

УДК: 616.72-002.77-02-092

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОЙ РОЛИ ПРОТЕУС МИРАБИЛИС В РАЗВИТИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

М.А.Ушакова, Ю.В.Муравьев, В.В.Лебедева

Институт ревматологии (дир. – член-корр. РАМН Е.Л.Насонов) РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА) относится к заболеваниям с неуточненной этиологией. По мнению большинства исследователей РА может возникать вследствие влияния нескольких причин [41], главными из которых выступают генетическая предрасположенность и факторы окружающей среды. После того как полвека назад была доказана этиологическая роль стрептококка при острой ревматической лихорадке, неоднократно обсуждалось значение инфекции в возникновении аутоиммунных заболеваний [14, 20, 32, 37, 63]. Уточнение роли инфекционных факторов в возникновении РА является в настоящее время одним из перспективных направлений ревматологии [5, 37].

Эффективность антибактериальной терапии при РА, показанная в ряде исследований, и некоторые клинические признаки заболевания косвенно указывают на правомочность теории инфекционной этиологии РА [3, 4, 6, 32].

Интересны данные исторических и палеонтологических изысканий, которые указывают на отсутствие отчетливых подтверждений заболеваемости РА на Евразийском континенте вплоть до 1800 года [25, 64]. Основываясь на этом, было высказано предположение, что РА является древнейшим заболеванием и мог существовать, по убеждению палеонтологов, в Новом Свете около 3000 или 5000 лет назад, а в дальнейшем РА, подобно сифилису, мог быть перенесен через Атлантику в Европу после 1492 года [66]. Это положение также подразумевает роль инфекционного фактора в возникновении и распространении РА.

По мере развития тонких иммунобиологических и молекулярных технологий значительно участились случаи определения мик-

робных ДНК в синовиальной жидкости больных РА. Это позволяет думать о том, что возникновение синовита у них является результатом продолжающегося иммунного ответа на бактериальные продукты [5,12,13,54,55,56,72].

Одна из гипотез связи РА и внесуставной инфекции предполагает, что последняя путем стимуляции аутоиммунитета вызывает стерильный или «реактивный артрит» (РеА) [35]. Обосновывается эта теория также тем, что у больных РеА, как и при РА, предшествующая инфекция может наблюдаться как в желудочно-кишечном, так и в мочеполовом трактах (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* и *Chlamydia* соответственно) [43]. При этом уровень IgA и IgG антител к *Yersinia* у больных РеА в сыворотке крови повышен по сравнению со здоровыми [39,40]. Сходные исследования показали аналогичное повышение IgA и IgG антител к сальмонеллезному и шигеллезному антигенам при РеА [72,17]. У больных хламидиозным РеА и неосложненным хламидиозным уретритом обычно повышены IgM, IgG и IgA антихламидийные антитела [42]. Однако до сих пор неизвестно, имеют ли какую-либо цитотоксическую активность по отношению к суставным тканям антитела к *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*. В синовиальной жидкости у больных РеА на фоне инфекции *Chlamydia trachomatis*, *Borrelia burgdorferi* и *Salmonella* выявлялась ДНК этих бактерий [73,18,61].

Если считать, что РА является одним из вариантов РеА, то при активном РА возможно выделение микробного агента, также как и регистрация соответствующего иммунного ответа на него.

Начиная с 1985 года в качестве потенциального этиологического фактора РА стали рассматривать один из компонентов нормальной флоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) *Proteus mirabilis* (P. m.), представителя

Адрес для переписки:М.А.Ушакова,
115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а
Институт ревматологии РАМН,
тел.: (095) 114-34-29.

группы Enterobacteriaceae [29, 30].

Видовой штамм *P. vulgaris* представляет собой грамотрицательную, не образующую спор, капсул, пигмента полиморфную палочку, подвижную за счет перитрихально расположенных жгутиков у так называемых Н-форм, а при их утрате формирующую малоподвижные О-формы. Выявлено 10 сероваров протей.

Основными антигенами протей являются гемолизин и уреазы. *P. m.* активирует гистидин с образованием гистамина, что, вероятно, может играть определенную роль в реакциях сенсибилизации и воспаления.

P. m. выявляется при заболеваниях мочевыводящих путей, отитах, раневых инфекциях, гнойных и септических процессах, пищевых токсикоинфекциях. Может отмечаться нарастание количества штаммов протей на фоне антибиотикотерапии [1, 2, 7].

Протей устойчивы ко многим группам антибиотиков и чувствительны лишь к цефалоспориновым и аминогликозидным антибиотикам. Было показано, что *P. m.* более чувствителен к тровафлоксацину, чем к ципрофлоксацину и офлоксацину, а также к норфлоксацину и триметоприму, и в меньшей степени к миноциклину [1,23,81].

При специальном обследовании более 300 больных РА у них было обнаружено постоянное повышение IgG антител к *Proteus* [31]. Оказалось, что уровень антител к *P. m.* значительно выше у больных РА, нежели при других хронических воспалительных заболеваниях суставов или у здоровых лиц [65, 23, 24].

В дальнейшем эти данные были подтверждены в работах других исследователей [16,71], показавших, что при РА уровень IgA антител к *P. m.* был достоверно повышен [69], оставаясь нормальным к другим представителям энтеробактерий [51,49,50,53]. Н. Tiwana с соавт. показали достоверное повышение титров IgG, IgA и IgM антител к *P. m.* у больных РА в сравнении с контролем и больными АС [82]. С.Т. Chou и соавт. обнаружили повышение активности в особенности IgG и IgA субклассов иммуноглобулинов-антител к *P. m.* у больных РА [19]. Van de Langrijt и другие исследователи установили, что более выраженным является повышение титров IgA и IgM антител, имеются указания и на более заметное повышение класса IgG антител к *P. m.* при этом заболевании [48, 50]. В иммунофер-

ментном анализе (ИФА) выявлено значительное повышение уровня антител к *P. m.* и СРБ у больных РА при отсутствии повышения уровня антител к сальмонелле и кишечной палочке [3, 6]. Некоторые авторы обратили внимание на параллельное повышение показателей СРБ, активности РА и титров антител к *P. m.* [23]. Оказалось, что у серопозитивных больных РА был значительно повышен уровень антител к *P. m.* класса IgM, а не IgG, как при серонегативном РА. Этот антительный ответ был более заметен у больных с клинически активными проявлениями РА [67, 68]. Последнее подтверждалось и результатами более поздних работ [72]. Ряд исследователей показали, что больные серопозитивным РА имели значительно большее число IgA антител к *P. m.*, чем серонегативные по ревматоидному фактору (РФ)больные [46,62]. С.М. Deighton и др. в своем исследовании попытались доказать, что антительный ответ к *P. m.* специфичен именно для больных РА [24], но, к сожалению, авторы не указали подкласс выявленных антител.

В дальнейшем было установлено, что уровень антител класса IgM к третьему серотипу *P. m.*, связанному с мочеполовым трактом, был значительно выше у больных РА, чем в контроле [67,68]. Микробиологическая техника позволила обнаружить *P. m.* в моче 45 из 75 женщин и у 7 из 14 мужчин, больных РА, в то время как среди здоровых этот антиген обнаруживался заметно реже: у 38 из 119 женщин и у 13 из 115 мужчин [34]. С. Wilson указал на корреляцию между уровнем антител к *P. m.* в сыворотке крови и обнаружением *P. m.* в образцах мочи больных РА [80]. Большинство видов *P. m.*, обнаруженных в моче больных РА, относились к 3 серотипу [81]. Субклинические воспалительные процессы мочеполового тракта связывают с инфицированием именно этим типом микроорганизма [67]. Эти данные позволяют сделать заключение о субклиническом инфицировании мочеполового тракта у больных РА.

В работах авторов, определявших IgA антитела к *P. m.*, не выявлено взаимосвязи между их уровнем и активностью РА. Возможно это обусловлено географическими и клиническими особенностями включенных в исследование пациентов[47].

При исследовании перфузатов тощей кишки у больных РА было выявлено значительное местное повышение уровней антител клас-

са IgM к Р. m. в сравнении со здоровыми лицами, что, по-видимому, свидетельствует о повышении слизистого кишечного иммунитета у больных РА [51].

Можно предполагать, что повышение титров преимущественно IgM антител при активном РА обусловлено недавней инфицированностью протеем.

Следует отметить, что не все авторы находят повышение уровня антител к Р. m. у больных РА [52]. Пока нет данных о выделении культуры протей из тканей сустава.

Попытки более детального обоснования роли Р. m. в патогенезе РА были предприняты в следующих работах. А. Dybwad и др. использовали пептидные наборы как инструмент для идентификации аутоантигена, который может быть причиной, инициирующей и далее поддерживающей (или и то и другое) иммунный ответ при РА. Они показали, что сыворотки и синовиальная жидкость (СЖ) больных РА реагируют значительно сильнее, чем сыворотка и СЖ здоровых лиц, с 12-аминокислотными белками Р. m.: Глу-Фен-Гис-Глу-Лей-Гли-Асп-Иле-Ала-Иле-Ала-Ада, которые очень близки по своему аминокислотному составу к коллагену типа IX. Последний, как известно, вырабатывается хондроцитами, и антитела к нему участвуют в аутоиммунном процессе при РА [28].

Гуморальные ответы к 15 аминокислотам (Гли-Гли-Тир-Асп-Асп-Гли-Гли-Ала-Гис-Гли-Гли-Гли-Тир-Гли-Гли), выделенным из белка глицин - обогащенных клеточных стенок, и к 16 аминокислотам (Лей-Гли-Сер-Иле-Сер-Глу-Сер-Арг-Арг-Ала-Лей-Гли-Асп-Сер-Гли-Арг), выделенным из белка гемолизина Р. m., были значительно выше у больных с РА в сравнении со здоровыми лицами [28].

Ранее была установлена связь между носительством HLA-B27 и РеА[9]. При РА также доказана четкая связь между возникновением заболевания и носительством гаплотипов HLA-DR: DRB1*0101,0401,0404,0405,1402[60].

Аллели, связываемые с развитием РА, имеют общие аминокислотные последовательности в положении 70-74 цепи DR1, обычно относимые к "последовательностям восприимчивости к РА" [78]. Для объяснения связи между специфическими HLA-DR аллелями и РА предлагаются теории-рецепторная и молекулярной мимикрии. Согласно рецепторной теории, молекулы классов 1 и 2 главного комплекса гистосовместимости действуют как ре-

цепторы, связывающие еще не установленные пептиды окружающей среды, повышая в дальнейшем чувствительность к развитию заболевания [15].

Согласно теории молекулярной мимикрии, HLA антиген имеет аминокислотные последовательности, которые биохимически и иммунологически подобны последовательностям некоторых агентов окружающей среды, в частности, бактерий [29]. Считается, что важное значение в патогенезе ревматической лихорадки имеет молекулярная мимикрия между М белком *Streptococcus pyogenus* и миоцином миокарда человека [21]. Была обнаружена молекулярная мимикрия между HLA-DR4 и Р. m. при РА [30].

Существует молекулярное сходство между антигенами Р. m. – гемолизином (Глу-Сер-Арг-Арг-Ала-Лей), уреазой (Иле-Арг-Арг-Глу-Тре) - и субтипами HLA DR1 и DR4 [33]. Исследователи выявили стереохимическую общность между аминокислотными окончаниями гемолизина и субтипом HLA и между уреазой и коллагеном типа XI, роль которого при РА уточняется.

Антитела к 16-мерному синтетическому пептиду, содержащему Глу-Сер-Арг-Арг-Ала-Лей-участок, гемолизу и уреазе были повышены у больных РА по сравнению с больными АС и здоровыми ($p < 0,001$). В то же время не наблюдалось такого повышения антител при изучении пептидов с окончанием Глу-Асп-Глу-Арг-Ала-Ала- участка DRB 1*0402 (HLA DR4/Dw10), белками гемолизина и уреазой других микроорганизмов. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение о большом значении иммунного ответа к 2-м антигенам Р. m.: гемолизу и уреазе - при РА [82]. А. Ebringer с соавт. также обратили внимание на общность в строении белковых антигенных окончаний в структуре гемолизина Р. m. с пептидными участками HLA-молекул DR1 и DR4 (Глу-Гли-Арг-Арг-Ала-Ала) [33].

Оригинальные работы, подтверждающие участие Р. m. в возникновении РА, были проведены С.М. Deighton и соавт. [22]. Они обнаружили взаимосвязь между принадлежностью больных РА к определенному фенотипу по R-группе крови и уровнем антител к Р. m. Однако не все авторы подтвердили эту точку зрения [46].

Интересно, что диета и соблюдение поста могут снижать способность естественных

сред организма (в частности- мочи) к поддержанию роста *P.m.* [45], а снижение уровня антител к *P.m.* у больных РА на диете коррелирует со снижением активности воспалительного процесса, косвенно подтверждая таким образом значение *P.m.* в развитии этого заболевания [47].

Нами также было проведено исследование сывороток 27 больных РА, отвечающих диагностическим критериям АРА, в ИФА с применением штамма *P.m.* F-181 (из коллекции Института вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова) для определения антител классов IgG и IgM. Контролем служили сыворотки 100 здоровых лиц. Большинство больных в изучаемой группе имели признаки активности II-III степени, РФ определялся в 85% случаев. Частота выявления IgG антител составила 25,9%, а IgM антител 51,8% и была достоверно выше, чем в

контрольной группе ($p < 0.0001$). Наши результаты подтвердили литературные данные [8].

Таким образом, проблема изучения роли условнопатогенной флоры макроорганизма в развитии РА и, в частности, роли *P. m.* - представляется на сегодняшний день интересной, во первых, из-за отсутствия подобных работ в отечественной ревматологии и, во-вторых, в связи с многогранностью аспектов, возникающих при ее решении. Возможно, продолжение исследований в данном направлении позволит сделать еще один шаг в сторону уточнения этиологии и патогенеза одного из наиболее инвалидизирующих и нередко резистентных к терапии заболеваний - РА. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы выяснить, может ли РА быть формой РеА, и уточнить механизмы, с помощью которых микроорганизмы могут запускать это заболевание.

От редакции. Обзор посвящен одному из дискуссионных вопросов, касающихся этиологии ревматоидного артрита.

ЛИТЕРАТУРА.

1. БМЭ 3-е изд. Сов. Энциклопедия, 1983, 21, 188-189.
2. Джавец Э. Мельник Д.Л., Эйдельберг Э.А. Рук-во по мед. микробиол. Ред. Перадзе Т.В. Т.2, М., Мед., 1982.
3. Лебедева В.В. Метациклин в комплексном лечении ревматоидного артрита. Автореф. канд. дисс. М., 1994, 24.
4. Лебедева В.В., Муравьев Ю.В. Оценка эффективности метациклина у больных РА: 24-х недельное контролируемое слепое испытание. МРЖ, 1993, Д22971
5. Насонова В.А. Сперанский А.И. Перспективы развития ревматологии Росс. Мед. Вести, 1999, 2, 15-20.
6. Насонова В.А. Сигидин Я.А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. М., Медицина, 1985, 288.
7. Неймарк А.И. Куклина Н.В. Яковец Я.В. Микрофлора мочи у пожилых в сборнике: Палиативная медицина и реабилитация в здравоохранении. М., абстракт № 11.4.1, 44.
8. Ушакова М.А., Муравьев Ю.В., Ванеева Н.П., и др. Активность антител к *Proteus mirabilis* у больных ревматоидным артритом. Съезд ревматол. Молдовы. Тез., 1999, 40.
9. Aho K., Ahvonen P., Lassus A., et al. HLA antigen 27 and reactive arthritis. *Lancet*, 1973, 2, 157.
10. Ahvonen P., Sievers K., Aho K. Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. *Acta Rheumatol. Scand.*, 1969, 15, 232-255.
11. Albani S., Tuckwell J.E., Esparza L. et al. The susceptibility sequence to rheumatoid arthritis is a cross-reactive B cell epitope shared by the *Escherichia coli* heat shock protein dna J and the histocompatibility leucocyte antigen DRB10401 molecule. *J. Clin. Invest.*, 1992, 89, 327-331.
12. J. Albert, P.J. Spaeth, H. Ott, R. Buettler Symmetrical oligoarthritis after *Campylobacter jejuni* enteritis: case report and study of the synovial complement. *J. Rheumatol.*, 1983, 42, 104-106.
13. Arthritis: models and mechanisms. Edited by H. Deicher and Schuiz L, 1981 New-York, 87.
14. Bennet I.C. The infectious etiology of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1978, 21, 531-538.
15. Benjamin R., Parham P. Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Immunol. Today*, 1990, 4, 137-142.
16. Blankenberg, Sprerikels S.H., Fielder M. et al. Antibodies to *Klebsiella pneumoniae* in Dutch patients with ankylosing Spondylitis and acute anterior uveitis and to *proteus mirabilis* in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol. Int.*, 1988, 17(5), 203, 5.
17. Van Bohemen C.G., Lionarons R.J., Van Bogedom P. et al. Susceptibility and HLA-B27 in post-dysenteric arthropathies. *J. Immunol.*, 1985, 56, 377-379.
18. Bradley J.F., Johnson R.C., Goodman J.L. The persistence of spirochetal nucleic acid in active Lyme arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 1994, 120, 487-489.
19. Chou C.T., Uksila J., Toivanen P. Enterobacterial antibodies in Chinese patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1998, 16(2), 161-164.
20. Cole B.C., Ward J.R., Smith C.B. Studies on the infectious etiology of rheumatoid arthritis *Arthr. Rheum.*, 1973, 16, 191-198.
21. Cunningham M.W., McCormack J.M., Fenderson P.G. et al. Human and murine antibodies cross-reactive with *Staphylococcus aureus* M protein and myosin recognise the sequence CLN-LYS-SER-LYS-GLN in M protein. *J. Immunol.*, 1989, 143, 2677-2683.
22. Deighton C.M., Gray J.W., Birt A.J., Walker D.J. Anti-*Proteus* antibodies in rheumatoid arthritis same-sexed sibships. *Br. J. Rheumatol.*, 1992, 31(4), 241-5.
23. Deighton C.M., Gray J.W., Roberts D.F. et al, P blood group phenotype, *proteus* antibody titers and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1992, 51(11), 1242-1244.
24. Deighton CM, Gray J.W., Birt A.J., Walker D.J. Specificity of the *proteus* antibody response in rheumatoid

- arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1992, 51 (11), 1206-1207.
25. Dieppe P., Heywood A., Rogers J., et al. The paleopathology of rheumatic diseases. Appelboom T ed. Art history and antiquity of rheumatic diseases. Bmssels Belgium Elsevier, 1987, 111.
26. McDonagh J., Gray J., Sykes H., et al. Anti-proteus antibodies and *Proteus* organisms in rheumatoid arthritis: a clinical study. *Br. J. Rheumatol.*, 1994, 33(1), 3205.
27. Doube A., Collins A.J. Is the gastrinically abnormal in RA? *Ann Rheum Dis.*, 1988, 47, 617-619.
28. Dybwad A., Forres D., Sioud M. Increased serum and synovial fluid antibodies to immunoselected peptides in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1996, 55(7), 437-441.
29. Ebringer A. The link between genes and disease. *New Scientist*, 1978, 79, 865-867.
30. Ebringer A., Corbett M., Macfee Y., Ptaszynka F. et al. Antibody to proteus in rheumatoid arthritis *Lancet*. 1985, 2, 8450, 305-307.
31. Ebringer A., Cox N.L., Abuljadayl, et al. Klebsiella antibodies in ankylosing spondylitis and proteus antibodies in rheumatoid arthritis. *Brit. J. Rheum.*, 1988, 27, (suppl2), 72-75.
32. Ebringer A (letter), Rheumatoid arthritis as an infectious disease (letter). *BMJ* 1991, 31, 303(6801), 524.
33. Ebringer A., Cunningham P., Ahmadi K. et al. Sequence similarity between HLA-DR1 and DR4 subtypes associated with rheumatoid arthritis and proteins/serratia membrane haemolysins. *Ann. Rheum. Dis.*, 1992, 51 (11), 1245-1246.
34. Ebringer A., Wilson C., Ahmadi K. et al. Rheumatoid arthritis as a reactive arthritis to *Proteus* infection: prospects for therapy. In Machtey I. editor. *Progress in Rheumatol.*, 1993, 5, 77-83.
35. Ebringer A., Wilson C., Tiwana H. Is rheumatoid arthritis a form of reactive arthritis? *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 559-563.
36. Fielder M., Tiwana H., Youinou P. et al. The Specificity of the anti-*Proteus* antibody response in tissue-typed rheumatoid arthritis (RA) patients from Brest. *Rheumatol. Int.*, 1995, 15(2), 79-82.
37. Ford D.K. Microbiology will give the real answer to rheumatoid arthritis (viewpoint). *British J. Rheum.*, 1989, 28, 436-439.
38. Gaston H. *Proteus*- is it a likely etiological factor in chronic polyarthritis? *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54(3), 157-158.
39. Granfors K., Viljanen M., Tilikainen A. et al. Persistence of IgM, IgG and IgA antibodies to *Yersinia* and *Yersinia* arthritis. *J. Infect. Dis.*, 1980, 141, 424-429.
40. Granfors K., Toivanen A. IgA anti-*Yersinia* antibodies in *Yersinia* triggered reactive arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1986, 45, 561-565.
41. Harris E.D. Mechanisms of Disease: RA- pathophysiology and implications for therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 1277-1289.
42. Inman R.D., Johnston M.E.A., Chiu B. et al. Immunochemical analysis of immune response to chlamydia trachomatis in Reiter's syndrome and nonspecific urethritis. *Clin. Exper. Immunol.*, 1987, 69, 246-254.
43. Keat A. Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309, 1606-1615.
44. Kloppenburg M., Breedveld F.C., Terwiel J. Ph, et al. Minocycline in active rheumatoid arthritis- a double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37, 629-636.
45. Kjeldsen-Kragh J., Kvaavik E., Bottolfs M., Lingaas E. Inhibition of growth of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli* in urine in response to fasting and vegetarian diet. *APMIS*, 1995, 103(11), 819-822.
46. Kjeldsen-Kragh J., Rashid T., Ebringer A. Similar anti-*Proteus mirabilis* Titers in PI positive and PI negative individuals with rheumatoid arthritis (letter). *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54(7), 607.
47. Kjeldsen-Kragh J., Rashid T., Dybwad A. et al. Decrease in anti-*Proteus mirabilis* but not anti-*Escherichia coli* antibody levels in rheumatoid arthritis patients treated with fasting and a one year vegetarian diet. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54(3), 221-224.
48. Van-de-Langrijt A.G., van-Lent P.L., Hermus A.R. et al. Susceptibility to adjuvant arthritis: relative importance of adrenal activity and bacterial flora. *Clin. Exp. Immunol.*, 1994, 97 (1), 33-38.
49. Maki-Ikola O., Lehtinen K., Granfors K., et al. Bacterial antibodies in ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1991, 84(3), 472-475.
50. Maki-Ikola O., Lehtinen K., Toivanen P. et al. Antibodies to *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* in the sera of ankylosing spondylitis patients with/without iritis and enthesitis. *Br. J. Rheum.*, 1995, 34(5), 418-420.
51. Maki-Ikola O., Hallgren R., Kanerud, Feltelius N., et al. Enhanced jejunal production of antibodies to *Klebsiella* and other Enterobacteria in patients with Ankylosing spondylitis and Rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1997, 56, 421-425.
52. Maki-Ikola O., Leirisalo, Repo M. et al. Association of gut inflammation with increased serum IgA class *Klebsiella* Antibodies concentrations in patients with axial ankylosing spondylitis: implication for different aetiopathogenetic mechanisms for axial and peripheral ankylosing spondylitis? *Ann Rheum Dis.*, 1997, 56(3), 180-183.
53. Maki-Ikola O., Penttinen M., Von Essen R. et al. IgM, IgG and IgA class enterobacterial antibodies in serum and synovial fluid in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *British J. Rheum.*, 1997, 36, 1051-1053.
54. Malawista S.E., Steere A.C., Haddon J.A. Lyme disease- a unique human model for an infectious etiology of the rheumatic disease. *Yale J. Biol. Med.*, 1984, 57, 473-477.
55. Marmion B.P. A microbiologist's view of investigative rheumatology. *Infection and immunology in rheumatic disease-* ed. by D.C. Dumonde-Blackwelle Scient. Publ. London, 1971, 245-258.
56. Mills J.A. Do bacteria cause chronic polyarthritis? *New Engl. J. Med.*, 1989, 320, 245-246.
57. Moreland L.W., Koopman W.J. Infection as a cause of arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1991, 3, 639-649.
58. Morrisson R.P., Belland R.J., Lyng K., Caldwell H.D. Chlamydial disease pathogenesis. The 57-kD chlamydial hypersensitivity antigen is a stress response protein. *J. Exp. Med.*, 1989, 170, 1271-1283.
59. Murphy E.A., Mowat L., Sturrock R.D. Antibodies to *Proteus* in rheumatoid arthritis (letter). *Br. J. Rheum.*, 1991, 30(5), 390.
60. Nepom GT MHC genes in HLA-associated disease. *Curr. Opin. Immunol.*, 1989-90, 2(4), 588-592.
61. Nikkari S., Moltonen T., Saario R. et al. Detection of

- Salmonella DNA in synovial fluid in reactive arthritis (abstract). *Arthr. Rheum.*, 1996, suppl.39, 18.
62. Nissila M., Laheesmaa R., Leirisalo-Repo-M., et al. Antibodies to *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Proteus mirabilis* in ankylosing spondylitis: effect of sulfasalazine treatment. *J. Rheum.*, 1994, 21(11), 2082-2087.
63. Phillips P.E. Evidence implicating infectious agents in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Clinic. Exp. Rheum.*, 1988, 6, 87-94.
64. Rogers J., Dieppe P. Lessons from paleontology. *Practitioner.*, 1983, 227, 1191-1199.
65. Rogers P., Hassan J., Breshihan B. et. al. Antibody to *Proteus* in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheum.*, 1988, 27, (suppl 2), 90-94.
66. Rothshild B.M., Woods R.J. Symmetrical erosive disease in archia Indians the origin of RA in the New World. *Sem. Arthr. Rheum.*, 1990, 19, 278-284.
67. Senior B.W. The special affinity of particular types of *Proteus mirabilis* for the urinary tract. *J. Med. Microbiol.*, 1979, 12, 1-8.
68. Senior B.W., McBride P.D., Morley K.D., Kerr M.A. The detection of raised levels of IgM to *Proteus mirabilis* in sera from patients with rheumatoid arthritis. *J. Med. Microbiol.*, 1995, 43(3), 176-184.
69. Shodjai - Moradi P., Ebringer A., Abuljadayel I. IgA antibody response to *Klebsiella* in ankylosing spondylitis measured by immunoblotting. *Ann. Rheum. Dis.*, 1992, 51(2), 233-237.
70. Simpson R.W., McGinty L., Simon L. et al. Association of parvoviruses with rheumatoid arthritis of humans. *Science*, 1984, 223, 1425-1428.
71. Subair H., Tiwana H., Fielder M., et al. Elevation in anti-*Proteus* antibodies in patients with rheumatoid arthritis from Bermuda and England. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 1825-1828.
72. Tani Y., Tiwana H., Hukuda S. et al. Antibodies to *Klebsiella*, *Proteus* and HLA-B27 peptides in Japanese patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 109-114.
73. Taylor-Robinson D., Gilroy C.B., Thomas B.J. et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in the joints of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Lancet*, 1992, 340, 81-82.
74. Tiwana H., Wilson C., Cunningham P. et al. Antibodies to four gram-negative bacteria in rheumatoid arthritis which share sequences with the rheumatoid susceptibility motif. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35(6), 592-594.
75. Tiwana H., Wilson C., Walmsley R.S. et al. Antibody responses to gut bacteria in ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Rheumatol. Int.*, 1997, 17(1), 11-6.
76. Toivanen P., Toivanen A. Bacterial or reactive arthritis? XIII-the European Congress of Rheumatology-18-23 June 1995- Amsterdam Rheumatology Highlights - "Rheumatol. in Europe", 1995, suppl. 2, 24, 253-255.
77. Tnull A.K., Eastmond C.J., Panayi G.S. et al. *Salmonella* reactive arthritis: serum and secretory antibodies after a large outbreak. *Br. J. Rheumatol.*, 1986, 25, 13-19.
78. Watanabe Y., Tokunaga K., Matsui K. et al. Putative amino acid sequence of HLA-DRB chain contributing to rheumatoid arthritis susceptibility. *J. Exp. Med.*, 1989, 169, 2263-2268.
79. Wilson C., Ebringer A., Ahmadi K. et al. Shared amino acid sequences between major histocompatibility complex class II glycoproteins, type XI collagen and *Proteus mirabilis* in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54(3), 216-220.
80. Wilson C., Thakore A., Isenberg D. et al. Correlation between anti-*Proteus* antibodies and isolation rates of *P. mirabilis* in rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, 1997, 16, 187-189.
81. Wilson C., Senior B.W., Tiwana H. et al. Antibiotic sensitivity and protic typing of *Proteus mirabilis* strains associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, 1998, 17 (5), 203-205.
82. Wilson C., Corbett M., Ebringer A. Increased isolation of *Proteus mirabilis* from RA patients compared to osteoarthritis pts and healthy controls. *Br. J. Rheumatol.*, 1990, 29 (Abst. suppl II), 99.

Поступила 12.04.2000 г.

www.medi.ru подробно о лекарствах
Профессиональная медицинская информация on-line

Архив журнала "Научно-практическая ревматология" в сети Интернет
<http://www.medi.ru/rheuma>