.1136/ard.2007.084715
43. Braun-Moscovici Y., Markovits D., Zinder O., et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.* 2006. Vol. 33, N 3. P. 497–500.
44. Metsios G.S., Stavropoulos-Kalinoglou A., Nevill A.M., et al. Cigarette smoking significantly increases basal metabolic rate in patients with rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* 2008. Vol. 67, N 1. P. 70–73. doi: 10.1136/ard.2006.068403
45. Wolbink G.J., Vis M., Lems W., et al. Development of antiinfluximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 54, N 3. P. 711–715. doi: 10.1002/art.21671
46. Liu X., Tedeschi S.K., Barbhuiya M., et al. Impact and timing of smoking cessation on reducing risk of rheumatoid arthritis among women in the nurses' health studies // *Arthritis Care Res.* 2019. Vol. 71, N 7. P. 914–924. doi: 10.1002/acr.23837
47. Fisher M.C., Hochberg M.C., El-Taha M., et al. Smoking, smoking cessation, and disease activity in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.* 2012. Vol. 39, N 5. P. 904–909. doi: 10.3899/jrheum.110852
48. Andersson M.L., Bergman S., Söderlin M.K. The effect of stopping smoking on disease activity in rheumatoid arthritis (RA). Data from BARFOT, a multicenter study of early RA // *Open Rheumatol J.* 2012. Vol. 6. P. 303–309. doi: 10.2174/1874312901206010303
49. Baghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M., et al. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // *PLoS one.* 2015. Vol. 10, N 2. P. e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952
50. Zhu D., Zhao G., Wang X. Association of smoking and smoking cessation with overall and cause-specific mortality // *Am J Prev Med.* 2021. Vol. 60, N 4. P. 504–512. doi: 10.1016/j.amepre.2020.11.003

51. Naranjo A., Bilbao A., Erasquin C., et al. Results of a specific smoking cessation program for patients with arthritis in a rheumatology clinic // *Rheumatol Int.* 2014. Vol. 34, N 1. P. 93–99. doi: 10.1007/s00296-013-2851-8
52. Aimer P., Treharne G.J., Stebbings S., et al. Efficacy of a rheumatoid arthritis-specific smoking cessation program: a randomized controlled pilot trial // *Arthritis Care Res.* 2017. Vol. 69, N 1. P. 28–37. doi: 10.1002/acr.22960
53. Lopez-Olivo M.A., Sharma G., Singh G., et al. A systematic review with meta-analysis of the effects of smoking cessation strategies in patients with rheumatoid arthritis // *PLoS one.* 2022. Vol. 17, N 12. P. e0279065. doi: 10.1371/journal.pone.0279065
54. Schletzbaum M., Wang X., Greenlee R., et al. Predictors of smoking cessation in patients with rheumatoid arthritis in two cohorts: most predictive health care factors // *Arthritis Care Res.* 2021. Vol. 73, N 5. P. 633–639. doi: 10.1002/acr.24154
55. Gath M.E., Stamp L.K., Aimer P., et al. Reconceptualizing motivation for smoking cessation among people with rheumatoid arthritis as incentives and facilitators // *Musculoskeletal Care.* 2018. Vol. 16, N 1. P. 139–146. doi: 10.1002/msc.1227
56. Wattiaux A., Bettendorf B., Block L., et al. Patient perspectives on smoking cessation and interventions in rheumatology clinics // *Arthritis Care Res.* 2020. Vol. 72, N 3. P. 369–377. doi: 10.1002/acr.23858
57. Laugesen M., Rasmussen M., Christensen R., et al. Smoking cessation rates among patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis following the 'Gold Standard Programme' (GSP): A prospective analysis from the Danish smoking cessation database // *Int J Environ Res Public Health.* 2022. Vol. 19, N 10. P. 5815. doi: 10.3390/ijerph19105815
58. Chow E., Williams M., Giri B., et al. Strategies to reduce the impact of smoking on rheumatoid arthritis outcomes: Clinical experience of a brief outpatient clinic screening questionnaire. Comment on "The impact of smoking on rheumatoid arthritis outcomes." By Vittecoq et al. *Joint Bone Spine* 2018;85:135–138 // *Joint Bone Spine.* 2019. Vol. 86, N 2. P. 275. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.09.012
59. Karacabeyli D., Shojania K., Dehghan N., et al. Rheumatology health care providers' views and practices on obesity and smoking cessation management in rheumatoid arthritis // *Clin Rheumatol.* 2021. Vol. 40, N 7. P. 2681–2688. doi: 10.1007/s10067-021-05607-9

REFERENCES

1. Who.int [Internet]. WHO report on the global tobacco epidemic, 2021: addressing new and emerging products [updated 2021 Jul 16; cited 2023 Feb 11]. Available from: <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/9789240032095>
2. Andreeva EA, Pokhaznikova MA, Kuznetsova OYu. The prevalence of smoking among residents of two cities in the North-West region of Russia according to the RESPECT international study. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2020;23(1):92–99. EDN: NXIUYY doi: 10.17116/profmed20202301192
3. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017;389(10086):2328–2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
4. Gwinnett JM, Verstappen SM, Humphreys JH. The impact of lifestyle behaviours, physical activity and smoking on morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(2):101562. doi: 10.1016/j.berh.2020.101562
5. 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
6. Hedström AK, Stawiarz L, Klareskog L, et al. 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
7. Zhao SS, Holmes MV, Zheng J, et al. The impact of education inequality on rheumatoid arthritis risk is mediated by smoking and body mass index: Mendelian randomization study. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(5):2167–2175. doi: 10.1093/rheumatology/keab654
8. Seror R, Henry J, Gusto G, Aubin, et al. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(7):1154–1162. doi: 10.1093/rheumatology/key219
9. Kim SK, Choe JY. Passive smoking is responsible for disease activity in female patients with rheumatoid arthritis. *Arch Rheumatol.* 2017;33(2):143–149. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6468
10. Hedström AK, Klareskog L, Alfredsson L. Exposure to passive smoking and rheumatoid arthritis risk: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7):970–972. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-212973
11. Glossop JR, Dawes PT, Matthey DL. Association between cigarette smoking and release of tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors by peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(10):1223–1229. doi: 10.1093/rheumatology/ke1094
12. Reyes-Pérez IV, Sánchez-Hernández PE, Muñoz-Valle JF, et al. Cytokines (IL-15, IL-21, and IFN- γ) in rheumatoid arthritis: association with positivity to autoantibodies (RF, anti-CCP, anti-MCV, and anti-PADI4) and clinical activity. *Clin Rheumatol.* 2019;38(11):3061–3071. doi: 10.1007/s10067-019-04681-4
13. Ishikawa Y, Ikari K, Hashimoto M, 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
14. 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. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38–46. doi: 10.1002/art.21575
15. 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;18(1):285. doi: 10.1186/s13075-016-1177-9
16. Bracke K, Cataldo D, Maes T, et al. Matrix metalloproteinase-12 and cathepsin D expression in pulmonary macrophages and dendritic cells of cigarette smoke-exposed mice. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;138(2):169–179. doi: 10.1159/000088439
17. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, Fallin MD, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol.* 2013;31(2):142–147. doi: 10.1038/nbt.2487
18. Raitio A, Tuomas H, Kokkonen N, et al. Levels of matrix metalloproteinase-2, -9 and -8 in the skin, serum and saliva of

- smokers and non-smokers. *Arch Dermatol Res*. 2005;297(6):242–248. doi: 10.1007/s00403-005-0597-1
19. Xue M, McKelvey K, Shen K, et al. Endogenous MMP-9 and not MMP-2 promotes rheumatoid synovial fibroblast survival, inflammation and cartilage degradation. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2270–2279. doi: 10.1093/rheumatology/keu254
20. Zhuo J, Xia Q, Sharma N, et al. The role of shared epitope in rheumatoid arthritis prognosis in relation to anti-citrullinated protein antibody positivity. *Rheumatol Ther*. 2022;9(2):637–647. doi: 10.1007/s40744-022-00427-y
21. Hedström AK, Rönnelid J, Klareskog L, et al. 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
22. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, et al. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene*. 2019;702:8–16. doi: 10.1016/j.gene.2019.03.033
23. Westra HJ, Martínez-Bonet M, Onengut-Gumuscu S, et al. Fine-mapping and functional studies highlight potential causal variants for rheumatoid arthritis and type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2018;50(10):1366–1374. doi: 10.1038/s41588-018-0216-7
24. Mahdi H, Fisher BA, Källberg H, et al. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2009;41(12):1319–1324. doi: 10.1038/ng.480
25. Lundberg K, Bengtsson C, Kharlamova N, et al. Genetic and environmental determinants for disease risk in subsets of rheumatoid arthritis defined by the anticitrullinated protein/peptide antibody fine specificity profile. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):652–658. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201484
26. Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, et al. PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):512–515. doi: 10.1136/ard.2010.130526
27. Massarenti L, Enevold C, Damgaard D, et al. PADI4 polymorphisms confer risk of anti-CCP-positive rheumatoid arthritis in synergy with HLA-DRB1*04 and smoking. *Front Immunol*. 2021;12:707690. doi: 10.3389/fimmu.2021.707690
28. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1756–1761. doi: 10.1002/art.34344
29. Klareskog L, Gregersen PK, Huizinga TW. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2062–2066. doi: 10.1136/ard.2010.142109
30. Vesperini V, Lukas C, Fautrel B, et al. Association of tobacco exposure and reduction of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from a French multicenter cohort. *Arthritis Care Res*. 2013;65(12):1899–1906. doi: 10.1002/acr.22057
31. Roelsgaard IK, Ik Dahl E, Rollefstad S, et al. Smoking cessation is associated with lower disease activity and predicts cardiovascular risk reduction in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1997–2004. doi: 10.1093/rheumatology/kez557
32. Andersson MLE, Forslind K, Hafström I, et al. Patients with early rheumatoid arthritis in the 2000s have equal disability and pain despite less disease activity compared with the 1990s: Data from the BARFOT study over 8 years. *J Rheumatol*. 2017;44(6):723–731. doi: 10.3899/jrheum.161235
33. Naranjo A, Toloza S, Guimaraes da Silveira I, et al. Smokers and non smokers with rheumatoid arthritis have similar clinical status: data from the multinational QUEST-RA database. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(6):820–827.
34. Nyhäll-Wählin BM, Petersson IF, Nilsson JA, et al. High disease activity disability burden and smoking predict severe extra-articular manifestations in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):416–420. doi: 10.1093/rheumatology/kep004
35. Tureson C, Schaid DJ, Weyand CM, et al. Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2776–2783. doi: 10.1002/art.22057
36. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1676–1682. doi: 10.1093/rheumatology/keu165
37. Wheeler AM, Baker JF, Poole JA, et al. Genetic, social, and environmental risk factors in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;57:152098. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152098
38. de Rooy DP, van Nies JA, Kapetanovic MC, et al. Smoking as a risk factor for the radiological severity of rheumatoid arthritis: a study on six cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1384–1387. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203940
39. Nayeberad S, Javinani A, Javadi M, et al. The effect of smoking on response to methotrexate in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2023;34(1):68–78. doi: 10.1093/mr/road013
40. Söderlin MK, Petersson IF, Geborek P. The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(1):1–9. doi: 10.3109/03009742.2011.599073
41. Levitsky A, Brismar K, Hafström I, et al. Obesity is a strong predictor of worse clinical outcomes and treatment responses in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *RMD open*. 2017;3(2):e000458. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000458
42. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):69–74. doi: 10.1136/ard.2007.084715
43. Braun-Moscovici Y, Markovits D, Zinder O, et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(3):497–500.
44. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Nevill AM, et al. Cigarette smoking significantly increases basal metabolic rate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):70–73. doi: 10.1136/ard.2006.068403
45. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of antiinfleximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):711–715. doi: 10.1002/art.21671
46. Liu X, Tedeschi SK, Barbhuiya M, et al. Impact and timing of smoking cessation on reducing risk of rheumatoid arthritis among women in the nurses' health studies. *Arthritis Care Res*. 2019;71(7):914–924. doi: 10.1002/acr.23837
47. Fisher MC, Hochberg MC, El-Taha M, et al. Smoking, smoking cessation, and disease activity in a large cohort of

- patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2012;39(5):904–909. doi: 10.3899/jrheum.110852
48. Andersson ML, Bergman S, Söderlin MK. The effect of stopping smoking on disease activity in rheumatoid arthritis (RA). Data from BARFOT, a multicenter study of early RA. *Open Rheumatol J.* 2012;6:303–309. doi: 10.2174/1874312901206010303
49. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, et al. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one.* 2015;10(2):e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952
50. Zhu D, Zhao G, Wang X. Association of smoking and smoking cessation with overall and cause-specific mortality. *Am J Prev Med.* 2021;60(4):504–512. doi: 10.1016/j.amepre.2020.11.003
51. Naranjo A, Bilbao A, Erausquin C, et al. Results of a specific smoking cessation program for patients with arthritis in a rheumatology clinic. *Rheumatol Int.* 2014;34(1):93–99. doi: 10.1007/s00296-013-2851-8
52. Aimer P, Treharne GJ, Stebbings S, et al. Efficacy of a rheumatoid arthritis-specific smoking cessation program: a randomized controlled pilot trial. *Arthritis Care Res.* 2017;69(1):28–37. doi: 10.1002/acr.22960
53. Lopez-Olivo MA, Sharma G, Singh G, et al. A systematic review with meta-analysis of the effects of smoking cessation strategies in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS one.* 2022;17(12):e0279065. doi: 10.1371/journal.pone.0279065
54. Schletzbaum M, Wang X, Greenlee R, et al. Predictors of smoking cessation in patients with rheumatoid arthritis in two cohorts: most predictive health care factors. *Arthritis Care Res.* 2021;73(5):633–639. doi: 10.1002/acr.24154
55. Gath ME, Stamp LK, Aimer P, et al. Reconceptualizing motivation for smoking cessation among people with rheumatoid arthritis as incentives and facilitators. *Musculoskeletal Care.* 2018;16(1):139–146. doi: 10.1002/msc.1227
56. Wattiaux A, Bettendorf B, Block L, et al. Patient perspectives on smoking cessation and interventions in rheumatology clinics. *Arthritis Care Res.* 2020;72(3):369–377. doi: 10.1002/acr.23858
57. Laugesen M, Rasmussen M, Christensen R, et al. Smoking cessation rates among patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis following the 'gold standard programme' (GSP): a prospective analysis from the Danish smoking cessation database. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(10):5815. doi: 10.3390/ijerph19105815
58. Chow E, Williams M, Giri B, et al. Strategies to reduce the impact of smoking on rheumatoid arthritis outcomes: Clinical experience of a brief outpatient clinic screening questionnaire. Comment on "The impact of smoking on rheumatoid arthritis outcomes." By Vittecoq et al. *Joint Bone Spine.* 2018;85:135–138. *Joint Bone Spine.* 2019;86(2):275. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.09.012
59. Karacabeyli D, Shojanian K, Dehghan N, et al. Rheumatology health care providers' views and practices on obesity and smoking cessation management in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2681–2688. doi: 10.1007/s10067-021-05607-9

ОБ АВТОРАХ

* **Юлия Владимировна Хохлова**, аспирант;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;
ORCID: 0000-0002-3902-4873;
eLibrary SPIN: 2926-1461;
e-mail: Julia-khokhlova@mail.ru

Ольга Михайловна Лесняк, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-0143-0614;
eLibrary SPIN: 6432-4188;
e-mail olga.m.lesnyak@yandex.ru

Оксана Владимировна Инамова, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9126-3639;
eLibrary SPIN: 8841-5496;
e-mail sekr@krb25.ru

Марианна Семеновна Петрова, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-5261-6614;
e-mail: podagra@bk.ru

AUTHORS INFO

* **Yuliya V. Khokhlova**, postgraduate student;
address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: 0000-0002-3902-4873;
eLibrary SPIN: 2926-1461;
e-mail: Julia-khokhlova@mail.ru

Olga M. Lesnyak, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-0143-0614;
eLibrary SPIN: 6432-4188;
e-mail olga.m.lesnyak@yandex.ru

Oksana V. Inamova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-9126-3639;
eLibrary SPIN: 8841-5496;
e-mail sekr@krb25.ru

Marianna S. Petrova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-5261-6614;
e-mail: podagra@bk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author