

УДК 578.825+616.72-002.77

**РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА ВІРУС  
ЕПШТЕЙН-БАРР  
Грішина О.І.**

**ДУ „Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.  
Мечникова АМН України”**

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини з прогресуючим ураженням переважно периферичних (синовіальних) суглобів за типом симетричного ерозивно-деструктивного поліартриту [1,2].

За даними різних авторів розповсюдженість РА серед дорослого населення різних клімато-географічних зон складає від 0,5% до 1,3%. Щорічна захворюваність РА зберігається на високому рівні, складаючи приблизно 0,02% [3, 4].

В Україні на РА хворіють за статистичними даними 140000 чоловік (340 хворих на 100000 дорослого населення). При цьому захворювання достатньо швидко призводить до інвалідизації та зменшення тривалості життя. Приблизно 70% хворих втрачають працездатність протягом перших п'яти років захворювання. Середня тривалість життя хворих на РА в Україні на 10-15 років менше очікуваної [1, 5, 6, 7].

Етіологія РА невідома, хоча спроби знайти його певну причину розпочинаються з моменту виділення цього страждання у самостійну нозологічну форму. В різні роки на роль етіологічного фактору претендували *Corynebacteria*, *Tuberculosis*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Proteus mirabilis*, *Clostridium perfringens* et *faecae*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*. З розвитком наукових технологій та можливості ідентифікації нових агентів стали вивчати роль вірусів, починаючи з вірусу краснухи та продовжуючи вірусом Епштейн – Барр (ВЕБ), ретровірусами (включаючи Т - лімфотропний вірус типу I людини, п'ятого типу), вірусами простого герпесу (ВПГ) першого, другого, шостого і восьмого типів, парвовірусом В19, цитомегаловірусом (ЦМВ), вірусами гепатиту В і С та іншими [2, 8, 9, 10].

Єгорова О. Н. та співавтори, ще у 1998 р. спостерігали за кількома пацієнтами з раннім ревматоїдним артритом, у яких мали місце прояви гострої інфекції парвовірусом В-19 [8, 11]. Lennerz С. та співавтори у 2004 році парвовіруси знаходили у синовіальних зразках хворих на ревматоїдний артрит у 29% випадків, порівняно з 2% у здорових осіб (антитіла до протеїнів парвовірусу В19 VP1/VP2) [12].

Про потенційну роль ретровірусів можуть свідчити дані про розвиток у мишей, трансгенних за Т-лімфотропним вірусом типу I людини, артрити, що нагадує РА (колаген-індукований артрит). У всіх мишей з колаген-індукованим артритом визначали ревматоїдний фактор та антитіла до колагену другого типу [8].

У ще більш ранніх роботах, що проводили Р.В. Ferrell та співавтори, 1981 р., було показано, що у пацієнтів з РА частіше, ніж у здорових осіб, виявлялися антитіла до ЦМВ та до ВПГ першого та другого типів. При цьому частота знаходження антитіл до ВПГ була нижчою, ніж до ЦМВ [13].

У 2005 р. дослідженнями R. Alvarez-Lafuente та співавтори було встановлено, що ВПГ 6 типу, ЦМВ та ВЕБ виявляються в моніцитах периферійної крові та сироватці хворих РА частіше, ніж в групі контролю (методика полімеразної ланцюгової реакції). При цьому в моноцитах превалює ДНК ВЕБ, а в сироватці крові – ДНК ВПГ 6 типу [14].

Найбільш активно при РА вивчається ВЕБ. ВЕБ є герпесвірусом четвертого типу, що містить у собі ДНК. Деякі автори вважають, що він переважає в людській популяції – ВЕБ інфіковано більше 98% людей в віці 40 років та старше. Він високо корелює зі ступенем малігнізації, включаючи носоглоткову карциному, лімфому Беркіта, Т-клітинну лімфому, лімфопроліферативні захворювання, вважається причиною захворювання інфекційним мононуклеозом [15, 16, 17, 18, 19, 20].

Роль ВЕБ в умовах захворювання на РА вивчається близько 25 років. Диявлять підвищення титрів антитіл до нього у 71% хворих на РА. Вивчаючи ВЕБ у якості етіологічного фактору РА N, показано, що антитіла до нього у пацієнтів з РА виявлялися в більш високих титрах (0-60) порівняно з контрольною групою (0-10) [13]. Як потужний поліклональний В-клітинний активатор, цей вірус може індуктувати синтез ревматоїдного фактору у здорових осіб і значною мірою у хворих на РА [21, 22, 23].

В-лімфоцити хворих на РА більшою мірою індуковані ним, ніж В-клітини здорових донорів. Виявлена антигенна мімікрія (явище, за яким антигени інфекту можуть сприяти розвитку аутоімунних порушень через подібність пептидних послідовностей у структурі мікроорганізму та тканин господаря) між gr 110 (рецептором) вірусу та дільницею бета-ланцюга молекул HLA-Dw4, HLA-Dw14 і DR II класу Головного Комплексу Гістосумісності (ГКГ), присутність яких асоціюється зі схильністю до захворювання на ревматоїдний артрит [24, 25, 26, 27]. Припускають, що у деяких осіб, які є носіями відповідних антигенів HLA, інфікування ВЕБ може призвести до порушення толерантності щодо власних антигенів та розвитку РА. Було показано також, що мікобактеріальний стресорний білок схожий з білками хряща, а протеїн gr 110 (рецептор) ВЕБ схожий з епітопом QKRAAA HLA\_DR антигенів [28, 29].

Підвищений рівень антитіл до вірускапсидного антигену ВЕБ в сироватці та синовіальній рідині у хворих на РА та системний червоний вовчак (СЧВ) відображає посилену проліферацію інфікованих ВЕБ клонів В-клітин, що виникає у результаті активації В-клітин, внаслідок активації латентної інфекції цим вірусом [30]. Зниження супресивної активності Т-клітин одночасно із ослабленням функції природних кілерів

може бути обумовлено активацією латентної інфекції на фоні цих захворювань. Можливо, що синдром інтерферодефіциту у ряду ревматичних захворювань у значній мірі є наслідком хронічної вірусної інфекції [11, 14].

В ініціації інфекції ВЕБ використовує презентований на зовнішній оболонці глікопротеїн, gp350, який зв'язується з іншими рецепторами (рецепторами-2) на епітеліальних клітинах та В-лімфоцитах. Молекули ГКГ класу I є ко-факторами в інфікуванні В-лімфоцитів ВЕБ [15]. За період інфікування відбувається масивна поліклональна активація В-лімфоцитів. ВЕБ залишається в латентній формі в В-лімфоцитах пам'яті та персистує тривалий час у людському організмі [17]. Незважаючи на те, що вірус всередині клітини знаходиться в латентному стані, його геном залишається непошкодженим у епісомі, а генетичний матеріал – не активованим. Вони продукують протеїни, відповідальні за гальмування апоптозу та блокують дію інтерферону- $\gamma$  у ВЕБ - трансформованих В-лімфоцитах. ВЕБ вчиняє складно структуровану імуномодулюючу дію. Зв'язаний з зовнішньою оболонкою глікопротеїн gp350 зв'язується з рецептором-2, що веде до порушення продукції прозапальних цитокинів – інтерлейкіну-1 $\beta$ , фактору некрозу пухлини- $\alpha$  та інтерлейкіну-6. ВЕБ кодує імуносупресивний вірусний інтерлейкін-10 та вірусний колонієстимулюючий фактор-1 до рецептора, включеного до можливості відключення імуного контролю. В-лімфоцити, трансформуючи ВЕБ, індукують експресію ВЕБ-індукованого гена три, котрий кодує формування інтерлейкіну-12, презентованого ініціацією Th1-типу імунітету [31, 32, 33, 34, 35]. Сукупність клітинної імунної відповіді переважно відповідає за контроль над латентною ВЕБ інфекцією, що персистує всередині В-клітин. CD4+ Т-клітини активують притаманну їм імунну відповідь на ВЕБ, і потребують генерування сильної відповіді CD8+ клітин пам'яті, стримуючих ВЕБ [18, 36, 37, 38].

Роботами Linde A., 2003 р. було показано, що протягом тривалого інкубаційного періоду на ранній фазі інфікування з'являються антитіла до ВЕБ вірускаспидного антигену (ВКА) та до раннього комплексно-проникаючого антигену (РА-П). Пізніше, через тижні та місяці після початку захворювання, з'являються антитіла до ВЕБ нуклеарного антигену (ЕБНА) та раннього комплекс-обмежувального антигену (РО-А). Антитіла до ЕБНА-2 виявляються першими та знижуються через кілька тижнів, супроводжуються зростанням ЕБНА-1 антитіл [29]. Згодом, Costenbader K.H. и Karlson E.W., 2006 р. також показали, що латентна ВЕБ інфекція асоціюється зі стійким та високо корелюючим рівнем антитіл класу IgG до ЕБНА-1 та з дуже низьким рівнем антитіл до ЕБНА-2 і РА-П [16]. В ситуації зниженого клітинного імунітету, однак, ВЕБ, можливо, реактивується та переходить з латентної в лізуючу інфекцію. Антитіла до ВКА (IgG-антитіла), анти-ЕБНА-2 антитіла, також анти-РА антитіла часто підвищуються у ситуації ВЕБ-реактивації. Існує

також варіабельний взаємозв'язок між ВЕБ-серологічною відповіддю та рівнем вірусної реплікації, яка визначається у ланцюговій полімеразній реакції. У більшості захворювань в значній мірі асоційованих з ВЕБ, таких як назофарінгеальна карцинома та лімфома Беркіта, анти-ВЕБ серологічні дані відхиляються від норми за багато років до початку захворювання. При назофарінгеальній карциномі, наприклад, рівень IgA анти-ВКА антитіл у десять разів перевищує, їх рівень у здорових суб'єктів, що виявляються за багато років до початку захворювання, індукує високий рівень вірусної реплікації. IgA анти-ВКА антитіла, їх титри використовують для скринінгу в країнах Азії, де назофарінгеальна карцинома є ендемічним захворюванням [39, 40].

Петров А. В та співавт., 2005 р., показали, що персистенція вірусної інфекції корелює з більш високою активністю запального процесу та наявністю системних проявів РА, що пов'язано з поглибленням ступеню порушень клітинного імунітету. Була виявлена висока активність запального процесу при знаходженні *Herpesviridae*; у носіїв хламідій - велика швидкість кістково-деструктивного процесу; в той же час при персистенції мікоплазм та уреаплазм темп прогресування РА не змінюється [22]. Результати досліджень Золотницької О.Ю., 2005 р. та ін. також підтверджують негативний вплив вірусів родини *Herpesviridae* на перебіг РА, який відображувався у високій активності хвороби, більш агресивним перебігом хвороби з розвитком кісткової деструкції, низькою ефективністю базисних препаратів [41].

О. М. Єгорова й співавт. показали, що клінічні прояви *Herpesviridae* залежать від імуного статусу організму, але в 43 % випадків їх довічна персистенція в організмі людини сприяє зміні клітинного й гуморального імунітету, приводячи до його функціональної недостатності й сприяючи формуванню імунодефіциту [42, 43, 44]. Оскільки патогенез РА тісно пов'язаний з дисфункцією Т і В клітин, природних кілерних клітин, фагоцитозу, що, може сприяти активації інфекції, яка стоїть на другому місці за частотою смертельних випадків при РА [14, 25, 43]. Отримані авторами результати свідчать про те, що включення протівірусних препаратів - панавіру або ацикловіру в комплексну терапію РА з рецидивуючою герпетичною інфекцією, сприяє потенціюванню протизапальної дії базисних препаратів, значно знижуючи активність РА.

У літературі є дані про позитивний вплив віростатиків на запальний процес [9, 44, 45], які повністю узгоджуються з отриманими даними. Відомо, що при наявності у хворого РА схованої латентно-вірусної інфекції, яка має перебіг, під впливом імуносупресії кортикостероїдами й базисними протизапальними препаратами, можлива провокація активації хвороби й утруднення вибору тактики лікування [46, 47, 48, 49, 50].

Підводячи підсумки того, що відомо про ВЕБ при РА можна сказати наступне: можливо, що він

відіграє роль у розвитку РА. Існують і цілком імовірні альтернативні пояснення - високий рівень інфікування може бути пов'язаний з дефектом клітинного імунітету при РА або пацієнти РА можуть бути більш схильні до інфекції/реактивації інфекції внаслідок лікування препаратами з імуносупресивною активністю.

Найбільш прийнятним поясненням потенційної ролі ВЕБ при РА уявляється те, що він сприяють розвитку аутоімунних захворювань у генетично схильних людей через (наприклад) молекулярну мімікрію й дисрегуляцію функції лейкоцитів. Однак подальші дослідження в цій області можуть вирішити цю головоломку зовсім непрогнозованим на сьогоднішній день чином.

### Перелік посилань

1. Коваленко, В. Н. Ревматоидный артрит: диагностика и лечение. [Текст] / В.Н. Коваленко, Н.М. Шуба, Л.Б. Шолохова и соавт. – Киев: Морион, 2001. - 272 с.
2. Вест, С. Дж. Секреты ревматологии. [Текст] / С. Дж. Вест. - Пер. с англ. – Москва - Санкт-Петербург: БИНОМ -«Невский диалект», 1999. – 768 с. – Библиогр.: с 151-233. – ISBN 5-7989-0137-8.
3. Борткевич, О. Прогрессирование локальных изменений костной ткани суставов у больных с ранним ревматоидным артритом и прогнозирование его течения. [Текст] / О. П. Борткевич // Український ревматологічний журнал. – 2003. - №3. – С. 62-68.
4. Коршунов, Н. Ревматоидный артрит: диагностика и лечение. [Текст] / Коршунов Н.И. // Русский медицинский журнал. – 2005. – Том 13. – №14. – С. 956-962. – ISSN: 1382-4368.
5. Коваленко, В. Некоторые тенденции в развитии ревматологии в начале XXI века (по материалам III конгресса EULAR). Иммунопатология и модели ревматических болезней. Ревматоидный артрит: клиника, диагностика и лечение. [Текст] / В.Н. Коваленко, А.М. Гнилориков, Г.А. Проценко // Український ревматологічний журнал. – 2003. – №11. – С. 61-69.
6. Шуба, Н. М. Обгрунтування сучасних підходів до лікування раннього ревматоїдного артриту. [Текст] / Н. М. Шуба – Київ, 2003. – 32 с.
7. Яременко, О. Современная стратегия базисной терапии ревматоидного артрита. [Текст] / Яременко О.Б. // Український ревматологічний журнал. – 2002. – №9. – С. 45-51.
8. Егорова, О. Значение определения антител к вирусам семейства Herpesviridae при ревматических заболеваниях. [Текст] / О. Н. Егорова, Р. М. Балабанова, Г. Н. Чувиров // Терапевтический архив. – 1999. - №5. – С. 57-61. – ISSN: 0040-3660.
9. Петров, А. Персистенция различных инфекционных агентов в мононуклеарных лейкоцитах крови в дебюте ревматоидного артрита. [Текст] / А. В. Петров, Л. В. Дударь, К. Д. Малый // Терапевтический архив. – 2004. - №5. – С. 32. – ISSN: 0040-3660.
10. Appel, H. Use of HLA-B27 Tetramers to Identify Low-Frequency Antigen-Specific T Cells in Chlamydia - Triggered Reactive Arthritis. [Text] / H. Appel, W. Kuon, M. Kuhne et al. // Arthritis Research & Therapy. – 2004. – Vol. 6(6). P. 521-534. - ISSN: 1478-6362.
11. Егорова, О. Интерферонотерапия при ревматических заболеваниях. [Текст] / О. Н. Егорова, Р. М. Балабанова // Русский медицинский журнал. – 1997. – Том 5. - №5. – С. 853-859. - ISSN 1382-4368.
12. Lennerz, C. Parvovirus B19-related chronic monoarthritis: immunohistochemical detection of virus-positive lymphocytes within the synovial tissue compartment: Two reported cases [Text] / C. Lennerz, H. Madry, S. Ehlhardt, Th. Venzke, K. D. Zangl, Y. Mehraeinl // Clinical Rheumatology. – 2004. – Vol. 23. – P. 59-62. – ISSN: 0770-3198.
13. Ferrell, P. Seroepidemiological study of relationships between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. [Text] / P. B. Ferrell, C. T. Aitcheson, G. R. Pearson, E. M. Tan // The Journal of Clinical Investigation. – 1981. – Vol. 67. – P. 681-687. – ISSN: 0021-9738.
14. Alvarez-Lafuente, R. Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. [Text] / R. Alvarez-Lafuente, B. Fernandez-Gutierrez, S. de Miguel et al. // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2005. – Vol.64. – P. 1357-1359. - ISSN: 0003-4967.
15. Balandraud, N. Epstein-Barr virus load in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: accurate quantification using real-time polymerase chain reaction. [Text] / N. Balandraud, J. B. Meynard, I. Auger et al. // Arthritis & Rheumatism. – 2003. –Vol. 48. - P. 1223–1228. - ISSN: 0049-0172.
16. Costenbader, K. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is the link? / K.H. Costenbader, E.W. Karlson // Arthritis Research & Therapy. – 2006. – Vol. 8. – P. 1186-1893. - ISSN: 1478-6362.
17. Klatt, T. Expansion of peripheral CD8+ CD28- T cells in response to Epstein-Barr virus in patients with rheumatoid arthritis. [Text] / T. Klatt, Q. Ouyang, T. Flad et al. // The Journal of rheumatology. – 2005. – Vol. 32. - P. 239–251. - ISSN: 0315-162X.
18. Kwok, S. Dysfunctional interferon- production by peripheral plasmacytoid dendritic cells upon Toll-like receptor-9 stimulation in patients with systemic lupus erythematosus. [E-resource] / S. Kwok, J. Lee, S. Park, M. Cho, S. Min, S. Hwan // Arthritis Research & Therapy. – 2008. - Vol.10. - doi:10.1186/ar2382. - ISSN: 1478-6362.
19. Kelaïdi, C. Long-term remission of an EBV-positive B cell lymphoproliferative disorder associated with rheumatoid arthritis under methotrexate with anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) monotherapy. [Text] / C. Kelaïdi, M. Tulliez, C. Lecoq-Lafon et al. // Leukemia. – 2002. - Vol. 16. – P. 2173-2174. - ISSN: 0887-6924.
20. Balandraud, N. What are the links between Epstein-Barr virus, lymphoma and tumor necrosis factor antagonism in rheumatoid arthritis? [Text] / N. Balandraud, J. Roudier, C. Roudier Semin // Arthritis &

Rheumatism. – 2005. – Vol. 34. – P. 31-33. – ISSN: 0049-0172.

21. Насонов, Е. Современные направления иммунологических исследований хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний человека. [Текст] / Е.Л. Насонов // *Терапевтический архив*. – 2001. - №8. – С. 43-46 - ISSN 0040-3660.

22. Петров, А. Порушення клітинного імунітету в дебюті ревматоїдного артриту: можливе діагностичне значення. / А.В. Петров // *Український ревматологічний журнал*. – 2005. – №1. – С. 7-11.

23. Anzilotti, C. Antidodies to viral citrullinated peptide in rheumatoid arthritis. / C. Anzilotti, G. Verlini, F. Pratesi. et al. // *The Journal of rheumatology*. – 2006. – Vol. 33. – P. 647-651. - ISSN: 0315-162X.

24. Berglin, E. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. / E. Berglin, L. Padyukov, U. Sundin et al. // *Arthritis Research & Therapy*. – 2004. – Vol. 6. – P. 303–308. - ISSN: 1478-6362.

25. Fujinami, R. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. [Text] / R. S. Fujinami, M. G. von Herrath, U. Christen, J. Lindsay // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2006. - Vol. 19. – P. 80-94. – ISSN: 0893-8512.

26. Fingerroth, J. Epstein-Barr virus receptor of human B lymphocytes is the C3d receptor CR2. [Text] / J. D. Fingerroth, J. J. Weis, T. F. Tedder, J. L. Strominger, P. A. Biro, D. T. Fearon // *National Academy of Sciences USA*. – 1984. – Vol. 81. – P. 4510–4514. - doi: 10.1073/pnas.81.14.4510. - ISSN: 1091-6490.

27. Li, Q. Epstein-Barr virus uses HLA class II as a cofactor for infection of B lymphocytes. [Text] / Q. Li, M. K. Spriggs, S. Kovats, S. M. Turk, M. R. Comeau, B. Nepom, L. M. Hutt-Fletcher // *Journal of Virology*. – 1997. – Vol. 71. – P. 4657–4662. - ISSN: 0022-538X.

28. Nemerow, G. Identification of gp350 as the viral glycoprotein mediating attachment of Epstein-Barr virus (EBV) to the EBV/C3d receptor of B cells: sequence homology of gp350 and C3 complement fragment C3d. [Text] / G. R. Nemerow, C. Mold, V. K. Schwend, V. Tollefson, N. R. Cooper // *Journal of Virology*. – 1987. – Vol. 61. – P. 1416–1420. - ISSN: 0022-538X.

29. Linde, A. Epstein-Barr virus: [Text] *Manual of Clinical Microbiology* / P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. A. Pfaller, R. H. Tenover, K. Tenover. - Vol. 2. Washington DC: ASM Press, 2003. - pp. 1331–1340.

30. Telfer, J. Expression of ferritin, transferrin receptor, and non-specific resistance associated macrophage proteins 1 and 2 (Nramp1 and Nramp2) in the human rheumatoid synovium. [Text] / J. F. Telfer, J. H. Brock // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2002. – Vol. 61 – P. 741-744. – ISSN: 0003-4967.

31. Ronnelid, J. Production of T-cell cytokines at the single-cell level in patients with inflammatory arthritides: enhanced activity in synovial fluid compared to blood. [Text] / J. Ronnelid, L. Berg, S. Rogberg et al. // *The Journal of rheumatology*. - 2005. – Vol. 32. – P. 1349-1353. - ISSN: 0315-162X.

32. Raza, K. Early rheumatoid arthritis characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. [Text] / K. Raza, F. Falciani, S. J. Curnow et al. // *Arthritis Research & Therapy*. – 2005. – Vol. 7. – P. 784-795. - ISSN: 1478-6362.

33. van Eden, W. Balancing the immune system: Th1 and Th2. [Text] / W. van Eden, R. van der Zee, P. van Kooten et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2002. – Vol.61. – P.ii25-ii28. – ISSN: 0003-4967.

34. Akbar, A. IFN-alpha and IFN-beta: a link between immune memory and chronic inflammation. [Text] / A. N. Akbar, J. M. Lord, M. Salmon // *Immunology Today*. – 2000. – Vol.21. – P.337–342. – ISSN: 0167-5699.

35. Volpe, E. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. [Text] / E. Volpe, N. Servant, R. Zollinger, S. I. Bogiatzi, P. Hupe, E. Barillot, V. Soumelis // *Nature Immunology*. – 2008. – Vol.9. – P. 650-657. - ISSN: 1529-2908.

36. Harrington, L. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. [Text] / L. E. Harrington, R. D. Hatton, P. R. Mangan, H. Turner, T. L. Murphy // *Nature Immunology*. – 2005. – Vol.6. – P. 1123-1132. - ISSN: 1529-2908.

37. Kwok, S. Dysfunctional interferon- production by peripheral plasmacytoid dendritic cells upon Toll-like receptor-9 stimulation in patients with systemic lupus erythematosus. [E-resource] / S. Kwok, J. Lee, S. Park, M. Cho, S. Min, S. Hwan // *Arthritis Research & Therapy*. – 2008. - Vol.10. - doi:10.1186/ar2382. - ISSN: 1478-6362.

38. Andersson, A. Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. [E-resource] / A. K Andersson, C. Li, F. M. Brennan // *Arthritis Research & Therapy*. – 2008. - Vol.10. - doi:10.1186/ar2370. - ISSN: 1478-6362.

39. Ng, W. Screening for family members of patients with nasopharyngeal carcinoma. [Text] / W. T. Ng, T. K. Yau, R. W. Yung, W. M. Sze, A. H. Tsang, A. L. Law, A. W. Lee // *International Journal of Cancer*. – 2005. – Vol. 113. – P. 998–1001. - ISSN: 0020-7136.

40. Kojima, M. Distribution of Epstein-Barr virus in systemic rheumatic disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, dermatomyositis) with associated lymphadenopathy: a study of 49 cases. [Text] / M. Kojima, N. Motoori, H. Itoh et al. // *International Journal of Surgical Pathology*. – 2005. – Vol. 13. – P. 273-278. – ISSN: 1066-8969.

41. Золотницкая, О. Влияние препаратов с противовирусной активностью на клиническое течение и иммунологическую картину больных ревматоидным артритом с персистенцией вирусов семейства Herpesviridae. [Текст] / О. Ю. Золотницкая // *Український ревматологічний журнал*. – 2005. - №4. – С. 71-74.

42. Егорова, О. Сравнительная эффективность Панавира и Ацикловира в комплексной терапии ревматоидного артрита, осложненного герпетической инфекцией. [Электронный ресурс] / О.

- Н. Егорова, Р. М. Балабанова, Н. Е. Лопатина, А. К. Каптаева, Т. П. Федина, Е. Г. Сажина, Е. Л. Насонов, Г. Н. Чувириков // panavir.ru/doc/panvsacikl.doc
43. Posnett, D. Amplification of autoimmune disease by infection. [Text] / D. N. Posnett, D. Yarilin. // Arthritis Research & Therapy. – 2005. – Vol. 7. – P. 74-84. - ISSN: 1478-6354.
44. Agarwal, V. Remission of rheumatoid arthritis after acute disseminated varicella-zoster infection. [Text] / V. Agarwal, R. Singh, S. Chauhan // Clinical Rheumatology. – 2006. – Vol. 21. – P. 1-2. – ISSN: 0770-3198.
45. Izumikawa, K. Adult Still's disease associated with cytomegalovirus infection. [Text] / K. Izumikawa, Y. Morinaga, A. Kondo et al. // Journal of Infection and Chemotherapy. – 2007. – Vol. 13. – P. 114-117. – ISSN: 1341-321X.
46. Torre-Cisneros, J. Infliximab does not activate replication of lymphotropic herpesviruses in patients with refractory rheumatoid arthritis. [Text] / J. Torre-Cisneros, M. Del Castillo, J. J. Castón et al. // Rheumatology. – 2005. - Vol. 44. – P. 1132-11325. – ISSN: 1462-0324.
47. Curtis, J. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. [Text] / J.R. Curtis, N. Patkar, A. Xie et al. // Arthritis & Rheumatism. – 2007. – Vol. 56. - P. 1125-1133. – ISSN: 0049-0172.
48. Balandraud, N. Long-term treatment with methotrexate or tumor necrosis factor alpha inhibitors does not increase epstein-barr virus load in patients with rheumatoid arthritis. [Text] / N. Balandraud, S. Guis, J. B. Meynard et al. // Arthritis & Rheumatism. – 2007. – Vol. 57. – P. 762-767. – ISSN: 0049-0172.
49. Belin, V. Cytomegalovirus infection in a patient with rheumatoid arthritis. [Text] / V. Belin, J. Tebib, E. Vignon // Joint Bone Spine. – 2003. – Vol. 70. – P. 303-306. - ISSN: 1297-319X.
50. Grootsholten, C. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. [Text] / C. Grootsholten, G. Ligtenberg, E. C. Hagen et al. // Kidney International. – 2006. – Vol. 70. – P. 732-742 - ISSN: 0085-2538.

**УДК 578.825+616.72-002.77**

**РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА ВІРУС  
ЕПШТЕЙН-БАРР**

**Гришина О.І.**

В статті проаналізоване дані літератури, що відносяться до ролі вірусу Епштейн-Барр (ВЕБ) при ревматоїдному артриті (РА). Приведені дані показують, що можливі різні причини інфікування пацієнтів РА – дефект клітинного імунітету при РА, медикаментозна терапія. В цілому, найбільш вірогідна тригерна роль ВЕБ у генетично схильних людей.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, вірус Епштейн-Барр, патогенез, імунітет.

**УДК 578.825+616.72-002.77**

**РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И ВИРУС  
ЭПШТЕЙН-БАРР**

**Гришина Е.И.**

В статье проанализированы данные литературы, касающиеся роли вируса Эпштейн-Барр (ВЭБ) при ревматоидном артрите (РА). Приведенные данные свидетельствуют о том, что возможны различные причины инфицирования пациентов РА – дефект клеточного иммунитета при РА, медикаментозная терапия. В целом, наиболее вероятно триггерная роль ВЭБ у генетически предрасположенных людей.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, вирус Эпштейн-Барр, патогенез, иммунитет.

**UDK 578.825+616.72-002.77**

**RHEUMATOID ARTHRITIS AND EPSTEIN-BARR  
VIRUS**

**Grishyna O.I.**

Recent publications on the potential relationship between Epstein-Barr virus (EBV) and rheumatoid arthritis were analyzed. The results suggest that the infection/reactivation of the virus as a consequence of defects in cellular immunity or drug treatment. Evidence points to EBV that could act as a trigger in genetically susceptible hosts.

**Key words:** rheumatoid arthritis, Epstein-Barr virus, pathogenesis, immunity.