

Иммунофенотипы и модифицируемые факторы ревматоидного артрита, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом.

В.И. Один¹, А.Э. Дворовкин¹, О.В. Инамова², В.В. Тыренко¹, О.П. Гумилевская¹.

1 - ФГБВОУ ВПО «Военно – медицинская академия им. С.М. Кирова», МО РФ, г. Санкт – Петербург, ул. Лебедева, 6.

2 – СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», г. Санкт – Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30.

Эл.почта: odinvitali@mail.ru

Резюме. Ревматоидный артрит как аутоиммунное заболевание характеризуется наличием различных аутоантител с различной клинической и прогностической значимостью. Целью работы было определение особенностей групп больных с различным иммунофенотипом болезни, под которым понималось конкретная специфическая иммунологическая характеристика. Были обследованы больные только с ревматоидным артритом, а также ревматоидным артритом в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом, из которых были выделены подгруппы больных, имеющих только диагностически значимый уровень в крови РФ (РФ+), только диагностически значимый уровень в крови АЦЦП(АЦЦП+) и сочетание данного вида антител (АЦЦП+РФ+). При анализе особенностей данных выделенных групп больных использовали понятие «модифицируемые факторы» ревматоидного артрита, под которыми понимали наличие дисметаболических нарушений и инфекционного фактора (т.е. инфекции, предшествующей суставному дебюту). Группа больных только РА и иммунофенотипом «РФ+» имела механизмы болезни, тесно ассоциированные с механизмами старения, в том числе с кластером компонентов хронического инсулинорезистентного синдрома, что проявлялось дисметаболическими нарушениями (повышенным уровнем в крови глюкозы, креатинина и мочевой кислоты) и повышением общевоспалительных показателей, включая также тесную связь возраста и С – реактивного белка в сыворотке крови, в сравнении с другими иммунофенотипическими группами. Группа пациентов, имевших сочетание РА и АИТ и иммунофенотипом «АЦЦП + РФ+» продемонстрировала достоверную связь с наличием инфекционного фактора в анамнезе.

Таким образом, выделение иммунофенотипов ревматоидного артрита в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и модифицируемых факторов позволяет верифицировать патогенетические различия в механизмах болезни.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, иммунологический фенотип, иммунофенотип, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Immunophenotypes and modifiable factors of rheumatoid arthritis associated with autoimmune thyroiditis.

Odin V.I.¹, Dvorovkin A.E.¹, Inamova O.V.², Tyrenko V.V.¹, Gumilevskaya O.P.¹

- 1- FGBVOU VPO «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Lebedeva str., 6.
- 2- St. Petersburg State Clinical Hospital «Clinical Rheumatological Hospital No. 25», St. Petersburg, Bolshaya Podyacheska Street, 30.

E-mail: odinvitali@mail.ru

Summary. Rheumatoid arthritis as an autoimmune disease is characterized by the presence of various autoantibodies with different clinical and prognostic significance. The aim of the work was to identify the characteristics of groups of patients with different immunophenotypes of the disease, which was understood as a specific immunological characteristic. Patients with rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis in combination with autoimmune thyroiditis were examined, of whom subgroups of patients with only a diagnostically significant level in the blood of the RF (RF +), only a diagnostic level of blood in the ACCP (ACCP +) and a combination of this type of antibodies (ACCP + RF +). When analyzing the characteristics of these groups of patients, the term "modifiable factors" of rheumatoid arthritis was used, which meant the presence of dismetabolic disorders and an infectious factor (ie, an infection preceding the joint debut).

The group of RA patients and the immunophenotype «RF +» has disease mechanisms closely associated with the mechanisms of aging, including a cluster of components of the chronic insulin-resistant syndrome, which is manifested by dismetabolic disorders (elevated blood

glucose, creatinine and uric acid) and an increase in the overall inflammatory indexes, including also the close association of age and C-reactive protein in serum, compared with other immunophenotypic groups. A group of patients who had a combination of RA and AIT and immunophenotype «ACCP + RF+» demonstrated a reliable association with the presence of an infectious factor in the history.

Thus, the isolation of immunophenotypes of rheumatoid arthritis in combination with autoimmune thyroiditis and modified factors allows verifying pathogenetic differences in the mechanisms of the disease.

Keywords: rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis, immunological phenotype, immunophenotype, rheumatoid factor, antibodies to cyclic citrulline peptide.

Введение. Современная генерация молекулярных и клеточных биомаркеров (аутоантитела, острофазовые белки воспаления, цитокины, хемокины, маркеры активации сосудистого эндотелия, иммуноглобулины, компоненты системы комплемента, субпопуляции лимфоцитов и многие другие) является важным инструментом для ранней диагностики, оценки активности, скорости прогрессирования, клинико - лабораторных субтипов ревматологической патологии, прогнозирования эффективности терапии и риска развития нежелательных реакций на фоне лечения. Иммунологический профиль, включающий в себя определение специфических антител (ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) у больных ревматоидным артритом в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом, представляет существенный интерес в силу его малой изученности. Также в доступной литературе отсутствуют данные об анализе клинических особенностей ревматоидного артрита, стратифицированного по принципу иммунологического фенотипа, т.е. по строгому наличию в крови только РФ, только АЦЦП или АЦЦП и РФ, что, как представляется, требует специального изучения.

Цель работы. Изучить особенности иммунофенотипов и установить возможные модифицируемые факторы ревматоидного артрита в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 114 больных, из которых только ревматоидный артрит выявлен у 61 пациента (средний возраст - $62,83 \pm 1,6$ лет, 93% пациентов - женщины, длительность ревматоидного артрита - $9,69 \pm 1,18$ лет, активность

заболевания по шкале DAS28 - $5,72 \pm 0,15$ баллов), сочетание ревматоидного артрита и аутоиммунного тиреоидита выявлено у 53 пациентов (средний возраст - $63,92 \pm 1,6$ лет, 92% пациентов - женщины, длительность ревматоидного артрита - $10,0 \pm 1,11$ лет, активность заболевания по шкале DAS28 - $5,67 \pm 0,14$ баллов). РФ определялся при помощи латексного теста (компания «ОльвексДиагностикум», Российская Федерация), в котором агрегированный человеческий IgG прикреплен к латексным частицам, которые агглютинируют в присутствии ревматоидного фактора. РФ-положительным считался пациент с определением уровня РФ в крови более 16 МЕ/мл. АЦЦП определялись электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (компания «Roche», Швейцария) и методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов тест-систем реагентов второго поколения АЦЦП2/ССР2 (компания «InovaDiagnostics», США). АЦЦП-положительным считался пациент с определением уровня АЦЦП в крови более 20 Ед/мл. Метаболические показатели (уровень холестерина, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты в крови), а также острофазовые показатели (уровень лейкоцитов, величину СОЭ, уровень фибриногена в крови) определяли стандартными методами. Сывороточную концентрацию СРБ измеряли иммунонефелометрическим методом при помощи анализатора BN ProSpec (компания «Siemens», Германия) (референсный уровень ≤ 5 мг/л). При этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л).

Для определения особенностей иммунологического ответа на течение и прогноз ревматоидного артрита были разделены на 6 групп в зависимости от наличия четырех стратификационных признаков: 1) наличие заболевания «ревматоидный артрит», 2) наличие заболевания «аутоиммунный тиреоидит», 3) наличие диагностически значимого титра ревматоидного фактора в сыворотке крови, 4) наличие диагностически значимого титра антител к циклическому цитруллинированному пептиду в сыворотке крови.

Таким образом, были выделены 6 групп пациентов с различным иммунофенотипом: 1) «РА» и только повышенный титр АЦЦП (РА: АЦЦП +, $n=5$), 2) «РА» и только повышенный титр РФ (РА: РФ+, $n=18$), 3) «РА» и комбинированный повышенный титр как АЦЦП, так и РФ (РА: АЦЦП+ РФ+, $n=21$), 4) «РА» и «АИТ» и только повышенный титр АЦЦП (РА+АИТ: АЦЦП+, $n=4$), 5) «РА» и «АИТ» и только повышенный уровень РФ

(РА+АИТ: РФ+, n=11), 6) «РА» и «АИТ» и комбинированный повышенный уровень как АЦЦП, так и РФ (РА+АИТ: АЦЦП+ РФ+, n=25).

В качестве перспективных модифицируемых факторов ревматоидного артрита исследовали: метаболические параметры (уровень холестерина, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты) и наличие инфекционного фактора в анамнезе. Под инфекционным фактором понимали зарегистрированное в медицинской документации инфекционное заболевание в течение одного месяца, предшествующего первому появлению симптомов ревматоидного артрита. Под инфекционным заболеванием понимали либо перенесенную вирусную инфекцию (ОРВИ), либо бактериальную (ангина) инфекцию.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10 for Windows». Полученные количественные признаки представлены в виде $M \pm m$ (где M – среднее значение признака, m – стандартная ошибка среднего). Качественные признаки представлены как абсолютное количество и процент от общего числа. В работе использовались параметрические и непараметрические методы анализа. Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Влияние различных иммунологических маркеров на уровень метаболических показателей, которое представлено в таблицах 1 и 3, проводилось с учетом обнаруженных ранее закономерностей. Известно, что при аутоиммунном тиреоидите описаны случаи (Ochs N., Auer R., Bauer D.C. et al., 2008) повышения уровня как общего холестерина, так и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, LDL). Ряд авторов и, в частности, Raterman H.G., vanHalm V.P., Voskuyl A.E. et al. (2008) представляли данные, согласно которым РА часто встречается у пациентов с гипотиреозом, который, в свою очередь, имеет тесную взаимосвязь с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений, поскольку при данной патологии наблюдается повышение титра общего холестерина. Также, по данным Khimion L.V., Yashchenko O.B. и Naishtetik I.M. (2014), сходные данные о повышении уровня ХС и ЛПНП получены и при сочетании аутоиммунного тиреоидита и ревматоидного артрита. Почечная функция, которая закономерно нарушается при

ревматоидном артрите, также страдает и при аутоиммунном тиреоидите (об этом в своей работе говорили Basu G. и Mohapatra A., 2012).

Таблица 1. Иммунофенотипы РА и метаболические показатели исследуемых групп

Показатель	РА: АЦЦП+ (n=5)	РА: РФ+(n=18)	РА: АЦЦП+ РФ+ (n=21)	p
ХС, ммоль/л	5,14±0,24	5,31±0,21	5,52±0,23	
Глюкоза, ммоль/л	5,06±0,11 ^a	5,84±0,12 ^{ab}	5,04±0,12 ^b	a<0,05 b<0,05
Креатинин, мкмоль/л	70,80±1,76 ^a	76,0±0,97 ^{ab}	71,80±1,29 ^b	a<0,05 b<0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	247,20±17,41 ^a	301,61±13,88 ^{ab}	252,14±18,97 ^b	a<0,05 b<0,05

При анализе данных, представленных в таблице 1, отмечается, что группа пациентов только с РА и иммунофенотипом «РФ +» рекомендует себя как геронтологическая группа, в которой имеются дисметаболические нарушения, характерные для процесса старения, в том числе достоверно более высокие уровни в сыворотке крови глюкозы, креатинина и мочевой кислоты ($p < 0,05$).

В данной подгруппе был выполнен корреляционный анализ по Спирмену между возрастом и метаболическими показателями. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Корреляционные взаимосвязи между возрастом и метаболическими параметрами в группе больных только РА и иммунофенотипом «РФ +»

Показатель	Возраст (РА:РФ+, n=18)
ХС, ммоль/л	0,39
Глюкоза, ммоль/л	0,186
Креатинин, мкмоль/л	0,167
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,578*

* для указанных параметров $p < 0,05$

Корреляционный анализ подтвердил наличие достоверных связей между возрастом и величиной мочевой кислоты в данной группе пациентов. Таким образом, в данной группе подтверждена важная роль механизмов старения, так как ранее было показано, что мочевая кислота является маркером инсулинорезистентности – синдрома, тесно ассоциированного со старением (Zhu Y., Hu Y., Huang T. et al., 2014).

Наиболее высокий уровень холестерина, не достигающий статистической значимости, наблюдался в группе пациентов с сочетанием ревматоидного артрита и аутоиммунного тиреоидита, а также положительных по ревматоидному фактору в сыворотке крови (таблица 3). По нашим представлениям, это, предположительно, можно объяснить геронтологическим характером данного иммунофенотипа ревматоидного артрита, т.к. ревматоидный фактор связан со старением (повышается уровень его титра, а также частота обнаружения), а, в свою очередь, старение связывают, в том числе, с гиперлипидемией, гипергликемией и гиперурикемией (Dubowitz N., Xue W., Long Q. et al., 2014).

Таблица 3. Иммунофенотипы РА в сочетании с АИТ и метаболические показатели исследуемых групп

Показатель	РА+АИТ: АЦЦП+ (n=4)	РА+АИТ: РФ+(n=11)	РА+АИТ: АЦЦП+ РФ+ (n=25)	p
ХС, ммоль/л	5,12±0,25	5,63±0,21	5,43±0,21	
Глюкоза, ммоль/л	6,57±0,31 ^{ab}	5,19±0,25 ^a	5,13±0,17 ^b	a<0,05 b<0,05
Креатинин, мкмоль/л	70,75±5,93	73,54±2,91	73,64±3,17	
Мочевая кислота, мкмоль/л	357,25±23,19 ^{ab}	296,72±16,38 ^a	263,72±16,76 ^b	a<0,05 b<0,05

В группе пациентов, имевших сочетание ревматоидного артрита и аутоиммунного тиреоидита, а также положительных по выявлению только АЦЦП в сыворотке крови, отмечен достоверно наибольший уровень глюкозы и мочевой кислоты, которые являются признаками инсулинорезистентности. Ранее о связи инсулинорезистентности, гликемии и урикемии говорили в своих работах Gill A., Kukreja S., Malhotra N. et al. (2013), Zhu Y., Hu Y., Huang T. et al. (2014), а также Isganaitis E., Woo M., Ma H. et al. (2014).

Существенно, что в работе Daoussis D., Panoulas V., Toms T. et al. (2009) показано, что у серопозитивных по РФ пациентов выявлялся достоверно повышенный уровень мочевой кислоты, который при дальнейшем наблюдении приводил к закономерному снижению скорости клубочковой фильтрации и развитию хронической почечной недостаточности. Апо данным Panoulas V. F., Milionis H. J., Douglas K. M. J. et al. (2007), у пациентов с РА и наличием сердечно-сосудистых заболеваний выявлялся достоверно более высокий уровень мочевой кислоты, нежели у пациентов с РА без сердечно-сосудистой патологии. Данный факт (повышение уровня мочевой кислоты у пациентов, страдающих РА) был предложен авторами как один из стратификационных параметров для прогноза риска возникновения кардиоваскулярной патологии.

У пациентов, имевших сочетание ревматоидного артрита и аутоиммунного тиреоидита, также был выполнен корреляционный анализ между возрастом и исследуемыми метаболическими параметрами. В группе пациентов РА+АИТ и иммунофенотипом «РФ+» не найдено геронтологических закономерностей, выявленных в группе пациентов только с РА. Также был проведен корреляционный анализ между возрастом и метаболическими параметрами в группе РА+АИТ и иммунофенотипом «АЦЦП +», у которых также имелись биохимические признаки инсулинорезистентности. Достоверных корреляционных связей также получено не было ($p > 0,05$).

В таблицах 4 и 6 приведены данные, характеризующие влияние иммунологических показателей на общевоспалительные маркеры, и в частности – на уровень лейкоцитов, величину СОЭ, С-реактивного белка и фибриногена.

Таблица 4. Общевоспалительные показатели у больных только ревматоидным артритом с различными иммунофенотипами

Показатель	РА: АЦЦП+ (n=5)	РА: РФ+ (n=18)	РА: АЦЦП+ РФ+ (n=21)	p
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$.	6,3±0,73 ^{ac}	8,35±0,55 ^{ab}	7,1±0,29 ^b	a<0,05 b<0,05
СОЭ, мм/час	23±2,23 ^a	33,5±3,59 ^{ab}	24±2,95 ^b	a<0,05 b<0,05
С - реактивный белок, мг/л	14,62±2,95 ^a	26,28±3,07 ^a	21,31±4,1	a<0,05
Фибриноген, г/л	3,95±0,18 ^a	4,82±0,21 ^a	4,53±0,19	a<0,05

Из таблицы 4 следует, что больные РА с иммунофенотипом «РФ+» характеризуются повышением общевоспалительных показателей в сравнении с другими подгруппами. Эти факты укладываются в представление об этой подгруппе как геронтологической, характеризующейся кластером компонентов хронического воспалительного инсулинорезистентного синдрома (Shoelson, S. E.etal., 2006).

Выполнен корреляционный анализ между возрастом пациентов в группе только с РА и уровнями общевоспалительных показателей. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. Корреляционные взаимосвязи между возрастом и общевоспалительными параметрами в группе только РА с различными иммунофенотипами

Показатель	Возраст (РА: АЦЦП+, n=5)	Возраст (РА:РФ+, n=18)	Возраст (РА:АЦЦП+ РФ+, n=21)
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$.	0,7	-0,008	-0,377
СОЭ, мм/час	0,1	-0,025	-0,376
С - реактивный белок, мг/л	0,1	0,351*	-0,222
Фибриноген, г/л	0,1	-0,146	-0,262

* для указанных параметров $p < 0,05$

При корреляционном анализе выявлена тесная позитивная связь возраста и уровня С – реактивного белка в группе пациентов с РА и серопозитивных только по РФ. Ранее Rappacsiulli N. et al. (2001) писал о связи процесса старения и уровня СРБ, обусловленного возрастной инсулинорезистентностью.

Таблица 6. Общевоспалительные показатели у больных с сочетанием ревматоидного артрита и аутоиммунного тиреоидита с различными иммунофенотипами

Показатель	РА+АИТ: АЦЦП+ (n=4)	РА+АИТ: РФ+ (n=11)	РА+АИТ: АЦЦП+ РФ+ (n=25)	p
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$.	6,55±0,29	6,2±0,44	6,4±0,61	
СОЭ, мм/час	35,0±5,90	30,63±4,60	29,92±2,64	
С - реактивный белок, мг/л	10,44±6,26	17,2±4,85	13,5±3,48	
Фибриноген, г/л	4,5±0,61	4,75±0,81	4,0±0,84	

Общевоспалительные показатели у пациентов ревматоидным артритом в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом достоверно не различались (таблица №6).

Также в группе пациентов РА+АИТ, различных по серологическим показателям, выполнен корреляционный анализ между возрастом и общевоспалительными показателями, однако достоверных корреляционных взаимосвязей обнаружено не было ($p > 0,05$).

Для групп больных только РА был проведен корреляционный анализ по методу Спирмена между уровнями ревматоидного фактора в группе пациентов с иммунофенотипом «РФ+» и антител к циклическому цитруллинированному пептиду у пациентов с иммунофенотипом «АЦЦП+» и величиной общевоспалительных показателей, в том числе, уровнем лейкоцитов, величиной СОЭ, уровнем СРБ и фибриногена в крови. Достоверные взаимосвязи титра данных антител с общевоспалительными показателями отсутствовали.

Был проведен аналогичный корреляционный анализ для больных ревматоидным артритом в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом, однако также достоверных корреляционных связей также выявлено не было.

В таблицах 7 и 8 отражены результаты анализа возможной триггерной роли связи с инфекцией у пациентов исследуемых подгрупп.

Таблица 7. Частота случаев инфекционных заболеваний в период, предшествовавший суставному дебюту у больных только РА

Показатель	РА: АЦЦП+ (n=5)	РА: РФ+ (n=18)	РА: АЦЦП+ РФ+ (n=21)	p
Связь с инфекцией, %	20%	28%	28%	

Таблица 8. Частота случаев инфекционных заболеваний в период, предшествовавший суставному дебюту у больных с сочетанием ревматоидного артрита и аутоиммунного тиреоидита

Показатель	РА+АИТ: АЦЦП+ (n=4)	РА+АИТ: РФ+ (n=11)	РА+АИТ: АЦЦП+ РФ+ (n=25)	p
Связь с инфекцией,%	0% ^a	18% ^b	56% ^{ab}	a<0,05 b<0,05

Группа больных ревматоидным артритом в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и иммунофенотипом «АЦЦП+ РФ+» наиболее тесно связана с инфекцией в анамнезе. Таким образом, можно предположить, что инфекционный процесс является важным триггером для более иммунологически продвинутых форм ревматоидного артрита, т.к. он индуцирует продукцию нескольких видов антител. Частую связь РА с инфекционным фактором, отмечал еще академик АМН СССР А.И. Нестеров (1959), определяя его в своей классификации артрита, как инфектарит.

Данные, имеющиеся в мировой литературе, подтверждают обнаруженные нами взаимосвязи. Так, в работе Lima I. и Santiago M. (2010) отмечалось, что у 25 больных, страдавших различной вирусной инфекцией, в сыворотке крови определялись достоверно повышенные титры АЦЦП.

О выявлении повышенного титра ревматоидного фактора при инфекционных процессах также существует немало работ. Одним из первых о связи РФ и инфекции в своей работе высказались Salonen E.- M., Vaheri A., Suni J.etal. (1980), которые отметили повышение титра РФ при краснухе, гриппе, парагриппе, аденовирусной инфекции и вирусе простого герпеса. Также существуют работы, в которых повышенный титр РФ выявляется у пациентов с гепатитом В. Об этом, в частности, пишут AraiJ., ItoT., MiyashitaM. etal. (2014).

Выводы.

1. Группа больных только РА и иммунофенотипом «РФ+» имеет механизмы болезни, тесно ассоциированные с механизмами старения, в том числе с кластером компонентов хронического инсулинорезистентного синдрома, что проявляется дисметаболическими нарушениями (повышенным уровнем в крови глюкозы, креатинина и мочевой кислоты) и повышением общевоспалительных показателей, включая также тесную связь возраста и С-реактивного белка в сыворотке крови, в сравнении с другими иммунофенотипическими группами.
2. Группа пациентов, имевших сочетание РА и АИТ и иммунофенотипом «АЦЦП + РФ+» продемонстрировала достоверную связь с наличием инфекционного фактора в анамнезе.

Список использованной литературы.

1. Нестеров, А.И. Инфекционный неспецифический (эволютивный) полиартрит / А.И. Нестеров. В кн.: Многотомное руководство по внутренним болезням. Т. VIII. - М.; Медицина, 1965, С. 136 – 206.
2. Arai, J. High levels of rheumatoid factor is associated with hepatitis B viremia in patients with chronic hepatitis B / J. Arai, T. Ito, M. Miyashita [et al.] // The Showa University Journal of Medical Sciences. – 2014. – Vol. 26(1). – P. 75 – 83.
3. Basu, G. Interactions between thyroid disorders and kidney disease / G, Basu, A. Mohapatra // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2012. – Vol. 16(2). – P. 204 – 213.
4. Daoussis, D. Uric acid is a strong independent predictor of renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis / D. Daoussis, V. Panoulas, T. Toms [et al.] // Arthritis Research & Therapy. – 2009. – Vol. 11(4). – P. 1 – 8.
5. Dubowitz, N. Aging is associated with increased HbA1c levels, independently of glucose levels and insulin resistance, and also with decreased HbA1c diagnostic specificity / N. Dubowitz, W. Xue, Q. Long [et al.] // Diabetic Medicine. – 2014. – Vol. 31(8). – P. 927 – 935.

6. Gill, A. Correlation of the Serum Insulin and the Serum Uric Acid Levels with the Glycated Haemoglobin Levels in the Patients of Type 2 Diabetes Mellitus / A. Gill, S. Kukreja, N. Malhotra [et al.] // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2013. – Vol. 7(7). – P. 1295 – 1297.
7. Isganaitis, E. Developmental Programming by Maternal Insulin Resistance: Hyperinsulinemia, Glucose Intolerance, and Dysregulated Lipid Metabolism in Male Offspring of Insulin-Resistant Mice / E. Isganaitis, M. Woo, H. Ma [et al.] // Diabetes. – 2014. – Vol. 63(2). – P. 688 – 700.
8. Khimion, L.V. Dyslipidemia associated with rheumatoid arthritis and autoimmune thyroiditis / L.V. Khimion, O.B. Yashchenko, I.M. Naishtetik // Семейная медицина. – 2014. - №4 (54). – С. 77.
9. Lima, I. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in infectious diseases - a systematic review / I. Lima, M. Santiago // Clinical Rheumatology. – 2010. – Vol. 29(12). – P. 1345 – 1351.
10. Ochs, N. Meta-analysis: Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk for Coronary Heart Disease and Mortality / N. Ochs, R. Auer, D.C. Bauer [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2008. – Vol. 148(11). – P. 832 – 845.
11. Pannacciulli, N. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women / N. Pannacciulli, F.P. Cantatore, A. Minenna [et al.] // International Journal of Obesity. – 2001. – Vol. 25(10). – P. 1416 – 1420.
12. Panoulas, V. F. Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / V. F. Panoulas, H. J. Milionis, K. M. J. Douglas [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2007. – Vol. 46(9). – P. 1466 – 1470.
13. Raterman, H.G. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk / H. G. Raterman, V.P. van Halm, A.E. Voskuyl [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2008. – Vol. 67(2). – P. 229 – 232.

14. Salonen, E. – M. Rheumatoid factor in acute viral infections: interference with determination of IgM, IgG, and IgA antibodies in an enzyme immunoassay / E. – M. Salonen, A. Vaheri, J. Suni [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 1980. – Vol. 142(2). – P. 250 – 255.
15. Shoelson, S. E. Inflammation and insulin resistance / S. E. Shoelson, L. Jongsoo, A.B. Goldfine // The Journal of Clinical Investigation. – 2006. – Vol. 116(7). – P. 1793 – 1801.
16. Zhu, Y. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance / Y. Zhu, Y. Hu, T. Huang [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2014. – Vol. 447(4). – P. 707 – 714.