

**ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С АКТИВЕН РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ ЗА  
ИНФЕКЦИЯ С EPSTEIN –BARR VIRUS**

**Владева Стоянка, Елена Кирилова, Никола Кирилов**  
*Медицински Факултет, Тракийски университет, Стара Загора*  
*Гр Стара Загора, ул Армейска 11, email: drvladeva@mf.uni-sz.bg*

**STUDY OF PATIENT WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS SFOREPSTEIN -  
BARR VIRUSINFECTION**

**Stoyanka Vladeva, Elena Kirilova Nikola Kirilov**  
*Medical Faculty, Thrakia university, Stara Zagora*

**ABSTRACT**

It is found that 90% of the individuals can be infected with the Epstein-Barr virus/ EBV. If the antibodies against the virus are tested, most often proves that the immune system/IP/has had a contact with it. In most cases, up to 6 months the immune system fights with it, although the virus remains in its immunocompetent cells. Sometimes it could be reactivated and chronic EBV infection could be developed. A relation between EBV and many autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis has been discovered. Objective: A study of patients with active rheumatoid arthritis for the presence of antibodies and antigens of EBV.

Material and Methods: 11 patients were studied with proven active rheumatoid arthritis of them two men and nine women for the presence of EBV VCA IgG, EBV VCA IgM and EBV EBNA IgG, EBV Viral Load.

Results: Two patients had positive Quantitative PCR- EBV Viral load, and all of the rest had high levels of EBV VCA IgG and EBNA Ig G. These high levels showed no correlation with the patient's age, activity, stage, duration or treatment. The results confirm the global data for the high frequency of antibodies against EBV in patients with RA.

Discussion: The cause of RA is unknown. For decades the role of the Epstein-Barr virus (EBV) in the pathogenesis of RA is examined. It is assumed that the EBV virus has etiologic role in autoimmune diseases such as RA. The specific viral suppression of T cell function in patients with arthritis is the cause for immunological disorders. Meaning that there is a genetic predisposition of the HLA-DRB1 \*0404 allele associated with the low frequency of T cells specific for EBV and for the conditions for virus replication. Antibody response against EBV may contribute to the chronic autoimmune inflammation and is associated with the development of RA.

*Key words: EBV infection, rheumatoid arthritis*

Вирусът на Епщайн-Бар (EBV, Human herpesvirus 4, HHV4) е открит през 1964 г. от Epstein и Barr чрез електронна микроскопия на клетъчна култура от тъкан на Бъркитов лимфом. Принадлежи към сем. Herpesviridae, подсем. Gammaherpesvirinae. Притежава линеарен двойноверижан ДНК геном (dsDNA) със сложно устройство и функционална организация. EBV е лимфотропен вирус с изразена трансформационна способност по отношение на лимфоидните клетки в организма, поради което демонстрира онкогенен потенциал. Прицелни клетки за EBV са назалният, орофарингеалният епител и В-лимфоцитите (рецептор CD21). Посредством секвенционен анализ е доказано наличието на два генотипа EBV, обозначавани като EBV-1 и EBV-2. Между двата типа, инфектиращи човешката популация има голямо сходство(1).

Съществуват доказателства, че инфекцията с EBV се свързва с повишен риск към някои аутоимунни заболявания, особено дерматомиозит, системен лупус еритематозес, ревматоиден артрит, синдром на Съогрен(2)

**Цел:** Изследване на пациенти с активен ревматоиден артрит за наличие на антитела и антигени на EBV.

**Материал и методи:** Изследвани са 11 пациенти със сигурен активен ревматоиден артрит, всички с положителен ревматоиден фактор, от тях 2 мъже и 9 жени, за наличие на EBV VCA IgG, EBV VCA IgM и EBV EBNA IgG, EBV Viral Load.

**Резултати и обсъждане:** Двама пациенти са имали позитивни Quantitative PCR- EBV Viral load, а всички останали са били положителни за EBV VCA IgG и EBNA Ig G. Тези резултати не показват зависимост от възрастта на пациента, активността, стадия, продължителността и лечението на пациента с РА. Те потвърждават световните данни за висока честота на антитела към EBV у болни с РА(3). Диагностиката на инфекцията с EBV се базира както на серологичния статус, така и на клиничната изява(4). Серологичното изследване се счита за златен стандарт в разграничаването на остра от минала EBV инфекция. При имunosупресирани индивиди обаче има инсуфициентен хуморален отговор срещу EBV, поради което серологичното изследване не винаги е надежден маркер за определяне на клинична диагноза.

IgG антителата към вирусния капсиден антиген (VCA) остават доживотно. EBV VCA IgM антителата се диагностицират при 90% от случаите на ранна остра инфекция, но при малък брой болни (около 10%) може да се докажат до 4 месеца след острата инфекция(5,6). Наличието на анти-VCA IgM е средство на избор за потвърждаване на остра инфекция. Тези антитела имат пик по време на прехода от ранната към острата фаза на заболяването и изчезват в рамките на 2-3 месеца. Почти едновременно с намаляване на циркулиращите анти-VCA IgM се появяват и анти-VCA IgG. Те имат пик между 2 и 4 седмици (в периода на острата инфекция), остават да персistirат до края на живота и са показателни за контакт с EBV под формата на безсимптомна или клинично проявена инфекция. Антителата към EBNA се появяват относително късно (3-6 седмици) след началото на заболяването при почти всички случаи на EBV инфекция и остават да персistirат. Тези антитела могат да липсват при имunosупресирани пациенти, както и при тези с хронична обострена EBV инфекция. Нашето изследване установи, че всички пациенти с позитивни EBV VCA IgG имат и позитивни VCA EBNA IgG.

От десетилетия се изследва и предполага ролята на Epstein-Barr virus (EBV) в патогенезата на РА(9). Специфичната вирусна супресия на Т клетъчната функция при болните с артрит е причина за имунологичните нарушения. Значение има и генетичната предиспозиция - HLA-DRB1\*0404 алела, асоцииран с ниска честота на Т специфични клетки за EBV и условията за репликация на вируса. Антителният отговор срещу EBV вероятно допринася за хронично автоимунно възпаление и е във връзка с развитието на РА(10).

#### Литература:

1. Sakamoto T, Uemura M, Fukui H, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection in an adult. Intern med 1992; 31:1190-1196.
2. Toussiot E, Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. Clin Rheumatol, 2008, 22: 883-896.
3. Catalano M A, D A Carson, S F Slovin. Antibodies to Epstein-Barr virus-determined antigens in normal subjects and in patients with seropositive rheumatoid arthritis Proc Natl Acad Sci U SA. 1979 Nov; 76(11):5825-5828
4. Cohen JI: Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 2000; 343:48-492.
5. Генова П. -Калу, А. Гоцева, М. Йорданова Серологично проследяване на анти EBV VCA IGG антитела в български пациенти през периода 2009 - 2011 г. Клинична медицина, 2013, 2, 7-10

6. Frangou, P., M. Buettner et G. Niedobitek. Epstein-Barr virus (EBV) infection in epithelial cells in vivo: rare detection of EBV replication in tongue mucosa but not in salivary glands. – *J. Infect. Dis.*, 191, 2005, № 2, 238-242.
7. Miyashita, E. M. et al. A novel form of Epstein-Barr virus latency in normal B cells in vivo. – *Cell*, 80, 1995, № 4, 593-601
8. Ternak G, Szucs G, Uj M. The serological signs of the Epstein-Barr virus(EBV) activity in the elderly. *Acta Microbiol & Immunol Hung*, 1997, 44, 133– 140.
9. Lixin Yang, Masayuki Hakoda Rheumatoid Factors Induce Signaling from B Cells, Leading to Epstein-Barr Virus and B-Cell Activation *J. Virol.* 2004 78 (18)9918-9923
10. Croia C, B Serafini, M Bombardieri Epstein-Barr virus persistence and infection of autoreactive plasma cells in synovial lymphoid structures in rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2013 72 (9)1559-1568