PARVOVIRUSAS B19: STRUKTŪRA, PATOGENEZĖ, EPIDEMIOLOGIJA, ORGANIZMO IMUNINIS ATSAKAS

Milda Naciūtė, Diana Mieliauskaitė, Iritė Girkontaitė

Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Inovatyvios medicinos centras

Raktažodžiai: parvovirusas B19, imuninis atsakas, patogenezė, infekcija, epidemiologija.

Santrauka

Parvovirusas B19 yra vienas mažiausių žinomų DNR genomą turinčių virusų, kurie gali infekuoti žinduolių ląsteles. Šis virusas paplitęs visame pasaulyje. Jis plinta lašeline būdu bei per donorų kraują. Parvoviruso B19 infekcija dažniausiai persergama vaikystėje ir daugelis suaugusiųjų jau turi IgG antikūnus prieš parvovirusą B19.

Parvoviruso B19 infekcija sukelia neženklius pažeidimus, neretai infekcijos metu nėra jokios klinikinės raiškos. Vaikams parvovirusas B19 sukelia infekcinę eritemą, o suaugusiems gali sukelti artralgijas ir artropatijas. Parvovirusas pavojingas asmenims, kuriems yra imuniniai ir hematologiniai sutrikimai, dėl parvoviruso B19 jiems gali atsirasti sunki anemija. Taip pat virusas pavojingas nėščioms moterims, nes sukelia vaisiaus pažeidimus, vaisiaus vandenligę, netgi persileidimus. Parvoviruso B19 infekcija dažniau būna sergant tam tikromis ligomis (reumatoidiniu artritu, raudonąja vilklige, esant lėtinio nuovargio sindromui, kardiopatijai). Kaip virusas veikia šių ligų patogenezėje iki šiol nėra žinoma. Šiame straipsnyje apibendrinami naujausi mokslinės literatūros duomenys apie parvoviruso B19 struktūrą, patogenezę, epidemiologiją, organizmo imuninį atsaką bei infekcijos nustatymo metodus.

Išvadas

Parvovirusai – vieni mažiausių DNR genomą turinčių virusų. Virusų šeimos *Parvoviridae* pavadinimas kilęs iš lotyniško žodžio „parvum“, reiškiančio „mažas“ [1, 2]. Parvovirusai gyvūnų pasaulyje plačiai paplitę, jie infekuoją stuburinius, vabzdžius ir vėžiagyvius. Mokslo bendruomenė daugiausia dėmesio skiria patologiniams žinduolių parvovirusams: šunis, kates, kiaules ir ypač žmones infekuojantiems parvovirusams. Žinomi 4 žmones infekuojan-

tys parvovirusai: dependovirusai, žmogaus bokavirusai, parvovirusas B19 ir PARV4 [3].

Žmogaus parvovirusą B19 pirmoji aprašė australė virusologė Yvonne Cossart, dirbusi Londono laboratorijoje, 1975 metais. Tirdama sveikų donorų kraujo serumą viename iš mėginių (B plokštelėje, 19 pozicijoje) pastebėjo neįprastą reakciją. Tuomet mokslininkė atliko hemagliutinacijos ir radioimuninius tyrimus hepatito B nustatymui, kurie buvo neigiami ir, galiausiai, elektroninės mikroskopijos nuotraukose išvydo virusų daleles, primenančias gyvūnų parvovirusus [4]. Po 5 metų Japonijoje aptiktas Nakatani („serumo dalelė, panaši į parvovirusą“) arba kitaip žmogaus parvovirusas, kuris pasirodė esantis tas pats Cossart aptiktas parvovirusas. Praėjus dešimtmėčiui nuo viruso atradimo, 1985 m. Virusų taksonomijos tarptautinis komitetas (International Committee on Taxonomy of Viruses) priskyrė šį virusą *Parvoviridae* šeimai ir suteikė oficialų pavadinimą – parvovirusas B19 [5].

Tiriant parvovirusą B19 aptiktos sąsajos su įvairiomis ligomis. 1981 m. pastebėta, kad infekuotiems ligoniams, sergantiems pjautuvine anemija, dažniau išsivysto aplastinė krizė, o 1983 m. nustatyta, kad šis virusas vaikams sukelia infekcinę eritemą. Neilgai trukus buvo aprašyti tokie simptomai, kaip vaisiaus praradimas per pirmus du nėštumo trimestrus [6, 7]. Vėliau aptiktas parvoviruso ryšys su įvairiomis autoimuninėmis ligomis. Nustačius, kad virusas gali būti perduodamas per donorų kraują, nuo 2002 m. Europoje rizikos grupėms perpilamas donorų kraujas tiriamas dėl B19 ir stengiamasi užtikrinti viruso pašalinimą [8, 9].

1986 m. buvo nustatyta parvoviruso B19 geno organizacija: atviro skaitymo rėmeliai, promotorius, pasikartojantys geno galai bei struktūriniai ir nestrukūriniai baltymai [10]. Po keleto metų – 1989 m., nustatyta, kad parvovirusas infekuoją ir dauginasi pirmtakinėse eritroidinėse ląstelėse [11], o 1993 m. parodyta, kad B19 infekcijai reikalingas paviršiaus receptorius – P antigenas [12]. Pirmasis neutralizuojantis viruso antigenas (VP2 baltymo N-galas – 328-344 a.r.) nustatytas 1991 m. ir tai davė pradžią kitiems viruso patogenezės bei imuninio atsako tyrimams

[13, 14]. Nors iki šių dienų sukaupta daug informacijos apie parvoviruso sukeltas ligas, viruso patogenezę bei padaryta didelė pažanga kuriant vakciną prieš B19, tačiau dar daug klausimų yra neatsakytų.

Šio straipsnio tikslas – apibendrinti mokslinės literatūros duomenis apie parvoviruso B19 struktūrą, patogenezę, epidemiologiją, organizmo imuninį atsaką bei infekcijos nustatymo metodus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Straipsnis parengtas pagal mokslinės literatūros sisteminės analizės rezultatus, kurie leidžia sisteminti ir vertinti sukauptus faktinius duomenis. Anglų kalba publikuotų mokslinės literatūros šaltinių paieška buvo vykdoma „PubMed“ duomenų bazėje. Paieškai anglų kalba naudoti šie raktažodžiai: „parvovirus B19“ and/or „cytokines“, „immune response“, „pathogenesis“, „structure“, „diseases“, „detection methods“. Šioje apžvalgoje taip pat naudoti duomenys aprašyti knygose „A practical guide to clinical virology“, „Fields Virology“, „Desk encyclopedia of general virology“. Apžvelgti 1989–2013 m. moksliniai straipsniai.

Rezultatai

Parvoviruso B19 struktūra ir organizacija. Parvovirusui B19 yra vieni mažiausių virusų. Jų viriono dydis yra tik 22–24 nm. Virusų genomą sudaro 5596 nukleotidų ilgio viengrandinė DNR. Koduojančioje srityje yra du atviro skaitymo rėmeliai, kurie turi vieną promotorių. Vykstant transkripcijai sintetinami 9 transkriptai, kuriems būdingas alternatyvus splaisingas [5].

Virusas ekspresuoja 5 baltymus (1 pav.) – du iš jų yra struktūriniai baltymai VP1 ir VP2, vienas didysis nestrukūrinis baltymas NS1 bei du mažieji nestrukūriniai 11 kDa ir 7,5 kDa baltymai [15].

Viruso kapsidė – ikosaedras, sudarytas iš 60 baltymų. Tai minimalus baltyminių subvienetų kiekis, reikalingas suformuoti ikosaedrinei viriono kapsidei. Viriono kapsidę sudaro du struktūriniai baltymai – VP1 ir VP2. Nustatyta, kad VP1 ir VP2 baltymai gali savaime susirinkti į kapsides, net ir nesant viruso DNR [5]. Didysis kapsidės baltymas VP2 apima 95 proc. kapsidės baltymų, o mažasis VP1

– 5 proc. [7]. Abu struktūriniai baltymai sudaro 80 proc. viriono masės [1]. Susirenkant kapsidei, paviršiuje atsiduria struktūrinių baltymų α kilpos, kurias imuninė sistema atpažįsta kaip antigenines determinantes. Virusų kapsidė labai stabili ir nėra lipidinio apvalkalėlio, dėl šių priežasčių virionai itin atsparūs aplinkos poveikiui. Virionas išlieka stabilus pH 3–9, 56°C temperatūroje, 60 min. Kadangi nėra lipidinio apvalkalėlio, virusas atsparus detergentams. B19 gali būti inaktyvuojamas formalinu, I2-propiolaktonu, hidroksilaminu ir oksiduojančiais agentais [3].

Kapsidės baltymai VP1 (2444–4786) ir VP2 (3125–4786) koduojami 5' genomo. Abu genai koduojami tame pačiame skaitymo rėmelyje. VP1 (84 kDa) ir VP2 (58 kDa) yra identiški baltymai, tik VP1 baltymas turi papildomas 227 aminorūgštis N-galinėje baltymo dalyje. Splaisingo metu transkriptas gali būti kerpamas skirtingose srityse ir dėl to transliuojamas VP1 arba VP2 baltymas. VP1 baltymo N-galas vadinamas unikaliu VP1 baltymo regionu (VP1u). Unikalus regionas išsikišęs į viriono paviršių, todėl imuninė sistema jį „panaudoja“ kaip linijinių epitopų šaltinį [8]. Šis regionas turi panašų į A2 fosfolipazės aktyvumą, kuris aktyvinamas paveikus žemomis pH. Aktyvus domeną fosfolipidus skaido į lizofosfolipidą (membraną lizuojanti detergentinė molekulė) ir arachidono rūgštį (uždegiminių signalų molekulė, tokia kaip leukotrienai ir prostaglandinai) [16]. Toks aktyvumas reikalingas infekcijos metu virusui išsilaivinti iš endocitozinės vakuolės ir patekti į ląstelės vidų. VP1u turi bazinės aminorūgštis, kurios nukreipia viriono pernešimą į branduolį. VP1 unikalus regionas reikalingas infektyvumui, bet ne kapsidės formavimui ar DNR pakavimui [3].

Nestrukūrinis baltymas NS1 koduojamas 3' galinėje genomo pusėje. Baltymas valdo viruso gyvenimo ciklą. NS1 baltymas yra daugiafunkcinis, nes turi keletą aktyvumų. Baltymo N-gale yra nukleotidų trifosfatų prisijungimo motyvas, šia dalimi baltymas jungiasi prie DNR. Centrinėje dalyje yra DNR kerpantis bei nuo ATP priklausomas helikazinis domenai, dalyvaujantys viruso replikacijos metu. C-galinė baltymo dalis yra P6 ir kitų ląstelinių promotorių transaktyvatorius [15]. Aktyvuojami TNF α , IL-6, NF- κ B baltymų ir STAT signalinių kelių genų promotoriai, tai sukelia uždegimą ir pažeidimus. NS1 veikia transkripcijos reguliaciją tiesiogiai sąveikaudamas su Sp1/Sp3 (cinko pirštelių motyvus turintys baltymai) transkripcijos aktyvatoriais [17]. Nestrukūrinis baltymas indukuoja apoptozę, nes aktyvina kaspazę 3 ir skatina apoptotinių kūnelių susidarymą, dėl to baltymas yra toksiškas ir sunkiai ekspresuojamas eukariotinėse ir prokariotinėse baltymų raiškos sistemose [18].

Mažiau ištirti yra mažieji nestrukūriniai baltymai 7,5

1 pav. Parvoviruso B19 struktūra

NS1 (77kD), 1 (7,5kD); 2 (11kD) – nestrukūriniai baltymai. VP1 (84kD) ir VP2 (58kD) – struktūriniai baltymai

kDa ir 11 kDa. 7,5 kDa koduojamas centrinėje genomo dalyje, o 11 kDa 5' galinėje genomo pusėje. 11 kDa baltymas turi tris prolinu turtingas sekas – Src3 motyvus, branduolio receptorių koaktyvatorius, 3-iojo ligando homologiją. Šis baltymas būtinas kapsidės baltymų sintezei infekuotose ląstelėse ir, manoma, kad dalyvauja viruso genomo pakavimo procese. 7,5 kDa baltymo funkcijos nežinomos [3, 19].

Nustatyti 3 parvoviruso genotipai: 1 genotipas – prototipas ir susiję izolatai; 2 genotipas – A6 ir LaLi kamienai ir susiję izolatai; 3 genotipas – V9 kamienas ir susiję izolatai. 1 ir 3 genotipai dar skirstomi į subtipus: 1a, 1b ir 3a, 3b [20]. Genotipas 1a yra paplitęs visame pasaulyje, 1b aptinkamas Azijoje. 2 genotipo parvovirusai aptinkami retai, tačiau sutinkami įvairiuose geografiniuose regionuose. Nustatyta, kad 2 genotipas Europoje buvo paplitęs iki 1960 m., bet vėliau dingo iš šio regiono. Šis genotipas aptiktas tik 2002 m. paciento odos mėginiuose, tačiau vėliau išskirtas ir iš kitų organų [19]. 3 genotipas nustatytas aplastine krize sergančio vaiko kraujyje [21]. 3a ir 3b genotipai nepaplitę Šiaurės Europoje, o dažniausiai sutinkami Vakarų Afrikoje. 3 genotipas paplito tik per paskutinius 70 metų [2,20,22].

Viruso genotipai skiriasi ~10 proc. sekų skirtumu. Didžiausi skirtumai nustatyti P6 promotoriaus srityje. Čia DNR sekos skirtumai siekia >20 proc., tačiau promotoriaus stiprumas vienodas visuose kamienuose ir aktyviausias permissyviose ląstelėse (kuriose gali daugintis). Poliadenilimo sekos vienodos visuose trijuose genotipuose. Atviro skaitymo rėmelio DNR sekos skiriasi 9-12 proc., tačiau aminorūgščių skirtumai siekia tik 1,1-1,4 proc. VP1 baltymo unikalaus regiono variabilumas yra didžiausias. 2 genotipo kamienai šiame regione nuo prototipo skiriasi 4,4 proc., o 3 genotipo kamienai – 6,6 proc. Visgi fosfolipazės aktyvumo regionas (130-195) yra labai konservatyvus, o variacijos susitelkusios unikalaus regiono N-gale. NS1 baltymo aktyvūs regionai konservatyviausi, tačiau DNR seka tarp kamienų skiriasi ~13 proc. ir aminorūgščių skirtumai siekia ~6 proc. 11 kDa baltymas skiriasi visuose genotipuose [19].

Ištirta genotipų molekulinė charakteristika. Invertuotų terminalinių pasikartojimų tyrimai parodė, kad 1 genotipo ITP gali replikuoti 3 genotipo virusus, bet ne 2 tipo. Taip pat ištirta, kad tiek 2, tiek 3 genotipo virusų nestruktūrinis baltymas NS1 indukuoja apoptozę infekuotose ląstelėse kaip ir prototipinis virusas. Tuo tarpu 2 genotipo NS1 baltymas nepalaiko 1 genotipo replikacijos. Tarp 1 ir 2 genotipų NS1 baltymų yra 6% skirtumas, kuris sumažina NS1 galimybes prisijungti prie ITP srities. 2 genotipas taip pat skiriasi tuo, kad neturi A1-2 splaisingo akceptoriaus srities (įvykusi mutacija A į G). Manoma, kad dėl to išsikerpa didelė genomo sritis ir sumažėja kapsidės baltymų transliacijos aktyvumas [23].

Nepaisant skirtumų, visi kamienai yra vienodos funkcinės charakteristikos. Visi kamienai sukelia hemagliutinaciją. Antikūnai prieš genotipus veikia 100% kryžmiškai reaktyviai. Kamienų klinikinė svarba nežinoma, tačiau nustatyta, kad 1 genotipo infekcijos metu kraujyje aptinkami daug didesni viruso titrai nei infekavus 2 ir 3 genotipams [19, 23].

Patogenezė ir infekcija. Virusas efektyviai patenka ir replikuoja ląstelėse, kurios turi specifinius receptorių bei yra S ląstelės ciklo fazėje. Tokios ląstelės yra virusui jautres ir tinkamos vystymuisi. Parvovirusas B19 infekuoja ir dauginasi CD36⁺ eritroidinėse kamieninėse ląstelėse – raudonųjų kraujo kūnelių ląstelėse pirmtakėse. Mėginant užauginti virusą įvairiose ląstelių kultūrose, mokslininkai nustatė, kad virusas dauginasi būtent šiose ląstelėse, nes slopina jų kolonijų formavimąsi. Infekcijos metu virusas sustabdo eritropoezę. Eritroidinės kamieninės ląstelės aptinkamos kaulų čiulpuose, periferiniame kraujyje bei vaisiaus kepenyse [8].

B19 prisijungia ir patenka į ląstelę panaudodamas tris ląstelinius receptorių. Virusui reikalingas receptorių – globozidas (glikosfingolipido tetraheksozės ceramidas) arba kraujo grupės P antigenas (P-ag) [6]. Virusas negali infekuoti žmonių, turinčių mutaciją P antigeno gene [17]. P antigenas ekspresuojamas ant hematopoetinių kamieninių ląstelių, megakariocitų, eritroblastų, endotelio, kepenų, širdies, plaučių, sinovinės membranos ląstelių [21]. Receptoriaus ekspresija ant kitų audinių ląstelių paaiškina, kaip virusas gali plisti nehematopoetinėse organų sistemose. Receptorių ekspresuojamas eritrocitų paviršiuje, taigi, virusas sukelia raudonųjų kraujo kūnelių agliutinaciją [5]. Virusas patenka į vaisių ir infekuoja vaisiaus miocitus ir hepatocitus, nes gauruotieji placentos trofoblastai turi globozidą [6]. Globozidas taip pat aptinkamas ir kai kuriuose nežmogiškuose primatuose – krabaėdėse beždžionėse, makakose. Parvovirusas infekuoja globozidą turinčius gyvūnus [2, 24]. Nustatyta, kad globozido ekspresijos lygis nekoreliuoja su infektyvumu. Taigi, šis receptorių reikalingas viruso prisijungimui, bet ne perėjimui į ląstelę. Efektyviai infekcijai dar reikia bent dviejų koreceptorių. Vienas jų – $\alpha 5\beta 1$ -integrinas, dalyvaujantis ląstelių adhezijoje ir ekspresuojamas ant eritroidinių ląstelių pirmtakių [21]. Kita molekulė Ku80 – vilkligės autoantigenas, branduolinis baltymas, kuris lokalizuojasi ląstelės membranoje [25].

Prisijungęs prie specifinių receptorių virusas į ląstelę patenka endocitozės būdu. Patekus į ląstelę endocitozinė vakuolė rūgštinama: dėl V-ATPazių veikimo į vakuolės vidų pernešami H⁺ jonai. Virusas patenka į citozolį panaudodamas žemu endosomos pH. Parvovirusų VP1 baltymo unikalus regionas turi panašų į A2 fosfolipazės aktyvu-

mą, kuris aktyvinamas paveikus žemomis pH. Fosfolipazė suardo endocitozinės vakuolės lipidinę membraną. Citozolyje parvovirusas B19 į branduolį pernešamas tubulino mikrovamzdeliais, dalyvaujant dineinui. VP1 baltymo N-galinėje dalyje esanti branduolinės lokalizacijos seka nukreipia virusą į branduolį. Branduolio pora siekia 39 nm, todėl virusas (22 – 24 nm) laisvai pereina per branduolio porą [3].

Neaišku, kaip DNR atpalaiduojama iš kapsidės replikacijai. Mažąjo pelių viruso ir adeno asocijuoto viruso 20-30 5' galo nukleotidai išsikiša į kapsidės išorę. Jei polimerazė panaudoja šią liekaną replikacijos iniciacijai, viruso kapsidės nereikia išardyti. Panašus modelis gali būti pritaikytas parvovirusui B19, tačiau kol kas tai yra tik hipotezė. Replikacija vyksta „besisukančio rato – plaukų smeigtuko“ (angl. *rolling-hairpin*) mechanizmu. Dėl palindrominių sekų 3' galas suformuoja plaukų smeigtuko struktūrą, kuri yra replikacijos pradžios pradmuo. Replikaciją vykdo DNR delta polimerazė. Grandinė ilginama ir kovalentiškai sujungiama su kito galo 5' plaukų smeigtuko struktūra. NS1 baltymas kerpa susidariusią dvigrandinę DNR per 18 nukleotidų nuo tikrojo 5' galo. Susidaro nauja plaukų smeigtuko struktūra vėl funkcionuojanti kaip replikacijos pradmuo [3].

Eritropoetinas per Epo receptorių aktyvina viruso replikaciją. Kaip eritropoetinas skatina ekspresiją nežinoma. Nustatyta, kad viruso replikacijos reguliacijoje dalyvauja STAT5A ir MEK/ERK signaliniai keliai. Šie signaliniai keliai nulemia eritroidinių kamieninių ląstelių proliferaciją ir diferenciaciją į eritrocitus. STAT5A – aktyvina proliferaciją ir diferenciaciją, MEK/ERK – slopina. Žinoma, kad eritropoetinas per Epo receptorių aktyvina Jak2 kinazę. Jak2 inicijuoja kinazių kaskadą, kuri aktyvuoja STAT5A, MEK/ERK ir PI3K signalinių kelių kinazes. NS1 baltymas sąveikauja su MEK/ERK signalinio kelio dalyviu GrB. Slopina signalinį kelią infekcijos metu ir palengvina replikaciją [26]. NS1 baltymas tai pat sustabdo ląstelės ciklą vėlyvojoje S fazėje, nes ląstelinės S fazės faktoriai dalyvauja virusinės DNR replikacijoje. Vėlyvoji S fazės stadija yra tinkamiausia viruso replikacijai [27].

Transkripcija prasideda nuo NS1 baltymo, nes jis dalyvauja vėlyvųjų viruso genų ekspresijoje. Po transliacijos baltymas fosforilinamas ir kolokalizuoja su kitais NS1 citozolyje, kol pernešami į branduolį. Struktūriniai baltymai sintetinami citozolyje, vėliau jie pernešami į branduolį. Struktūriniai baltymai į branduolį pernešami trimerais. VP1 baltymo N-galinė seka koduoja pernešimo į branduolį signalą.

Branduolyje kapsidės susirenka spontaniškai. DNR inkorporuojama, kol kapsidė dar pilnai nesusirinkusi. Šiame procese dalyvauja NS1 baltymas. Kapsidės baltymai fosforilinami ir virionai išnešami iš branduolio. Lizavus ląstelę šeimininkę virusai patenka į aplinką [3].

Aprašyti mechanizmai vyksta parvovirusui B19 jautrioje ir tinkamose dauginis ląstelėse. Tačiau virusas gali infekuoti jautrias ląsteles, kurios turi virusui specifiskus receptorių (trombocitai, retikuliocitai, neutrofilai ir kitos baltosios kraujo ląstelės), tačiau negali efektyviai replikuoti. Tokiose ląstelėse nevyksta pilna genų transkripcija [28]. Virusinis promotorius (P6) skatina tik NS1 baltymo ekspresiją, o kapsidės baltymai neekspresuojami (permisyviose (vystymuisi tinkamose) ląstelėse dominuoja kapsidės baltymų raiška). NS1 baltymas yra citotoksiškas ir gali stimuliuoti apoptotinių kūnelių susidarymą. Jo hiperekspresija lemia ląstelės ciklo areštą ir ląstelės žūtį [18]. Nors virusas nereplikuoja, tačiau vis vien sukelia infekuotos ląstelės žūtį [29, 30].

B19 parvovirusas patenka į žmogaus organizmą ir infekuoja įvairių organų sistemų ląsteles. Jose persistuoja labai ilgai arba visą gyvenimą. Dėl šios priežasties viruso DNR galima aptikti kaulų čiulpuose, odoje, sinoviniame skystyje, kepenyse ir miokarde praėjus ilgam laikui tarpui nuo infekcijos [31].

In vitro B19 replikuoja pirminėse žmogaus kaulų čiulpu ląstelėse, tačiau virusas sunkiai dauginasi audinių kultūrose. Parvovirusas B19 replikuoja keliuose ląstelių kultūrose: megakarioblastoidinėse ląstelėse (UT7/Epo ląstelių linija ir jos subklonas UT7/Epo-S1) ir eritroidinėse leukeminėse ląstelių linijose (KU812Ep6). Nors virusas dauginasi šiose ląstelių linijose, tačiau viruso produkcija neefektyvi, silpna ir pusiau permisyvi [26].

Imuninis atsakas. Imuninė sistema paprastai greitai ir efektyviai susidoroja su parvoviruso B19 infekcija, nes virusas yra labai imunogeniškas. Buvo manoma, kad virusas veikia „smūgiuok ir bėk“ principu, nes patekęs į organizmą virusas greitai pasidagina ir sukelia viremiją, tačiau taip pat greitai sunaikinamas imuninės sistemos. Nustačius, kad po infekcijos virusas persistuoja žmogaus organizmo ląstelėse, dabar šis infekcijos tipas įvardijamas „smūgiuok ir pasilik“ veikimu. Virusas lizuoja infekuotas ląsteles ir patenka į tarpląstelinę erdmę ir kraują. Organizme pasklidusius virionus naikina humoralinis imuninis atsakas. Prieš parvovirusą susidarę antikūnai nuo pakartotinės infekcijos organizmą apsaugo visą gyvenimą (jeigu nepažeidžiama imuninė sistema). Ląstelinis imuninis atsakas nukreiptas prieš infekuotas, bet nelizuotas ląsteles. Bet koku atveju, tiek humoralinis, tiek ląstelinis imunitetas svarbūs efektyviam parvoviruso B19 infekcijos nuslopimui [6].

Humoralinis imunitetas ir infekcija. Nuslopinant parvoviruso infekciją dominuoja humoralinis imuninis atsakas. Humoralinio imuninio atsako metu susidaro antikūnai prieš B19, kurie yra ypač svarbūs imuninės sistemos komponentai antivirusiniam atsakui. Dažniausiai antikūnai infekciją pašalina per keletą savaičių ir susida-

riusios atminties B ląstelės sukuria ilgalaikį imunitetą [6].

Po viruso infekcijos praėjus 10-14 dienų paciento kraujyje pasirodo pirmieji virusui specifiški antikūnai, priklausantys IgM klasei. IgM aptinkami iki 10 infekcijos savaitės [15]. Virusui infekavus organizmą pirmieji atsiranda IgM. Jei kraujyje aptinkami šie antikūnai, tai rodo ūmią infekcijos stadiją. Netrukus po IgM pasirodo ir IgG antikūnai – 2-3 infekcijos savaitę. IgG antikūnai nulemia ilgalaikę apsaugą. Pakartotinos infekcijos atveju dominuoja IgG, o IgM susidaro daug mažiau [7]. Dominuojančios antikūnų subklasės: IgG1 ir IgG3. Vystantis imunitetui antikūnų subklasės persijungia iš IgG3 į IgG4 ir IgG2 [32, 33]. Rečiau aptinkami IgA antikūnai, kurie naikina B19 virusą kvėpavimo takuose [6]. IgE nustatyti ankstyviausiose infekcijos stadijose, tačiau jų funkcija B19 parvoviruso infekcijoje nežinoma. Vystantis imuniniam atsakui IgE klasė persijungia į IgA, todėl jei padaugėja IgA, sumažėja IgE [34].

Neutralizuojantys IgM ir IgG antikūnai, kurie pasirodo pirmieji, yra specifiški parvoviruso kapsidės baltymams. IgM imuninis atsakas dominuoja prieš VP1 baltymo konformacinius epitopus. Šiek tiek mažiau neutralizuojančių IgM klasės antikūnų susidaro prieš VP1 linijinius ir VP2 konformacinius epitopus. Mažiausiai IgM antikūnų aptinkama prieš VP2 linijinius epitopus. Taip yra dėl to, kad imuninio atsako eigoje IgM klasės antikūnai persijungia į IgG klasės antikūnus prieš VP2 linijinius epitopus [7, 35]. Tolimesniuose imuninio atsako formavimosi etapuose palaipsniui mažėja IgG antikūnų prieš VP2 linijinius epitopus, juos pakeičia antikūnai prieš VP2 ir VP1 baltymų koformacinius epitopus. Vyksta įdomus imunologinis fenomenas – antikūnų epitopų pasikeitimas iš linijinių į konformacinius. Praėjus 6-12 mėnesiams nuo infekcijos jau nebėra antikūnų prieš linijinius epitopus, o susidaro antikūnai prieš konformacinius VP1/VP2 kapsidės epitopus. Tai vyksta dėl to, kad dendritinės ląstelės savo paviršiuje prisijungia virusines daleles ir pateikia B ląstelėms. Taigi, atsiranda galimybė atpažinti konformacinius epitopus ir imuninis atsakas tampa specifiškesnis. Atminties B ląstelės, kurios sukuria ilgalaikį imunitetą, daugiausia atpažįsta konformacinius kapsidės baltymų epitopus [17, 32]. Linijiniai antikūnų epitopai dominuoja tik prieš VP1 baltymo unikalų regioną [6]. Kapsidės paviršiuje išsidėstę VP1u regiono linijiniai epitopai yra gausus epitopų šaltinis humoralinei imuninei sistemai [31].

Virusiniai epitopai yra kapsidės paviršiuje. VP1 baltymo unikalų regionas yra imunodominuojanti baltymo dalis, kurioje susikaupę B ir T ląstelių epitopai [31]. Didžiausias imunoreaktyvumas nustatytas prieš VP1 unikalų regiono N-galą – prieš šią sritį susidaro daugiausiai IgG klasės antikūnų [36]. Taip pat virusą neutralizuojančių

antikūnų atpažįstami epitopai yra aplink P antigeno prisijungimo vietą [37]. Stiprus imunoreaktyvumas nustatytas VP2 baltymo C-galiniame domene ir toje sekos srityje, kuri jungia abu kapsidės baltymus. Stiprus ryšius su antikūnais sudaro šiose srityse aptinkamos polilizino liekanos [38].

Antikūnai prieš NS1 baltymą susidaro daug vėliau, praėjus apytiksiai 6 savaitėms nuo infekcijos ir tokie antikūnai turi sąsajas su „rimta“ lėtine infekcija [17, 39]. Paprastai šio baltymo nėra daug, nes tai nestruktūrinis baltymas ir imuninė sistema menkai į jį reaguoja. Tačiau esant stipriai ir persistuojančiai infekcijai jo į kraują patenka daugiau. Ligos eigoje ląstelės lizuojamos ir atpalaiduojamas NS1 baltymas, kurį imuninė sistema gali atpažinti. Prieš NS1 susidaro IgG klasės antikūnai. 23 proc. žmonių, kurie buvo infekuoti parvovirusu B19, turi antikūnus prieš NS1. Persistuojančių ir lėtinių infekcijų atvejais 80 proc. pacientų turi antikūnus prieš NS1 [29]. Antikūnai susidaro prieš baltymo konformacinius epitopus [5].

Ląstelinis imunitetas ir infekcija. Pagrindinį vaidmenį kovoje su parvovirusu B19 atlieka antikūnai, neutralizuojantys virusą kraujyje, tačiau efektyviam imunitetui susidaryti būtinas ląstelinis imunitetas, kuriame dalyvauja pagalbinės CD4⁺ T ląstelės (Th limfocitai) ir citotoksinės CD8⁺ T ląstelės (CTL limfocitai).

CD4⁺ limfocitai išskiria citokinus ir taip moduliuoja imuninę sistemą [6]. Citotoksinės (CD8⁺) T ląstelės (CTL limfocitai) naikina viruso infekciją pašalindamos infekuotas ląsteles. Po pirminės parvoviruso B19 infekcijos kraujyje pradeda cirkuluoti atminties T ląstelės, kurios turi didelį proliferacijos potencialą pakartotinos infekcijos atveju ir greitai ima proliferuoti organizme aptikus virusą [40].

CD4⁺ T ląstelės perjungia antikūnų klases ir skatina jų afiniškumo brendimą. Jos stimuliuoja B ląsteles ir indukuoja B ląstelių lemiamą antikūnų produkciją, dėl to susidaro ilgalaikis imunitetas [41]. Aktyviausia šių ląstelių proliferacija ir citokinų produkcija pastebima ankstyvose infekcijos stadijose. Antigeną pateikiančios ląstelės pristato viruso antigenus pradinėms CD4⁺ T ląstelėms per HLA II molekules. CD4⁺ ląstelės, atsakydamos į antigeną, proliferuoja, produkuoja įvairius citokinus, kurie reguliuoja imuninį atsaką (Franssila ir kiti, 2001). *Ex vivo* tyrimuose 90 proc. T ląstelių stimuliuoja VP2, o 80 proc. – VP1 baltymas [17]. Ypač svarbus ląstelinio imuniteto formavimuisi VP1 baltymo unikalų regionas, indukuojantis CD4⁺ ląstelių proliferaciją ūminėje infekcijos stadijoje [31]. Tačiau šis atsakas neaptiktas seniai buvusiose infekcijose [41].

Parvoviruso infekcijoje dalyvauja dvi pagalbinės CD4⁺ ląstelių grupės (Th1 ir Th2), jos produkuoja skirtingus citokinus ir valdo imuninį atsaką. Th1 – atsakingos už uždegiminių reakcijų skatinimą, hiperjautrumą ir ląstelinio

imuniteto indukciją prieš viduląstelinis patogenus. Jų produkuojami citokinai skatina $CD8^+$ T ląstelių diferenciaciją į aktyvintus citotoksinius T leukocitus bei aktyvina makrofagus. Th1 pradeda produkuoti citokinus praėjus dviem savaitėms nuo B19 infekcijos [42]. Th2 atsakas į B19 infekciją menkai ištirtas. Th2 citokinai pasirodo pirmomis infekcijos dienomis, tačiau menkai produkuojami ūmių ir chroniškų infekcijų atveju [42, 43]. Pirminės infekcijos metu aptinkami tiek Th1, tiek Th2 citokinai [6]. Trečiosios pagalbinų T ląstelių grupės – Th17 limfocitų veikimas B19 parvoviruso infekcijoje netirtas. Šios grupės ląstelės produkuoja uždegiminį citokiną IL-17, kuris siejamas su autoimuninėmis ligomis ir uždegimais [44].

Esant lėtinėms ir ūminėms infekcijoms sutrinka citokinų santykis. Esant ūminei parvoviruso B19 infekcijai, yra aptiktas TNF α , IFN γ , IL-4, IL-6, IL-2, IL-10, IL-12 padidėjimas kraujyje. Kai kurių citokinų (TNF α , IFN γ) kiekis laikosi padidėjęs lėtinėje fazėje, o taip pat ir po infekcijos [33, 43, 45, 46]. Padidėjęs TNF α kiekis siejamas su tuo, kad NS1 baltymas aktyvina TNF α geno promotorių, todėl sukelia TNF α hiperprodukciją [33]. Tačiau kai kurie literatūros šaltiniai [45] byloja apie IL-6 ir TNF α kiekio kraujyje sumažėjimą tuo atveju, kai B19 infekcija sukelia į reumatoidinį artritą panašius požymius.

Su viruso infekcija kovoja ir citotoksiniai $CD8^+$ T limfocitai (CTL). Citotoksinės ląstelės naikina virusu infekuotas ląsteles. Infekuotos ląstelės pateikia virusinius epitopus per MHC I molekules. Tuomet CTL ląstelės TCR receptorių pagalba atpažįsta virusinius epitopus ir indukuoja infekuotos ląstelės žūtį [47]. Šios ląstelės kontroliuoja audinių infekcijas, nes ten antikūnai mažiau efektyvūs [48]. CTL ląstelių atsakas dominuoja prieš NS1 baltymo epitopus. Citotoksiniai T limfocitai veikia vos prieš kelis NS1 baltymo epitopus. Dėl tokio siauro TCR repertuaro virusas mutuo-damas gali „pasprukti“ nuo imuninio atsako [47]. Ūminės ir lėtinės infekcijos stadijos metu citotoksinės ląstelės veikia labai stipriai, nustatomas CTL ląstelių pikas [6]. Ląstelių atsakas ilgai trunka po infekcijos. Tai vienas ilgiausiai trunkančių atsakų – aktyvus ląstelinis imunitetas išlieka iki dviejų metų po infekcijos [49]. Tačiau organizme aptinkama nedidelė CTL populiacija net daugeliui metų praėjus po B19 infekcijos [47]. Imuninis atsakas į parvoviruso B19 infekciją susistemintas 2 paveiksle.

Epidemiologija. Virusas paplitęs visame pasaulyje. Besivystančiose šalyse viruso infekcija dažnesnė, nei išsivysčiusiose šalyse. Vidutinio klimato juostose B19 dažniau infekuojama vaikų nei suaugusiųjų [50].

Parvovirusas B19 – vidutiniškai užkrečiamas viru-

2 pav. T ir B ląstelių atsako į B19 infekciją schema. Po parvoviruso B19 infekcijos B ląstelės proliferuoja, diferencijuojasi į atminties ir plazmines ląsteles. Atminties ląstelės po pakartotinės B19 infekcijos greitai virsta antikūnus produkuojančiomis plazminėmis ląstelėmis. Plazminės ląstelės produkuoja IgM ir IgG antikūnus, kurie atpažįsta konformacinius (N) ir linijinius (D) kapsidės baltymų (VP1 ir VP2) ir nestruktūrinio baltymo (NS1) epitopus. Antigeną pateikiančios ląstelės (APL) pateikia viruso epitopus naivioms $CD4^+$ ir $CD8^+$ T ląstelėms. Aktyvuotos T ląstelės išskiria citokinus, skatinančius antivirusinius procesus

sas. Infekcijos yra sezoninės, būdingos žiemos pabaigoje/pavasario pradžioje. Epidemijos kartojasi kas 3-4 metus. Dažniausiai parvoviruso infekcija žmogus persergera vieną kartą, retais atvejais, dažniausiai sutrikus imunitetui, parvovirusas infekuoja daugiau kartų [51]. Dažniausiai serga mokyklinio amžiaus vaikai [52]. 15% ikimokyklinio amžiaus vaikų yra serologiškai teigiami (kraujyje aptinkami IgG antikūnai prieš B19), paauglių – 50 proc., o vyresnio amžiaus žmonių net 85 proc. [6].

Esant infekcijai kraujyje labai išauga virionų skaičius. Jau 5 infekcijos dieną virusas aptinkamas kraujo serume. Viremija piką pasiekia 8 infekcijos dieną, kai virionų skaičius gali siekti 10^{13} virionų/mL kraujo. Vėliau virionų skaičius krenta dėl pasirodančių IgM antikūnų [7].

Viruso inkubacinis periodas trunka 4-14 dienų [53]. Infekcijos nešiotojas aplinkinius parvovirusu gali užkrėsti 7-14 infekcijos dienomis [52]. Virusas perduodamas oro lašeline būdu, nes organizme virusas kaupiasi kvėpavimo takuose. Taip pat virusas plinta per donorų kraują ar kraujo produktus. B19 labai rezistentiškas ir gali išvengti viruso pašalinimo procedūrų, taikomų donorų kraujui. Nuo 2002 metų kraujo produktai tikrinami dėl parvoviruso B19, perpilant juos rizikos grupėms priklausančioms asmenims. Europos Farmakopėja nustatė, kad plazmos produktai laikomi saugiais Europoje, jei neviršija 10^4 viruso dalelių/mL kraujo [54]. Kompanijos stengiasi minimizuoti B19 kiekį kraujyje: atskirai išskiria raudonąsias kraujo ląsteles, albuminą ar imunoglobulinus [17].

Rizikos grupėms priklausančioms asmenims viruso infekcija pavojingiausia. Rizikos grupei priskiriami žmonės, kuriems yra hematologiniai sutrikimai, dėl kurių raudonųjų kraujo kūnelių gyvenimo trukmė sutrumpėja. Tai pacientai, sergantys pjautuvine anemija, hemolizine anemija, įgimta sferocitoze, taip pat hemofilija [52]. Taip pat asmenys, kurių imuninė sistema yra sutrikusi: sergantys AIDS [55], pacientai, kuriems atliekama organų transplantacija ar perpilami kaulų čiulpai [9, 56], onkologiniai ligoniniai [57]. Virusas pavojingas serologiškai neigiamoms pagal IgG prieš B19 nėščioms moterims. B19 gali pereiti per placentą ir pažeisti vaisių. Dėl to nėščioms moterims patariama vengti kontakto su sergančiaisiais lėtine B19 infekcija ir kurių imunitetas yra susilpnėjęs [58].

Infekcijos nustatymas. Virusų infekcija nustatoma serologiškai (antikūnų nustatymas), tiesiogiai (DNR ir viruso baltymų nustatymas) arba histologiškai kraujyje, amniono skystyje, kaulų čiulpuose ar kituose organuose (kepenys, plaučiai, inkstai) [53].

Antikūnus prieš virusą galima nustatyti ELISA, imunoblotingu ir imunofluorescenciniais metodais [59]. Šiems metodams reikia viruso baltymų, jų fragmentų ar virusų

kapsidžių. Virusų dalims gauti panaudojamos bakterijų, mielių arba vabzdžių ląstelių ekspresijos sistemos [2]. IgM antikūnų nustatymas rodo ūminę infekcijos stadiją, juos galima aptikti 2-4 mėnesius po infekcijos. Ilgesnė IgM ekspresija gali būti dėl užsitęsusios B19 infekcijos. Tuomet metodai bus nepatikimi nustatant ūminę infekcijos stadiją [60]. IgG antikūnai po infekcijos kraujyje cirkuliuoja visą gyvenimą. Taigi jei žmogus buvo infekuotas, IgG bus aptinkami visada. Tiesa, antikūnų nustatymas gali būti klaidingai neigiamas stiprios viremijos metu. Tokiu atveju imunoglobulinai kraujyje susijungia su virusinėmis dalelėmis, todėl neaptinkami naudojant serologinius metodus. Be to, antikūnai nesusidaro esant nusilpusiam ar pažeistam imunitetui, todėl rezultatai bus klaidingai neigiami [53]. Kartais su detekcijai naudojamais B19 baltymų epitopais kryžmiškai reaktyviai reaguoja tymų, raudonukės, EBV, CMV virusų antikūnai, tuomet rezultatai bus klaidingai teigiami [3].

Polimerazės grandžių reakcija (PGR) – ypač jautrus metodas virusui nustatyti. Naudojami PGR, realaus laiko PGR bei kiekybinės PGR metodai. Kiekybinės PGR metodu aptinkami labai maži parvoviruso DNR kiekiai – 200 IU/mL [20]. Šis metodas leidžia aptikti viruso DNR pacientuose, kurių imunitetas yra pažeistas. Tuomet netinkami serologiniai metodai, be to, viruso DNR aptinkama praėjus ilgam laikui nuo infekcijos [53]. PGR naudojamas vaisiaus amniono skysčio tyrimuose. PGR metodu tiriamos neseniai buvusios infekcijos kraujo serume. Iš kraujo serumo parvoviruso DNR pašalinama praėjus 9 mėnesiams nuo vireminės fazės [60]. Metodas netinka identifikuoti ūminę infekciją audiniuose ir kraujyje. Be to, dėl genotipų sekų skirtumų PGR gali duoti klaidingai neigiamus rezultatus [53].

ELISPOT metodu galima tirti susidariusias atminties B ir T ląsteles. Šiuo metodu nustatomos B ląstelės, kurios produkuoja antikūnus prieš B19, o taip pat ir T ląstelės, kurios atpažįsta viruso antigenus. Dar vienas metodas – hemagliutinacija. Virusinės dalelės jungiasi prie eritrocitų paviršiuje ekspresuojamų P antigenų receptorių ir sukelia eritrocitų hemagliutinaciją. Tačiau tai labai nejautrus metodas ir retai taikomas [59]. Virusas sunkiai auga ląstelių kultūrose, todėl ląstelių kultūrų auginimas viruso nustatymui netaikomas [61].

Klinikiniai aspektai. Parvoviruso B19 infekcija 25 proc. infekuotų žmonių nesukelia jokių simptomų. Ryškiausias klinikinis požymis yra bėrimai, kurie pasireiškia 50 proc. infekcijų. Pirmieji simptomai pasirodo pirmąją infekcijos savaitę ir gali trukti 2-3 dienas. Paprastai B19 infekcija primena gripą: peršalimas, karščiavimas, jaučiamas galvos bei raumenų skausmas. Šie požymiai sutampa su viremijos piku. Tuo metu pasireiškia raudonųjų kraujo

3 pav. Parvoviruso B19 infekcijos virusologinė, imunologinė ir klinikinė raida [5]

kūnelių aplazija (staigus raudonųjų kraujo kūnelių brenimo nutrūkimas), retikulocitopenija, lengva limfopenija, trombocitopenija ir neutropenija. Kiek vėliau sumažėja hemoglobino kiekis. Hemoglobino kiekio pokyčiai nesutampa su viremija, nes eritrocitų gyvenimo trukmė ilgesnė, dėl to viremijos stadijoje dar neįjuntamas jų kiekio sumažėjimas. IgM ir IgG pasirodo 10-14 infekcijos dienomis, baigiantis viremijos periodui (3 pav.). Kraujyje susidaro imuniniai kompleksai ir tai sutampa su bėrimais ir artralgijomis. Jei imunitetas nesutrikęs ir neišsivysto komplikacijos, visi simptomai praeina per kelias savaites ir nesukelia rimtesnių pažeidimų [1, 3].

Parvoviruso B19 sukeltos ligos. Infekcinė eritema (EI). Pusei infekuotų vaikų infekcija yra asimptominė, tačiau 25-50 proc. infekuotų vaikų pasireiškia „raudonų skruostų“ sindromas arba infekcinė eritema. Tai yra viena iš šešių vaikiškų egzantemų (kartu su tymais, skarlatina, raudonuke, Duko liga ir rozeola). Pagal atradimo eiliškumą dar vadinama penktąja liga [8]. Ligai būdingi bėrimai su papulėmis: paraudę, nuberti skruostai, taip pat beria kaklą, kūną ir galūnes. EI pasireiškia pacientams, kuriems nėra sutrikęs imunitetas, nes bėrimai susidaro dėl antigenų-antikūnų kompleksų kaupimosi paciento odoje. Bėrimai paprastai praeina po 1-2 savaitių, tačiau dėl dirgiklių gali atsinaujinti. Simptomai atsinaujina atliekant fizinius pratimus, maudantis, streso sąlygomis, būnant saulės šviesoje. Retais atvejais bėrimai gali trukti kelis mėnesius [6, 50]. Suaugusiesiems taip pat pasitaiko bėrimai, tačiau rečiau ir jiems nebūdingas „raudonų skruostų“ sindromas [62].

Artropatijos. Parvoviruso B19 infekcija siejama su artropatijomis (sąnarių ligomis), kuri sukelia artralgijas (sąnarių skausmus). Suaugusiesiems, dažniau vidutinio

amžiaus moterims, išsivysto su B19 susijusios artropatijos [50]. Sąnarių sinoviniame skystyje kaupiasi antikūnų-antigenų kompleksai, kurie sukelia pažeidimus (Hemauer ir kiti, 2000). Sąnarių skausmai pasireiškia 60 proc. infekuotų moterų ir 30 proc. vyrų bei 5 proc. sergančių vaikų [5, 40]. Artritas dažniausiai ūmus, simetriškas, poliartropatinis, pažeidžiantis rankas (75 proc.), riešus (55 proc.), kelius (65 proc.) ir kulkšnis (40 proc.) [62]. Suaugusiesiems artropatijos praeina per 2-3 savaites, nors gali trukti mėnesius, vaikams gali trukti iki 1-2 mėnesių. Su virusu susijusios artropatijos yra trumpalaikės ir save limituojančios, tačiau 20 proc. atvejų išsivysto lėtiniai artritai [6, 62, 63].

B19 persituoja sinovinės membranos ląstelėse ir kaulų čiulpuose [30]. Infekuotos ląstelės skatina citokinų išsiskyrimą ir pritraukia imuninės sistemos ląsteles. Be to, sąnariuose kaupiasi imuniniai kompleksai, kurie gali aktyvinti autoimunines reakcijas, komplementą ir citokinų produkciją [29].

Anemija ir laikina aplastinė krizė. Parvovirusas replikuoja eritroidinėse kamieninėse ląstelėse ir pažeidžia eritropoezę. Sveikiems žmonėms eritrocitų kiekio sumažėjimas yra nežymus ir rimtos anemijos nesivysto. Tačiau jeigu pacientai serga hematologinėmis ligomis ar infekcijomis, jiems gali pasireikšti lėtinė retikulocitopenija (retikulocitų kiekio sumažėjimas). Tokių pacientų kraujyje nėra naujų eritrocitų, o kaulų čiulpuose visi normoblastai tampa gigantiškais pronormoblastais. Jei taip nutinka, hemoglobino kiekis pasiekia kritinę ribą, kuri gali būti mirtina [8, 16].

Virusas persituoja kaulų čiulpuose ir infekuoją ir kitas kaulų čiulpų ląsteles. Nors jose nesidaugina, NS1 baltymas indukuoja apoptozę ir ląstelės žūna. Sutrinka ne tik eritrocitų, bet ir baltųjų kraujo kūnelių (leukopenija, neutropenija) bei trombocitų (trombocitopenija) produkcija [61]. Vystosi laikina aplastinė krizė – visų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, kuris gali būti mirtinas. Aplastinė krizė taip pat sukelia širdies, cerebravaskulinius, blužnies sutrikimus [8].

Rizikos grupei priklauso pacientai, kuriems yra hematologinių sutrikimų (hemolizinė anemija, talasemija, pjautuvinė anemija, geležies deficitas, įgimta sferocitozė, hemoragija, maliarija) [6].

Rizikos grupei priskiriami ir imunodeficitiniai pacientai. Jų humoralinis ir ląstelinis imunitetas sutrikęs, dėl to organizmas negali kovoti su viruso infekcija. Tai sukelia pastovią ir lėtinę infekciją, virusas lengvai pažeidžia organizmą. Tokiems pacientams dažniau išsivysto laikina aplastinė krizė, rimtos anemijos, pažeidžiami kaulų čiulpai. Imunitetas negali nuslopinti infekcijos į kaulų čiulpų ląsteles. Kadangi kraujyje nėra antikūnų, nesiformuoja antikūnų-antigenų kompleksai, dėl to šiems pacientams ne-

pasireiškia bėrimai ir artralgijos. Rizikos grupei priklauso pacientai, sergantys įvairiais imunodeficitais, limfine leukemija, AIDS, onkologinėmis ligomis. B19 infekcija pavojinga pacientams, kurių imunitetas susilpnintas dirbtinai – transplantacijos ar chemoterapijos atveju [17, 57, 64-66].

Vaisiaus pažaidos. Parvovirusas gali infekuoti vaisių, jei motina neturi antigenų prieš parvovirusą. Rizikos grupę sudaro apie 35 proc. nėščiųjų. B19 užsikrečia 1,5 proc. (normaliomis sąlygomis) ir 13 proc. (epidemijų metu) nėščiųjų. Iš jų 33 proc. atvejų vyksta vertikali transmisija ir vaisius infekuojamas. Pažaidos sukeliamos 10 proc. infekuotų vaisių [16, 67].

Nėštumo metu motinos imunitetas yra nuslopintas. Susilpninamas Th1 reguliuojamas imunitetas, kad vaisius nebūtų atmestas. Imuninė sistema nepajėgia efektyviai pašalinti viruso infekcijos [29]. Virusas gali pažeisti vaisių iki 20 nėštumo savaitės. Vaisiaus komplikacijos pasireiškia praėjus 2-4 savaitėms po motinos infekcijos. Virus DNR tuo metu aptinkama vaisiaus audiniuose ir placentoje. Vaisiaus antikūnai veikia labai silpnai, nes vaisiaus imuninė sistema dar pilnai nesusiformavusi. Nuo 20 savaitės vaisiaus imuninė sistema produkuoja nedidelius kiekius IgM klasės antikūnų. Papildomai antikūnų motina perduoda per placentą [58, 67].

Gauruotieji placentos trofoblastai turi P antigeną, todėl B19 pereina placentą ir infekuoja vaisių. Pirmojo trimestro metu P antigenas ekspresuojamas gausiai, todėl užsikrėsti yra didžiausia rizika. Vėliau P antigeno kiekis mažėja, o trečiajame trimestre beveik neaptinkamas [17].

Virusas infekuoja vaisiaus kepenis ir vaisiaus širdies ląsteles – miocitus. Vystymosi metu kepenyse vyksta eritropoezė, o miocitai ekspresuoja P antigeną. Infekcija gali būti besimptomė, tačiau kartais sukelia vaisiaus anemiją, neimuninę vaisiaus vandenligę, širdies sutrikimus, miokarditą (disritmiją ir širdies sustojimą). Tai gali lemti spontanių abortų. Dažniausiai vaisius žūna antrame nėštumo trimestre. Šiuo laikotarpiu raudonųjų kraujo kūnelių kiekis sumažėjęs, jų išgyvenimo laikas sutrumpėjęs iki 47-70 dienų. Pačios ląstelės padidėjusios 3-4 kartus, o vaisiaus imuninė sistema dar nesusiformavusi. Trečiajame trimestre hematopoezė persikelia į kaulų čiulpus, o eritrocitai normalizuojasi. Taigi, sumažėja tikimybė, kad formuosis anemijos ir širdies pažaidos. Vaisiaus vandenligė dažniausiai pasireiškia antroje nėštumo pusėje. Parvovirusas sukelia apie 10-20 proc. vaisiaus vandenligių [8, 31, 58].

Pirmame trimestre 3 proc. vaisiaus infekcijų baigiasi spontanišku abortu. Antrame trimestre 12 proc. pasireiškia vaisiaus vandenligė ir ištinka vaisiaus mirtis. Trečiajame trimestre 7 proc. infekcijų lemia vaisiaus žūtį. Europoje apie 1,2 milijono moterų per metus gali būti infekuotos. Vai-

sių praranda 0,2 proc., taigi, apie 3000 kūdikių [17, 67].

Parvoviruso B19 ryšys su kitomis ligomis. Parvovirusas B19 plačiau paplitęs tarp tam tikromis ligomis sergančių pacientų, nei tarp sveikų žmonių. Parvovirusas B19 dažniau aptinkamas sergant reumatoidiniu artritu [15, 21, 68], sistetine vilklige [69], lėtinio nuovargio sindromu [46, 70-72], kardiomiopatija [73, 74], infekcine eritema [8]. B19 nėra vienintelis veiksnys, sukeliantis šias ligas, tačiau, manoma, kad virusas prisideda prie jų patogenezės ir skatina ligos sunkesnės formos vystymąsi.

Apibendrinimas

Parvovirusas B19 jau keletą dešimtmečių pasaulyje tiriamas virusas. Nuo viruso atradimo 1975 metais mokslininkai visame pasaulyje apie šį virusą sukaupe daug vertingos informacijos. Nustatyta viruso struktūra, patogenezė, atlikta daug imuninio atsako į infekciją tyrimų, išanalizuotos viruso sukeliamos pažaidos, paplitimas bei sukurti viruso nustatymo metodai. Nepaisant to, Lietuvoje šis virusas dar mažai tirtas ir apie jį nedaug žinoma.

Virusas yra paplitęs visame pasaulyje. Infekcija persergama vaikystėje ir susidarę antikūnai apsaugo nuo kitų infekcijų. Paprastai virusas nesukelia rimtų sutrikimų. Vaikams pasireiškia bėrimai, o suaugusiems sąnarių skausmai. Dažnai infekcija būna besimptomė.

Šis virusas yra vienas mažiausių žmones infekuojančių virusų. Virusas pasižymi specifiskumu raudoniesiems kraujo kūneliams ir sukelia nepaprastai aukštą viremiją. Aukšta viremija ir kraujo kūnelių pažeidimas yra priežastys, dėl kurių virusas sukelia įvairius sutrikimus – dėl aukštos viremijos stipriai aktyvinama imuninė sistema, ir imuninių kompleksų susidarymas sukelia bėrimus bei sąnarių pažeidimus. Tai būdingiausi parvoviruso B19 infekcijos simptomai. Taip pat virusas pavojingas rizikos grupėms – asmenims, kuriems yra hematologinių bei imuninių sutrikimų bei nėščioms moterims. Būtent dėl rizikos grupių buvo susirūpinta viruso sukeliamomis pažaidomis ir stengiamasi apsaugoti šias rizikos grupes. Jau daugiau nei dešimtmetį Europoje stengiamasi užtikrinti, kad virusas neplistų per kraujo produktus, o serologiškai neigiamos nėščiosios būtų ištirtos ir informuotos dėl galimos rizikos.

Iki šiol virusas tiriamas įvairiais serologiniais bei molekulinės biologijos metodais. Virusų infekcijos tyrimai yra gana gerai išvystyti ir tai padeda plačiau tirti bei susipažinti su parvovirusu B19.

Atsižvelgus į literatūrą, galime teigti, kad, nepaisant to, kad parvovirusas yra labai mažas, jis gali būti svarbus svarbus įvairių ligų patogenezėje.

Literatūra

- Haaheim L, Pattison J, Whitley R. A practical guide to clinical virology, 2 edn. England: John Wiley & Sons, 2002.
- Brown KE. The expanding range of parvoviruses which infect humans. *Reviews in medical virology* 2010; 20(4):231-244.
- Knipe DM HP. *Fields Virology*, 5 edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975; 1(7898):72-73.
- Heegaard ED, Rasksen CJ, Christensen J. Detection of parvovirus B19 NS1-specific antibodies by ELISA and western blotting employing recombinant NS1 protein as antigen. *Journal of medical virology* 2002; 67(3):375-383.
- Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *Journal of internal medicine* 2006; 260(4):285-304.
- von Landenberg P, Lehmann HW, Modrow S. Human parvovirus B19 infection and antiphospholipid antibodies. *Autoimmunity reviews* 2007; 6(5):278-285.
- Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *The New England journal of medicine* 2004; 350(6):586-597.
- Rahiala J, Koskenvuo M, Norja P, Meriluoto M, Toppinen M, Lahtinen A, Vaisanen E, Waris M, Vuorinen T, Saarinen-Pihkala U. et al. Human parvoviruses B19, PARV4 and bocavirus in pediatric patients with allogeneic hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation* 2013; 48(10):1308-1312.
- Shade RO, Blundell MC, Cotmore SF, Tattersall P, Astell CR. Nucleotide sequence and genome organization of human parvovirus B19 isolated from the serum of a child during aplastic crisis. *Journal of virology* 1986; 58(3):921-936.
- Yaegashi N, Shiraishi H, Takeshita T, Nakamura M, Yajima A, Sugamura K. Propagation of human parvovirus B19 in primary culture of erythroid lineage cells derived from fetal liver. *Journal of virology* 1989; 63(6):2422-2426.
- Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 1993; 262(5130):114-117.
- Sato H, Hirata J, Furukawa M, Kuroda N, Shiraki H, Maeda Y, Okochi K. Identification of the region including the epitope for a monoclonal antibody which can neutralize human parvovirus B19. *Journal of virology* 1991; 65(4):1667-1672.
- Sato H, Hirata J, Kuroda N, Shiraki H, Maeda Y, Okochi K. Identification and mapping of neutralizing epitopes of human parvovirus B19 by using human antibodies. *Journal of virology* 1991; 65(10):5485-5490.
- Lehmann HW, von Landenberg P, Modrow S. Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. *Autoimmunity reviews* 2003; 2(4):218-223.
- Chandramouli S, Medina-Selby A, Coit D, Schaefer M, Spencer T, Brito LA, Zhang P, Otten G, Mandl CW, Mason PW. et al. Generation of a parvovirus B19 vaccine candidate. *Vaccine* 2013; 31(37):3872-3878.
- Corcoran A, Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. *Journal of medical microbiology* 2004; 53(Pt 6):459-475.
- Thammasri K, Rauhamaki S, Wang L, Filippou A, Kivovich V, Marjomaki V, Naides SJ, Gilbert L. Human parvovirus B19 induced apoptotic bodies contain altered self-antigens that are phagocytosed by antigen presenting cells. *PloS one* 2013; 8(6):e67179.
- Ekman A, Hokynar K, Kakkola L, Kantola K, Hedman L, Bonden H, Gessner M, Aberham C, Norja P, Miettinen S. et al. Biological and immunological relations among human parvovirus B19 genotypes 1 to 3. *Journal of virology* 2007; 81(13):6927-6935.
- Bonvicini F, Manaresi E, Bua G, Venturoli S, Gallinella G. Keeping pace with parvovirus B19 genetic variability: a multiplex genotype-specific quantitative PCR assay. *Journal of clinical microbiology* 2013; 51(11):3753-3759.
- Lunardi C, Tinazzi E, Bason C, Dolcino M, Corrocher R, Puccetti A. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. *Autoimmunity reviews* 2008; 8(2):116-120.
- Norja P, Hokynar K, Aaltonen LM, Chen R, Ranki A, Partio EK, Kiviluoto O, Davidkin I, Leivo T, Eis-Hubinger AM et al. Bioportfolio: lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006; 103(19):7450-7453.
- Chen Z, Guan W, Cheng F, Chen AY, Qiu J. Molecular characterization of human parvovirus B19 genotypes 2 and 3. *Virology* 2009; 394(2):276-285.
- Gallinella G, Anderson SM, Young NS, Brown KE. Human parvovirus B19 can infect cynomolgus monkey marrow cells in tissue culture. *Journal of virology* 1995; 69(6):3897-3899.
- Aslanidis S, Pyrasopoulou A, Kontosios K, Doumas S, Zamboulis C. Parvovirus B19 infection and systemic lupus erythematosus: Activation of an aberrant pathway? *European journal of internal medicine* 2008; 19(5):314-318.
- Chen AY, Kleiboeker S, Qiu J. Productive parvovirus B19 infection of primary human erythroid progenitor cells at hypoxia is regulated by STAT5A and MEK signaling but not HIFalpha. *PLoS pathogens* 2011; 7(6):e1002088.
- Luo Y, Kleiboeker S, Deng X, Qiu J. Human parvovirus B19 infection causes cell cycle arrest of human erythroid progenitors at late S phase that favors viral DNA replication. *Journal of virology* 2013; 87(23):12766-12775.
- Liu JM, Green SW, Shimada T, Young NS. A block in full-length transcript maturation in cells nonpermissive for B19 parvovirus. *Journal of virology* 1992; 66(8):4686-4692.
- Hemauer A, Gigler A, Searle K, Beckenlehner K, Raab U, Broliden K, Wolf H, Enders G, Modrow S. Seroprevalence of parvovirus B19 NS1-specific IgG in B19-infected and uninfected individuals and in infected pregnant women. *Journal of medical virology* 2000; 60(1):48-55.
- Mitchell LA, Leong R, Rosenke KA. Lymphocyte recognition of human parvovirus B19 non-structural (NS1) protein: associations with occurrence of acute and chronic arthropathy?

- Journal of medical microbiology 2001; 50(7):627-635.
31. Lindner J, Barabas S, Saar K, Altmann D, Pfister A, Fleck M, Deml L, Modrow S. CD4(+) T-cell responses against the VP1-unique region in individuals with recent and persistent parvovirus B19 infection. *Journal of veterinary medicine B, Infectious diseases and veterinary public health* 2005; 52(7-8):356-361.
 32. Corcoran A, Doyle S, Waldron D, Nicholson A, Mahon BP. Impaired gamma interferon responses against parvovirus B19 by recently infected children. *Journal of virology* 2000; 74(21):9903-9910.
 33. Kerr JR, Barah F, Matthey DL, Laing I, Hopkins SJ, Hutchinson IV, Tyrrell DA. Circulating tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma are detectable during acute and convalescent parvovirus B19 infection and are associated with prolonged and chronic fatigue. *The Journal of general virology* 2001; 82(Pt 12):3011-3019.
 34. Bluth MH, Norowitz KB, Chice S, Shah VN, Nowakowski M, Durkin HG, Smith-Norowitz TA. IgE, CD8(+)CD60+ T cells and IFN-alpha in human immunity to parvovirus B19 in selective IgA deficiency. *Human immunology* 2005; 66(10):1029-1038.
 35. Manaresi E, Zuffi E, Gallinella G, Gentilomi G, Zerbini M, Musiani M. Differential IgM response to conformational and linear epitopes of parvovirus B19 VP1 and VP2 structural proteins. *Journal of medical virology* 2001; 64(1):67-73.
 36. Musiani M, Manaresi E, Gallinella G, Venturoli S, Zuffi E, Zerbini M. Immunoreactivity against linear epitopes of parvovirus B19 structural proteins. Immunodominance of the amino-terminal half of the unique region of VP1. *Journal of medical virology* 2000; 60(3):347-352.
 37. Kerr S, O'Keefe G, Kilty C, Doyle S. Undenatured parvovirus B19 antigens are essential for the accurate detection of parvovirus B19 IgG. *Journal of medical virology* 1999; 57(2):179-185.
 38. Saikawa T, Anderson S, Momoeda M, Kajigaya S, Young NS. Neutralizing linear epitopes of B19 parvovirus cluster in the VP1 unique and VP1-VP2 junction regions. *Journal of virology* 1993; 67(6):3004-3009.
 39. Kerr JR, Cunniffe VS. Antibodies to parvovirus B19 non-structural protein are associated with chronic but not acute arthritis following B19 infection. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(8):903-908.
 40. Isa A, Kasproicz V, Norbeck O, Loughry A, Jeffery K, Broliden K, Klenerman P, Tolfvenstam T, Bowness P. Prolonged activation of virus-specific CD8+ T cells after acute B19 infection. *PLoS medicine* 2005; 2(12):e343.
 41. Franssila R, Hedman K. T-helper cell-mediated interferon-gamma, interleukin-10 and proliferation responses to a candidate recombinant vaccine for human parvovirus B19. *Vaccine* 2004; 22(27-28):3809-3815.
 42. Bluth MH, Norowitz KB, Chice S, Shah VN, Nowakowski M, Josephson AS, Durkin HG, Smith-Norowitz TA. Detection of IgE anti-parvovirus B19 and increased CD23+ B cells in parvovirus B19 infection: relation to Th2 cytokines. *Clin Immunol* 2003; 108(2):152-158.
 43. Isa A, Lundqvist A, Lindblom A, Tolfvenstam T, Broliden K. Cytokine responses in acute and persistent human parvovirus B19 infection. *Clinical and experimental immunology* 2007; 147(3):419-425.
 44. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annual review of immunology* 2009; 27:485-517.
 45. Kerr JR, Cunniffe VS, Kelleher P, Coats AJ, Matthey DL. Circulating cytokines and chemokines in acute symptomatic parvovirus B19 infection: negative association between levels of pro-inflammatory cytokines and development of B19-associated arthritis. *Journal of medical virology* 2004; 74(1):147-155.
 46. Chapenko S, Krumina A, Logina I, Rasa S, Chistjakovs M, Sultanova A, Viksna L, Murovska M. Association of active human herpesvirus-6, -7 and parvovirus b19 infection with clinical outcomes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Advances in virology* 2012; 2012:205085.
 47. Kasproicz V, Isa A, Jeffery K, Broliden K, Tolfvenstam T, Klenerman P, Bowness P. A highly restricted T-cell receptor dominates the CD8+ T-cell response to parvovirus B19 infection in HLA-A*2402-positive individuals. *Journal of virology* 2006; 80(13):6697-6701.
 48. Tolfvenstam T, Oxenius A, Price DA, Shacklett BL, Spiegel HM, Hedman K, Norbeck O, Levi M, Olsen K, Kantzanou M. et al. Direct ex vivo measurement of CD8(+) T-lymphocyte responses to human parvovirus B19. *Journal of virology* 2001; 75(1):540-543.
 49. Norbeck O, Isa A, Pohlmann C, Broliden K, Kasproicz V, Bowness P, Klenerman P, Tolfvenstam T. Sustained CD8+ T-cell responses induced after acute parvovirus B19 infection in humans. *Journal of virology* 2005; 79(18):12117-12121.
 50. Exindari M, Chatzidimitriou D, Melidou A, Gioula G, Ziogou L, Diza E. Epidemiological and clinical characteristics of human parvovirus B19 infections during 2006-2009 in Northern Greece. *Hippokratia* 2011; 15(2):157-160.
 51. Kaufmann J, Buccola JM, Stead W, Rowley C, Wong M, Bates CK. Secondary symptomatic parvovirus B19 infection in a healthy adult. *Journal of general internal medicine* 2007; 22(6):877-878.
 52. Weir E. Parvovirus B19 infection: fifth disease and more. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2005; 172(6):743.
 53. Eid AJ, Chen SF, Practice ASTIDCo. Human parvovirus B19 in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013; 13 Suppl 4:201-205.
 54. Zhang W, Ke L, Changqing L, Zhang Y, Li W. Parvovirus B19V DNA contamination in Chinese plasma and plasma derivatives. *Journal of translational medicine* 2012; 10:194.
 55. Sterpu R, Ichou H, Mahe I, Mortier E. [Reactivation of parvovirus B19 infection in an HIV-infected woman.]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne* 2013.
 56. Plentz A, Wurdinger M, Kudlich M, Modrow S. Low-level

- DNAemia of parvovirus B19 (genotypes 1-3) in adult transplant recipients is not associated with anaemia. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2013; 58(2):443-448.
57. Li Y, Dong Y, Jiang J, Yang Y, Liu K, Li Y. High prevalence of human parvovirus infection in patients with malignant tumours. *Oncology letters* 2012; 3(3):635-640.
 58. Weiffenbach J, Bald R, Gloning KP, Minderer S, Gartner BC, Weidner A, Hanke M, Enders M. Serological and virological analysis of maternal and fetal blood samples in prenatal human parvovirus b19 infection. *The Journal of infectious diseases* 2012; 205(5):782-788.
 59. Doyle S. The detection of parvoviruses. *Methods Mol Biol* 2011; 665:213-231.
 60. Munksgaard. Human parvovirus B19. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004; 4 Suppl 10:92-94.
 61. Mahy B, van Regenmortel M. *Desk encyclopedia of general virology*. Elsevier-Academic Press: Elsevier-Academic Press, 2010.
 62. Tello-Winniczuk N, Diaz-Jouanen E, Diaz-Borjon A. Parvovirus B19-associated arthritis: report on a community outbreak. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2011; 17(8):449-450.
 63. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, Munakata Y, Ishii T, Ishii K, Saitoh T, Sawai T, Sugamura K, Sasaki T. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998; 95(14):8227-8232.
 64. von Pöblitzki A, Gerdes C, Reischl U, Wolf H, Modrow S. Lymphoproliferative responses after infection with human parvovirus B19. *Journal of virology* 1996; 70(10):7327-7330.
 65. Manaresi E, Gallinella G, Zerbini M, Venturoli S, Gentilomi G, Musiani M. IgG immune response to B19 parvovirus VP1 and VP2 linear epitopes by immunoblot assay. *Journal of medical virology* 1999; 57(2):174-178.
 66. Lee YM, Chuang SY, Wang SF, Lin YT, Chen YM. Epidemiology of human herpesvirus type 8 and parvovirus B19 infections and their association with HIV-1 among men who have sex with men and injection drug users in Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2013.
 67. Zegarac Z, Duic Z, Borovecki A. Recent parvovirus B19 infection in late pregnancy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2013; 122(3):262-263.
 68. Kozireva SV, Zestkova JV, Mikazane HJ, Kadisa AL, Kakurina NA, Lejniaks AA, Danilane IN, Murovska MF. Incidence and clinical significance of parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2008; 35(7):1265-1270.
 69. Rigante D, Mazzoni MB, Esposito S. The cryptic interplay between systemic lupus erythematosus and infections. *Autoimmunity reviews* 2014; 13(2):96-102.
 70. Kerr JR, Matthey DL. Preexisting psychological stress predicts acute and chronic fatigue and arthritis following symptomatic parvovirus B19 infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008; 46(9):e83-87.
 71. Fremont M, Metzger K, Rady H, Hulstaert J, De Meirleir K. Detection of herpesviruses and parvovirus B19 in gastric and intestinal mucosa of chronic fatigue syndrome patients. *In vivo* 2009; 23(2):209-213.
 72. Devanur LD, Kerr JR. Chronic fatigue syndrome. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2006; 37(3):139-150.
 73. Streitz M, Noutsias M, Volkmer R, Rohde M, Brestrich G, Block A, Klippert K, Kotsch K, Ay B, Hummel M. et al. NS1 specific CD8+ T-cells with effector function and TRBV11 dominance in a patient with parvovirus B19 associated inflammatory cardiomyopathy. *PloS one* 2008; 3(6):e2361.
 74. Zedtwitz-Liebenstein K, Robak O, Burgmann H, Frass M. Retrospective evaluation of antibody index of human parvovirus B19 as a prognostic factor in patients with dilated and ischemic cardiomyopathy. *Journal of medical virology* 2013; 85(6):1111-1114.

PARVOVIRUS B19: STRUCTURE, PATHOGENESIS, EPIDEMIOLOGY, IMMUNE RESPONSE **M. Naciūtė, D. Mieliauskaitė, I. Girkontaitė**

Key words: parvovirus B19, immune response, pathogenesis, infection, epidemiology.

Summary

Parvovirus B19 is one of the smallest DNA viruses that infects mammalian cells. It is spread worldwide. This virus is spread by respiratory droplets and by the blood of donors. Many people have parvovirus B19 infection in their childhood and therefore adults already have IgG class antibodies against parvovirus B19. Usually parvovirus B19 infection causes mild symptoms, often the infection is asymptomatic. Parvovirus B19 causes children erythema infectiosum, whereas adults are diagnosed with arthropathy and arthralgia. Parvovirus is dangerous for people with immune and hematologic disorders; severe anemia can be developed because of B19. Virus is hazardous for pregnant women as it may induce damage to the fetus, *hydrops fetalis* and miscarriage. Parvovirus B19 infection is often detected together with some other diseases as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, chronic fatigue syndrome, cardiomyopathy. However, it is not known how virus influences the pathogenesis of those diseases. This article provides an overview of foreign scientific publications on parvovirus B19 structure, epidemiology, immune response and detection methods.

Correspondence to: mi2nac@gmail.com

Gauta 2014-03-13