

Оппортунистические микроорганизмы при ревматических заболеваниях

Гульнева М.Ю., Носков С.М., Малафеева Э.В.

ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия
150000 Ярославль, ул. Революционная, 5

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia
5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000

Контакты: Марина Юрьевна Гульнева;
ch-ma@mail.ru

Contact:
Marina Gulneva;
ch-ma@mail.ru

Поступила 27.03.15

Представлены данные литературы о роли оппортунистических микроорганизмов при ревматических заболеваниях (РЗ). Предполагается возможное участие условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) в качестве триггерных факторов, инициирующих развитие хронического воспаления. Наряду с этим УПМ при аутоиммунных заболеваниях могут играть защитную роль за счет взаимодействия с Toll-like рецепторами и активации Т-клеток, обладающих супрессорной активностью. Возможность участия УПМ в патогенезе РЗ подтверждает не только выделение микроорганизмов, но и обнаружение антибактериальных антител различных классов. Велико значение УПМ в этиологии коморбидных инфекций, риск развития которых обусловлен как наличием аутоиммунного РЗ, так и необходимостью применения препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием. Активное внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов сопровождается нарастанием частоты и тяжести течения различных инфекций, в том числе вызванных УПМ. Оппортунистические микроорганизмы, обладая выраженной биологической и экологической пластичностью, способны длительно персистировать в условиях изменения иммунной защиты организма больных РЗ. Приводятся данные о повышении адгезивных свойств и персистентного потенциала микроорганизмов, колонизирующих организм больных РЗ. При РЗ выделяются УПМ, которые отличаются выраженной полирезистентностью к антибиотикам, что затрудняет лечение и профилактику оппортунистических инфекций в ревматологии. Результаты работ, анализируемых в обзоре, свидетельствуют о практической значимости изучения оппортунистических микроорганизмов при РЗ.

Ключевые слова: ревматические заболевания; оппортунистические микроорганизмы; биологические свойства оппортунистических микроорганизмов.

Для ссылки: Гульнева М.Ю., Носков С.М., Малафеева Э.В. Оппортунистические микроорганизмы при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):100-104.

OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS IN RHEUMATIC DISEASES

Gulneva M.Yu., Noskov S.M., Malafeeva E.V.

The paper gives the data available in the literature on the role of opportunistic microorganisms (OMs) in rheumatic diseases (RDs). OM are anticipated to be involved as triggers initiating the development of chronic inflammation. Along with this, OM in autoimmune diseases may play a defensive role through the interaction with Toll-like receptors and the activation of T cells that have suppressor activity. The possible involvement of OM in the pathogenesis of RDs provides support not only the isolation of microorganisms, but also the detection of antibacterial antibodies of different classes. Of great importance are OM in the etiology of comorbid infections, the risk of which is due to both the presence of autoimmune RDs and the necessity of using the drugs having immunosuppressive activity. The active clinical introduction of biological agents is followed by a rise in the rate and severity of different infections, including those caused by OM. Having a marked biological and environmental plasticity, OM are able to persist long when there are changes in the immune defense of patients with RDs. There is evidence for the higher adhesive properties and persistent potential of the microorganisms that colonize the body of patients with RDs. In the latter, OM that are distinguished by pronounced antibiotic polyresistance are isolated, making the treatment and prevention of opportunistic infections more difficult in rheumatology. The results of the papers analyzed in the review suggest that the study of OM in RDs is of practical importance.

Keywords: rheumatic diseases; opportunistic microorganisms; biological properties of opportunistic microorganisms.

For reference: Gulneva MYu, Noskov SM, Malafeeva EV. Opportunistic microorganisms in rheumatic diseases.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):100-104 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-100-104>

В настоящее время все большую актуальность приобретает проблема оппортунистических инфекций, возбудителями которых являются условно-патогенные (оппортунистические, потенциально патогенные) микроорганизмы (УПМ). Это большая группа разнородных по систематическому положению микробов, которые вступают с организмом человека в одних случаях в отношения симбиоза, комменсализма и/или нейтрализма, в других — в конкурентные отношения, нередко приводящие к развитию заболевания. В современной патологии человека большее значение имеют представители родов *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Haemophilus*, *Pseudomonas*,

Acinetobacter, *Moraxella*, *Bacteroides*, *Candida*, *Aspergillus* и др. [1, 2].

Важность исследования УПМ при ревматических заболеваниях (РЗ) может быть связана с изменением этиологической структуры инфекций в целом. Антропогенное воздействие, будучи мощным фактором эволюции живой материи, привело в последние годы к стиранию грани между УПМ и облигатно-патогенными микроорганизмами, возбудителями «классических» инфекций [2]. УПМ обладают определенной вирулентностью — сложным и часто многофакторным феноменом, детерминированным большим количеством локусов, способных играть ведущую роль при многих патологических состояниях [2–4]. Так, геномный и молекулярный анализ

характеризует наличие у стрептококков группы А большого числа детерминант вирулентности, многие из которых демонстрируют дублирование и избыточность в процессах адгезии и колонизации, врожденного иммунитета, а также способность к активизации деградации тканевого барьера и распространению внутри человеческого организма [5].

Исследование УПМ при РЗ в большей мере направлено на изучение их роли в этиопатогенезе патологического процесса. Так, установлено, что при РЗ УПМ могут принимать участие в развитии иммунного воспаления [6, 7]. В течение длительного времени изучается связь ревматической лихорадки с особо вирулентными штаммами бета-гемолитического стрептококка [8]. Повторные стафилококковые инфекции способны провоцировать развитие аутоиммунных заболеваний, приводящих более чем к полумиллиону смертей в год по всему миру [5].

Большое количество данных подтверждает мнение, что ревматоидный артрит (РА), возможно, обусловлен бессимптомными инфекциями мочевых путей, вызванными бактериями рода *Proteus*, в то время как анкилозирующий спондилит (АС) и болезнь Крона связывают с субклиническими инфекциями кишечника, вызванными бактериями рода *Klebsiella* [9–11]. Генетические и молекулярно-биологические исследования показывают, что РА может быть вызван возбудителем инфекции верхних мочевых путей — *Proteus mirabilis* [12].

У больных РА отмечается повышение уровней антител к бактериям рода *Proteus* и наличие «молекулярной мимикрии»; уреаз протей содержит последовательность IRRET, которая имеется и в коллагене гиалинового хряща [13, 14]. Тесной связью между курением и инфекцией мочевыводящих путей может быть обусловлено повышение частоты РА среди курильщиков [15].

Несмотря на большое число независимых исследований, показавших возможность участия *P. mirabilis* в этиопатогенезе РА, эта гипотеза до сих пор является спорной. Не исключено, что и другие УПМ могут иметь значение в развитии РА. Пациенты с РА более чем в 30% случаев колонизированы *S. aureus*, при этом 12,3% штаммов являются метициллин-устойчивыми [16]. Бактерии рода *Staphylococcus* spp. выделяются у 66% больных с инфекцией костей и суставов [17]. При гранулематозе Вегенера и РА носительство золотистого стафилококка на слизистой оболочке носа наблюдается соответственно у 72 и 46% больных, в то время как у здоровых лиц слизистые оболочки колонизированы *S. aureus* лишь в 25% случаев [18]. Установлено вовлечение грамотрицательных микроорганизмов в патологический процесс РЗ. При серопозитивном эрозивно-деформирующем РА бактерии рода *Enterobacter* могут быть этиологическим фактором развития эндокардита [19]. При серопозитивном артрите пациенты более широко колонизированы кишечной палочкой серогруппы D, имеют более высокий уровень маркеров воспаления и антител класса IgA к *Escherichia coli* [20]. В исследованиях на животных установлена роль кишечной микрофлоры в развитии воспалительного процесса в суставах и определена потенциальная роль *Prevotella copri* в патогенезе РА, которая подтверждается наличием корреляции выявления генов данного микроорганизма с развитием заболевания [21].

Возможность участия УПМ в патогенезе РЗ подтверждает не только выделение микроорганизмов, но и обнаружение антибактериальных антител [22, 23]. При РА существенно чаще, чем у больных ОА и здоровых лиц, опре-

деляются антитела против О- и Н-антигенов бактерий рода *Proteus* и О-антигена — *E. coli* [24]. В сыворотке пациентов с РА антитела к антигенам бактерий рода *Klebsiella* О1 и О3 выявляются в 35% случаев, это значительно чаще, чем у больных серонегативными спондилоартритами (6,67%), и сопоставимо с частотой обнаружения данных антител в сыворотке крови здоровых лиц (40%) [25].

Антитела против антигенных детерминант *P. mirabilis* при РА и *Klebsiella pneumoniae* при АС обладают цитотоксическими свойствами структурами родственными белков организма хозяина. Эти цитотоксические антитела, взаимодействуя с Т-клетками, могут принимать участие в этиопатогенезе РА и АС [26]. Общая концентрация антител против пептидов *P. mirabilis* коррелирует с биохимическими показателями активности заболевания и/или тяжести РА [27]. У пациентов с РА по сравнению со здоровыми лицами значительно увеличивается уровень антител против пептидов, полученных из бактерий рода *Proteus*, а при АС наблюдается значительное повышение уровня антител к пептидам бактерий рода *Klebsiella*. Т. Rashid [28] считает, что определение уровня антител к пептидам бактерий родов *Proteus* и *Klebsiella* в комбинации с другими маркерами аутоантител может быть использовано в диагностике РА или АС.

Кишечные палочки различных серотипов влияют на иммунный ответ (антибактериальные антитела и ревматоидный фактор) при раннем артрите. При серопозитивном артрите пациенты имеют более высокий уровень маркеров воспаления и антител класса IgA к *E. coli* серогруппы D [20]. Антитела классов IgM и IgA к *P. mirabilis* и антитела класса IgM к *E. coli* связаны с ранним серопозитивным РА [29]. Высокая частота выделения кишечных палочек и увеличение числа специфических CD4 Т-клеток в воспаленных суставах пациентов с АС, но не с РА, позволяет предположить, что синантропные бактерии могут вызывать заболевание, так как их антигены, в частности консервативные белки кишечной палочки, индуцируют более высокую активацию специфических синовиальных Th1-клеток в воспаленных суставах [30]. При РЗ повышаются титры антител к бактериям, колонизирующим полость рта, *Porphyromonas gingivalis* и *Porphyromonas intermedia*, способным вызвать аутоиммунную реакцию и играть роль в патогенезе РА [31, 32]. *P. gingivalis* усиливает апоптоз хондроцитов, что может также иметь значение в патогенезе РА [33].

Основным патогенетическим механизмом в индукции синтеза антибактериальных и перекрестно реагирующих аутоантител является молекулярная мимикрия [10, 12]. На модели «молекулярной мимикрии» установлено, что гемолизин бактерий рода *Proteus* обладает последовательностями аминокислот ESRRRA и последовательностями в уреазе, которые напоминают общий эпитоп с коллагеном типа XI [13]. Аминокислотные последовательности *Proteus*, а именно — ESRRAL и IRRET, содержат аргинин-дубликаты, которые могут индуцировать раннее появление антител к цитруллинированным белкам у пациентов с РА [12].

Вместе с тем аутоиммунные заболевания имеют экологические и генетические компоненты. Антигены главного комплекса гистосовместимости могут предрасполагать к аутоиммунным заболеваниям, влияя на выбор микробного антигена, с которым вступает в реакцию иммунная система больного [36]. Микробиологические и иммунологические исследования показали связь между HLA-B27 и *K. pneumoniae* при АС, а также HLA-DR1/DR4 и *P. mirabilis* при РА. В то же время титр антител к О-полисахариду *P. mirabilis* не коррели-

рует с уровнем полиморфизма генов *TLR4* (Thr399Ile). Выявление связи уровня антител к О-полисахариду *P. mirabilis* и активности комплемента позволило сделать вывод о возможной важной роли иммунного ответа в отношении липополисахаридов *P. mirabilis* при РА [11]. У больных РА иммунный ответ к *P. gingivalis* может способствовать нарушению иммунной толерантности к цитруллинированным антигенам [37]. Пептиды УПМ, находящиеся в ротовой полости и кишечнике больных системной красной волчанкой (СКВ) и синдромом Шегрена, могут активировать Ro60-реактивные Т-клетки [38]. Антигены *S. typhimurium* являются иммунодоминантными и действуют как Т-клеточные медиаторы у больных реактивным артритом [39].

УПМ привлекают внимание исследователей с позиции их этиологической роли в развитии коморбидных инфекций при РЗ, спектр возбудителей которых довольно широк. Коморбидные инфекции оказывают значительное влияние на течение РЗ и летальность, особенно при диффузных заболеваниях соединительной ткани [40]. Коморбидные инфекции у больных РА развиваются в 1,5 раза чаще, чем в популяции, и занимают второе-третье место среди причин смерти [41]. Оппортунистические инфекции привлекают внимание ревматологов также в связи с тем, что успешное использование химерных моноклональных антител для лечения РА два десятилетия назад открыло новую эру терапии с применением биофармацевтических препаратов. Их использование повышает эффективность лечения РА и других аутоиммунных заболеваний, но увеличивает риск развития инфекционных осложнений [42, 43], возбудителями которых могут быть и УПМ [44].

Инфекционные агенты при аутоиммунных заболеваниях могут играть как триггерную, так и защитную роль [36]. Бактериальная флора увеличивает защиту от инфекции, вызванной *E. coli*, благодаря взаимодействию с Toll-like рецептором 4 [45].

Иммунокомпрометированные больные с РЗ имеют повышенный риск развития оппортунистических инфекций в связи с тем, что УПМ способны длительно персистировать в условиях изменения иммунной защиты организма больных. Это определяется особенностями биологических свойств данных микроорганизмов. Они обладают выраженной биологической и экологической пластичностью, имеют определенные признаки патогенности, для проявления которых они находят условия в организме больного со сниженной иммунной защитой. Основными факторами вирулентности УПМ являются токсичность и адгезия. Адгезию микроорганизмов к поверхности эпителиальных клеток можно рассматривать как начальный этап колонизации различных биотопов организма, который предшествует развитию инвазивных поражений. От адгезии микроорганизмов во многом зависят состав, стабильность и защитные свойства микрофлоры организма человека [46].

В персистировании микроорганизмов также имеет значение их индифферентность к воздействующим внешним факторам и сохранение жизнеспособности популяции за счет приобретения устойчивости к защитным механизмам хозяина. Бактерии способны ингибировать факторы естественной резистентности организма хозяина, такие как лизоцим, комплемент, гистоноподобные белки, катионные белки тромбоцитов. Этот дистанционный механизм бактериальной иммуносупрессии хозяина способствует длительному выживанию (персистированию) УПМ в макроорганизме [47, 48].

Большое значение в проявлении патогенности имеет способность УПМ формировать биопленки, образование которых зависит от генетически регулируемой системы бактерий, обозначенной как QS (Quorum sensing — чувство кворума) [49]. Существование бактерий внутри биопленок обеспечивает им много преимуществ по сравнению с изолированными клетками. Бактерии в биопленках обладают повышенной защитой от действия антител, фагоцитов и противомикробных препаратов. Бактерии имеют множество механизмов устойчивости, детерминированных генами данного вида. Эти механизмы действуют вместе, обеспечивая повышенный общий уровень устойчивости бактерий в биопленках [50]. Клинические штаммы отличаются гетерогенностью по способности образовывать биопленки, свыше 65% инфекционных заболеваний обусловлены микроорганизмами, существующими в составе биопленок [51, 52]. Однако активное образование биопленки не всегда отмечается у *S. epidermidis*, выделенного при стафилококковой инфекции суставов [53].

Проведенные нами исследования биологических свойств УПМ, колонизирующих организм больных РЗ, показали, что для данных микроорганизмов характерен высокий адгезивный потенциал. Организм больных РА и СКВ колонизирован микроорганизмами, у которых адгезивные свойства зависели от особенностей их видовых и штаммовых различий. У больных РЗ выделялись штаммы гемолитического стафилококка и бактерии рода *Klebsiella*, отличающиеся существенно более высокими показателями адгезивных свойств по сравнению с клиническими штаммами данных микроорганизмов. При этом грамотрицательные энтеробактерии характеризовались более высоким уровнем адгезивного потенциала по сравнению со стафилококками [54]. При РЗ выделялись микроорганизмы, отличающиеся выраженным персистентным потенциалом. Штаммы УПМ, полученные от больных РЗ, имели более выраженные персистентные характеристики по сравнению с клиническими штаммами, выделенными у больных при воспалительных процессах на слизистых оболочках носа и мочевыводящих путей. У больных РЗ слизистые оболочки носа были колонизированы стафилококками и бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, чаще проявляющими антилизоцимную активность. Эпидермальные стафилококки и кишечные палочки, заселяющие организм больных, имели более выраженный антилактоферриновый потенциал [55]. УПМ, колонизирующие организм больных РЗ, обладали выраженной способностью к образованию микробных биопленок. Образование биопленок микроорганизмами, выделенными при РЗ, проявлялось с такой же частотой, как и у возбудителей воспалительных процессов на слизистых оболочках носа и мочевыводящей системы. При этом *E. coli* и *S. haemolyticus*, выделенные у больных РЗ, обладали существенно большей способностью к биопленкообразованию [56].

Одним из важнейших аспектов фенотипической характеристики УПМ является их резистентность к антимикробным препаратам. Массовое распространение антибиотикорезистентных штаммов в популяциях УПМ стало важной проблемой клинической медицины в связи с их более высокими адаптационными возможностями по сравнению с возбудителями классических инфекций [57].

Изучению антибиотикорезистентности микроорганизмов, колонизирующих организм ревматологических больных, уделяется большое внимание. Антибиотики эффективно используются в лечении таких пациентов [58].

Однако микроорганизмы, выделенные при РЗ, имеют выраженную антибиотикорезистентность, что затрудняет профилактику и терапию коморбидных инфекций [59, 60]. УПМ могут приобретать антибиотикорезистентность в ходе лечения. У больных ОА в ходе развития заболевания антибиотикочувствительные штаммы *K. pneumoniae* могут приобрести плазмиду AadB-AadA2-Aac(6') Ib, определяющую их резистентность к меропенемам [61].

Таким образом, в современных условиях проблема участия УПМ в развитии РЗ существует, она реальна и заслуживает самого пристального внимания. Изучение УПМ у больных РЗ может иметь значение в разработке одного из направлений российской ревматологии [62] — снижения

риска инфекционных осложнений и других коморбидных заболеваний.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Марри ПР, Шей ИР. Клиническая микробиология. Москва; 2006. 425 с. [Murray PR, Shay IR. *Klinicheskaya mikrobiologiya* [Clinical Microbiology]. Moscow; 2006. 425 p.].
- Бондаренко ВМ. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции. Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН. 2013;(3):1-19 [Bondarenko VM. Mechanisms of bacterial translocation in the development autoflora en Dogen infection. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of UB RAS*. 2013;(3):1-19 (In Russ.)].
- Белов БС, Насонов ЕЛ. Оппортунистические инфекции в ревматологии: Status praesens. Русский медицинский журнал. 2010;27:1649 [Belov BS, Nasonov EL. Opportunistic infections in rheumatology: Status praesens. *Russkii meditsinskii zhurnal* = *Russian Medical Journal*. 2010;27:1649 (In Russ.)].
- Luzzaro F, Ortisi G, Larosa M, et al. Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infection: results of the oasis multicenter study. *Diagn Microbial Infect Dis*. 2011;69(4):363-9. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.016
- Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A Streptococcus. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):264-301. doi: 10.1128/CMR.00101-13
- Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2005;53(2):155-65. doi: 10.1002/art.21083
- Michalsen A, Riegert M, Ludtke R, et al. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Compl Altern Med*. 2005;22(5):22. doi: 10.1186/1472-6882-5-22
- Абельдяев ДВ, Шостак НА, Тимофеев ВТ и др. Нозологическая диагностика и исходы артрита, ассоциированного со стрептококковой инфекцией (ААСИ). Научно-практическая ревматология. 2006;(2):73 [Abeldyaev DV, Shostak NA, Timofeev VT, et al. The nosological diagnosis and outcomes of arthritis associated with streptococcal infection (AASI). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2006;(2):73 (In Russ.)].
- Rashid T, Ebringer A. Rheumatoid arthritis is linked to Proteus — the evidence. *Clin Rheumatol*. 2007;26(7):1036-43. doi: 10.1007/s10067-006-0491-z
- Rashid T, Ebringer A. Autoimmunity in rheumatic diseases is induced by microbial infections via crossreactivity or molecular mimicry. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:539282. doi: 10.1155/2012/539282
- Arabski M, Fudala R, Koza A, et al. The presence of anti-LPS antibodies and human serum activity against *Proteus mirabilis* S/R forms in correlation with TLR4 (Thr399Ile) gene polymorphism in rheumatoid arthritis. *Clin Biochem*. 2012;45(16-17):1374-82. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.06.021
- Ebringer A, Rashid T. Rheumatoid arthritis is caused by a Proteus urinary tract infection. *APMIS*. 2014;122(5):363-8. doi: 10.1111/apm.12154
- Ebringer A, Rashid T. Rheumatoid arthritis is caused by Proteus: the molecular mimicry theory and Karl Popper. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2009;(1):577-86.
- Ebringer A, Rashid T, Wilson C. Rheumatoid arthritis, Proteus, anti-CCP antibodies and Karl Popper. *Autoimmun Rev*. 2010;9(4):216-23. doi: 10.1016/j.autrev.2009.10.006
- Rashid T, Ebringer A. Rheumatoid arthritis in smokers could be linked to Proteus urinary tract infections. *Med Hypotheses*. 2008;70(5):975-80. doi: 10.1016/j.mehy.2007.08.026
- Varley CD, Deodhar AA, Ehst BD, et al. Persistence of *Staphylococcus aureus* colonization among individuals with immune-mediated inflammatory diseases treated with TNF- α inhibitor therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):332-7. doi: 10.1093/rheumatology/ket351
- Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect*. 2012;82(1):40-8. doi: 10.1016/j.jhin.2012.04.025
- Laudien M, Gadola SD, Podschun R, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and endonasal activity in Wegener's granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(1):51-5.
- Giladi H, Sukenik S, Flusser D, et al. A rare case of enterobacter endocarditis superimposed on a mitral valve rheumatoid nodule. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(2):97-100. doi: 10.1097/RHU.0b013e31816d5ea5
- Newkirk MM. Distinct bacterial colonization patterns of *Escherichia coli* subtypes associate with rheumatoid factor status in early inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1311-6. doi: 10.1093/rheumatology/keq088
- Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013 Nov 5;2:e01202. doi: 10.7554/eLife.01202
- Constantiniu S, Romaniuc A, Chiriac R. Antibacterial antibodies for some enterobacteria in sera of patients with reactive arthritis and other rheumatoid diseases. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2008;67(1-2):30-5.
- Terato K, Do CT, Cutler D, et al. Preventing intense false positive and negative reactions attributed to the principle of ELISA to re-investigate antibody studies in autoimmune diseases. *J Immunol Methods*. 2014;407:15-25. doi: 10.1016/j.jim.2014.03.013
- Gautam V, Sehgal R, Paramjeet SG, et al. Detection of anti-Proteus antibodies in sera of patients with rheumatoid arthritis. *Indian J Pathol Microbiol*. 2003;46(1):137-41.
- Nowak B, Kowalski M, Maczyrska B, et al. Antibodies to Klebsiella O-antigens in patients with seronegative spondyloarthritis. *Pol Arch Med Wewn*. 2006;115(3):203-9.
- Wilson C, Rashid T, Tiwana H, et al. Cytotoxicity responses to peptide antigens in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2003;30(5):972-8.
- Rashid T, Jayakumar KS, Binder A. Rheumatoid arthritis patients have elevated antibodies to cross-reactive and non cross-reactive antigens from Proteus microbes. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(2):259-67.
- Rashid T. The potential use of antibacterial peptide antibody indices in the diagnosis of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol*. 2006;12(1):11-6. doi: 10.1097/01.rhu.0000200374.14619.f2
- Newkirk MM, Goldbach-Mansky R, Senior BW. Elevated levels of IgM and IgA antibodies to Proteus mirabilis and IgM antibodies to *Escherichia coli* are associated with early rheumatoid factor (RF)-

- positive rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(11):1433-41. doi: 10.1093/rheumatology/kei036
30. Syrbe U, Scheer R, Wu P, et al. Differential synovial Th1 cell reactivity towards *Escherichia coli* antigens in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1573-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201404
 31. Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association. *Mod Rheumatol*. 2009;19(5):453-6. doi: 10.3109/s10165-009-0194-9
 32. Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Blasco-Baque V, et al. Evaluation of porphyromonas gingivalis serology in rheumatic and non-rheumatic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):2013-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205124.167
 33. Röchner E, Detert J, Kolar P, et al. Induced apoptosis of chondrocytes by *Porphyromonas gingivalis* as a possible pathway for cartilage loss in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2010;87(4):333-40. doi: 10.1007/s00223-010-9389-5
 34. Cunningham MW. Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *Int Rev Immunol*. 2014;33(4):314-29. doi: 10.3109/08830185.2014.917411
 35. Tandon R, Sharma M, Chandrashekar Y, et al. Neonatal microbial flora and disease outcome. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2008;61:211-24.
 36. Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M, et al. Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: A clinical study and comprehensive review. *J Autoimmun*. 2014;14:17-22. doi: 10.1016/j.jaut.2014.02.008
 37. Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, et al. Antibodies to porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *Arthritis Res Ther*. 2010;37(6):1105-12. doi: 10.3899/jrheum.091323
 38. Szymula A, Rosenthal J, Szczerba BM, et al. T cell epitope mimicry between Sjogren's syndrome Antigen A (SSA)/Ro60 and oral, gut, skin and vaginal bacteria. *Clin Immunol*. 2014;152(1-2):1-9. doi: 10.1016/j.clim.2014.02.004
 39. Singh YP, Singh AK, Aggarwal A, et al. Evidence of cellular immune response to outer membrane protein of *Salmonella typhimurium* in patients with enthesitis related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(1):161-6. doi: 10.3899/jrheum.100542
 40. Белов БС, Балабанова РМ, Манукян СГ и др. Инфекции и ревматические болезни: взгляд на проблему в начале XXI века. Вестник РАМН. 2008;(6):14-8 [Belov BS, Balabanova RM, Manukyan SG, et al. Infections and rheumatic diseases: a look at the problem at the beginning of the XXI century. *Bulletin of Medical Sciences*. 2008;(6):14-8 (In Russ.)].
 41. Белов БС. Проблема коморбидных инфекций у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;(2):21-7 [Belov BS. Comorbid infections in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):21-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-21-27
 42. Hügle T, Daikeler T, Tyndall A. Biologics and infections in rheumatic diseases. *Ther Umsch*. 2014;71(1):45-53. doi: 10.1024/0040-5930/a000480
 43. Nanau RM, Neuman MG. Safety of anti-tumor necrosis factor therapies in arthritis patients. *J Pharm Pharm Sci*. 2014;17(3):324-61.
 44. Perez-Zafra B, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Infections in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(8):1418-25. doi: 10.2174/138920112800784808
 45. Tsay TB, Yang MC, Chen PH, et al. Gut flora enhance bacterial clearance in lung through toll-like receptors 4. *J Biomed Sci*. 2011;18(10):68. doi: 10.1186/1423-0127-18-68
 46. Mange JP, Stephan R, Borel N, et al. Adhesive properties of *Enterobacter sakazakii* to human epithelial and brain microvascular endothelial cells. *BMC Microbiol*. 2006;6(58):1186-1471.
 47. Deckers D, Vanlint D, Callewaert L, et al. Role of the lysozyme inhibitor Ivy in growth or survival of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* bacteria in hen egg white and in human saliva and breast milk. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(14):4434-9. doi: 10.1128/AEM.00589-08
 48. Leyssen S, Vanderkelen L, van Asten K, et al. Structural characterization of the PlIG lysozyme inhibitor family. *J Struct Biol*. 2012;180(1):235-42. doi: 10.1016/j.jsb.2012.05.006
 49. Рыбальченко ОВ, Бондаренко ВМ. Образование биопленок симбиотическими представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий. Вестник СПбГУ. 2013;11(1):179-81 [Rybal'chenko OV, Bondarenko VM. The formation of biofilms symbiont representatives of intestinal microbiota as a form of existence of bacteria. *Bulletin of St. Petersburg State University*. 2013;11(1):179-81 (In Russ.)].
 50. Mah TF. Biofilm-specific antibiotic resistance. *Future Microbiol*. 2012 Sep;7(9):1061-72. doi: 10.2217/fmb.12.76
 51. Романова ЮМ, Гинцбург АЛ. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и в организме хозяина. Журнал микробиологии. 2011;(3):99-109 [Romanov YM, Gunzburg AL. Bacterial biofilms as the EU-natural to form the existence of bacteria in the environment and in the host organism. *J Microbiol*. 2011;(3):99-109 (In Russ.)].
 52. Boll EJ, Struve C, Boisen N, et al. Role of enteroaggregative *Escherichia coli* virulence factors in uropathogenesis. *Infect Immun*. 2013;81(4):1164-71. doi: 10.1128/IAI.01376-12
 53. Maduka-Ezeh AN, Greenwood-Quaintance KE, Karau MJ, et al. Antimicrobial susceptibility and biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis* small colony variants associated with prosthetic joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74(3):224-9. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.06.029
 54. Гульнева МЮ, Романов ВА, Шитов ЛН. Адгезивные свойства микроорганизмов, колонизирующих организм больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Журнал микробиологии. 2011;(2):57-61 [Gulneva MYu, Romanov VA, Shitov LN. Adhesive properties of microorganisms colonizing rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *J Microbiology*. 2011;(2):57-61 (In Russ.)].
 55. Гульнева МЮ, Кулибин АЮ, Малафеева ЭВ. Факторы персистенции условно-патогенных микроорганизмов, выделенных у больных ревматическими заболеваниями. Фундаментальные исследования. 2011;(9):45-7 [Gulneva MYu, Kulibin AY, Malafeeva EV. Persistence factors of the opportunistic pathogens isolated from patients with rheumatic diseases. *Fundamental Research*. 2011;(9):45-7 (In Russ.)].
 56. Малафеева ЭВ, Гульнева МЮ, Носков СМ, Романов ВА. Формирование биопленок условно-патогенными микроорганизмами, выделенными у больных с ревматическими заболеваниями. Клиническая лабораторная диагностика. 2014;(11):53-5 [Malafeeva EV, Gulneva MYu, Noskov SM, Romanov VA. Formation of biofilms opportunistic pathogens isolated from patients with rheumatic diseases. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014;(11):53-5 (In Russ.)].
 57. Rönnberg E, Johnzon CF, Calounova G, et al. Mast cells are activated by *Staphylococcus aureus* in vitro but do not influence the outcome of intraperitoneal *Staphylococcus aureus* infection in vivo. *Immunology*. 2014 Oct;143(2):155-63. doi: 10.1111/imm.12297
 58. Cordero-Ampuero J, Esteban J, Garcia-Rey E. Results after late polymicrobial, gram-negative, and methicillin-resistant infections in knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(5):1229-36. doi: 10.1007/s11999-009-1224-9
 59. Puntis D, Malik S, Saravanan V, et al. Urinary tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(3):355-60. doi: 10.1007/s10067-012-2129-7
 60. Aguiar AA, Sampaio RO, Sampaio JL, et al. Effect of penicillin G every three weeks on oral microflora by penicillin resistant *Viridans Streptococci*. *Arq Bras Cardiol*. 2012 May;98(5):452-8. Epub 2012 Apr 19. doi: 10.1590/S0066-782X2012005000038
 61. Robino L, Cordeiro N, Garcia-Fulgueiras V, et al. Treatment failure due to acquisition of antibiotic resistance: report of two clinical cases. *Rev Chilena Infectol*. 2013;30(3):326-8. doi: 10.4067/S0716-10182013000300010
 62. Насонов ЕЛ. Прогресс ревматологии в начале XXI века. Современная ревматология. 2014;(3):4-8 [Nasonov EL. Progress in rheumatology in the early 21st century. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(3):4-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-4-8