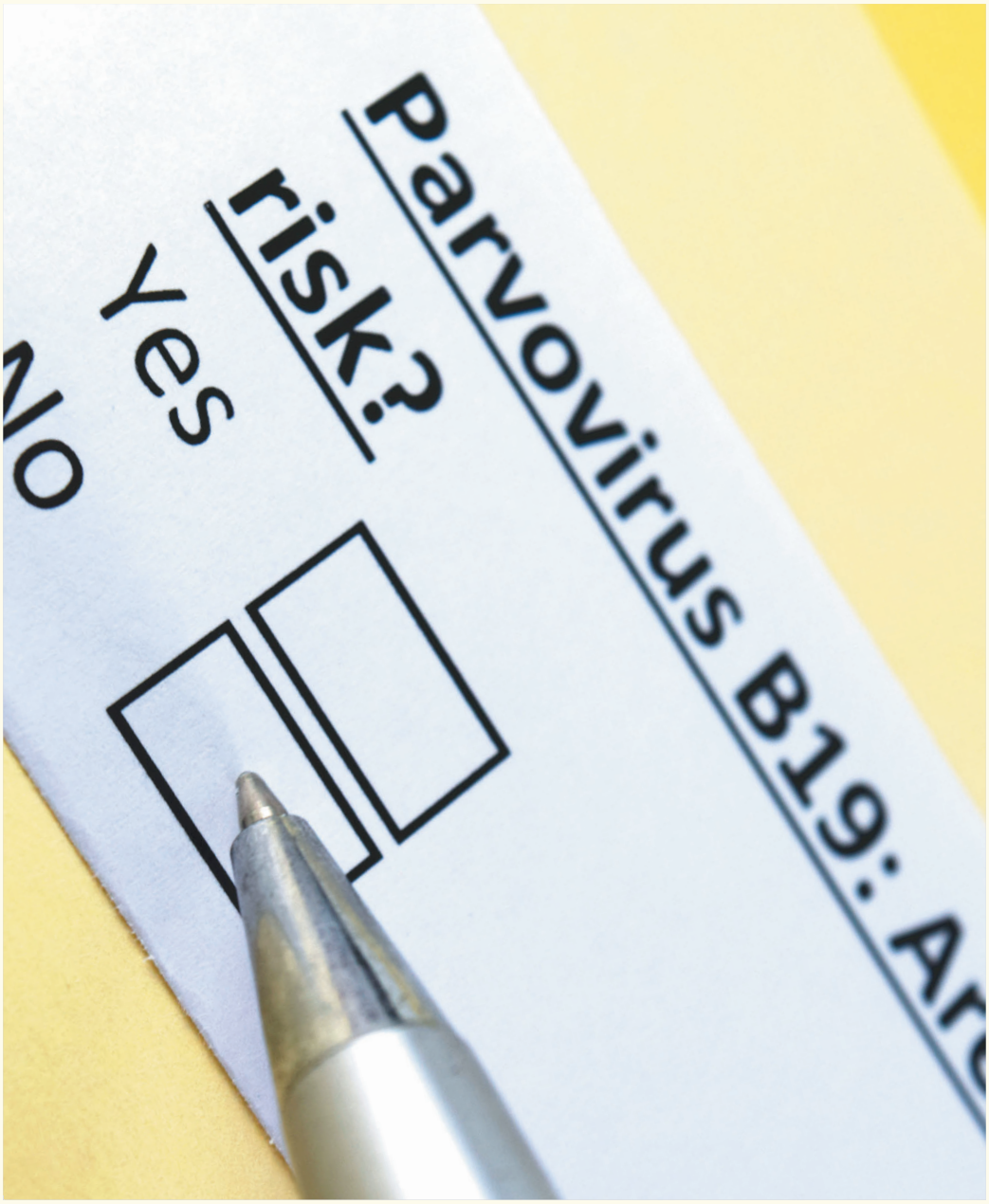


БЬЕТ НАОТМАШЬ

Авторы:

Наталья Владимировна Климович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск

Наталья Альбертовна Мартусевич, к.м.н., доцент кафедры кадиологии и внутренних болезней государственного учреждения «Белорусский государственный медицинский университет», Минск

Владимир Аркадьевич Матвеев, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ФПК и ПК ГУ «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск

Марина Анатольевна Ермолович, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакциноуправляемых инфекций РНПЦ «Эпидемиологии и микробиологии», Минск

Оксана Николаевна Романова, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций, государственного учреждения «Белорусский государственный медицинский университет», Минск

О РОЛИ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ B19 В РАЗЛИЧНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Парвовирусная B19 инфекция («болезнь пощечины») привлекает внимание исследователей уже почти полстолетия. За такой значительный промежуток времени ее возбудителю, парвовирусу B19, отводили роль основного причинного агента арегенераторного криза у пациентов с наследственной гемолитической анемией, неиммунной водянки плода, инфекционной эритемы и артропатии у взрослых. На современном этапе все больше обсуждается либо триггерное действие возбудителя, либо его участие в патогенезе различного рода патологических процессов: онкологических, гематологических, аутоиммунных и других.

Характерная клиническая картина парвовирусной B19 инфекции регистрируется у относительно небольшого числа иммунокомпетентных пациентов – у 23%. Вместе с тем появляются результаты исследований, указывающих на атипичное течение данного инфекционного заболевания у иммунокомпрометированных лиц, а также у пациентов с сопутствующей соматической патологией [1–3].

ИДЕАЛЬНАЯ СРЕДА ДЛЯ ВИРУСА

Помимо эритроидных предшественников, вирус может инфицировать другие типы клеток в различных тканях. Вирусный геном постепенно обнаруживается почти во всех тканях и органах, в основном в эндотелиальных или стромальных клетках, но иногда также и в клетках паренхимы [2]. В неэритроидных тканях инфекция обычно малоактивна, вирусная ДНК может «молчать», а когда происходит транскрипция, то активность низкая. В этих случаях транскрипция в основном ограничивается ранними мРНК, включая те, что для белка NS, а транскрипция поздних мРНК для белков VP документирована в сердце, печени, синовиальной оболочке и коже. В этих клетках ограниченная экспрессия вирусных белков может способствовать патологическим эффектам в основном за счет косвенных механизмов, таких как модификация профиля клеточной экспрессии и индукция воспалительных или аутоиммунных процессов [2].

СПУТНИК АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ ПРИЧИНА?

Выявление парвовируса B19 описано при системных аутоиммунных заболеваниях – это дерматомиозит, синдром Шегрена, системный склероз, пурпура Шенлейна – Геноха, гранулематоз с полиангиитом, болезнь Кавасаки, узелковый полиартериит, гигантоклеточный артериит, болезни Стилла и реактивного артрита у взрослых [4–12]. При тромботической микроангиопатии парвовирусная B19 инфекция также выявлена, но ее значение остается не вполне понятным [13].

Вместе с тем есть ряд статей, рассматривающих парвовирус B19 как непосредствен-

ную причину развития ревматоидного артрита и системной красной волчанки (СКВ) [14–18].

НА ЧТО ЭТО ПОХОЖЕ?

Парвовирусная B19 инфекция может имитировать клинические и лабораторные признаки СКВ, характерные как для начала процесса, так и для обострения ранее установленного заболевания, что приводит к затруднениям при дифференциальной диагностике этих состояний [19]. Однако парвовирусная B19 инфекция, как правило, не соответствует как минимум 4 критериям СКВ, редко объединяет вовлеченность сердца, почек и гемолитическую анемию и обычно ассоциируется с короткоживущими низкими титрами аутоантител [19].

В клинике парвовирусной B19 инфекции описано транзиторное повышение уровня ревматоидного фактора, а также отмечена продукция других антител к целому ряду аутоантигенов, таких как нуклеарные, митохондриальные, нейтрофильные цитоплазматические, антиген париетальных клеток, фосфолипиды [20–23]. При специфическом взаимодействии этих аутоантител и антигенов наибольшая реактивность зафиксирована в отношении кератина и коллагена II типа [24].

ПАРВОВИРУСНАЯ B19 ИНФЕКЦИЯ ИМИТРУЕТ РАЗЛИЧНЫЕ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кроме того, прослеживается корреляция между клиническими симптомами и аутогенной специфичностью: иммуноглобулины у пациентов с артритами взаимодействовали преимущественно с коллагеном II типа, в то время как у пациентов с высыпаниями – с кератином. В результате полученных данных выдвинута теория, что персистенция парвовируса B19, вероятно, индуцирует аутоиммунный процесс посредством механизма молекулярной мимикрии [7].

В опытах на мышах, иммунизированных белками парвовируса B19, аутоантитела к кератину, коллагену II типа, кардиолипину, ssДНК (антитела к одноцепочечной ДНК) обнаружены у большинства особей, у которых формировался выраженный противовирусный ответ [21].

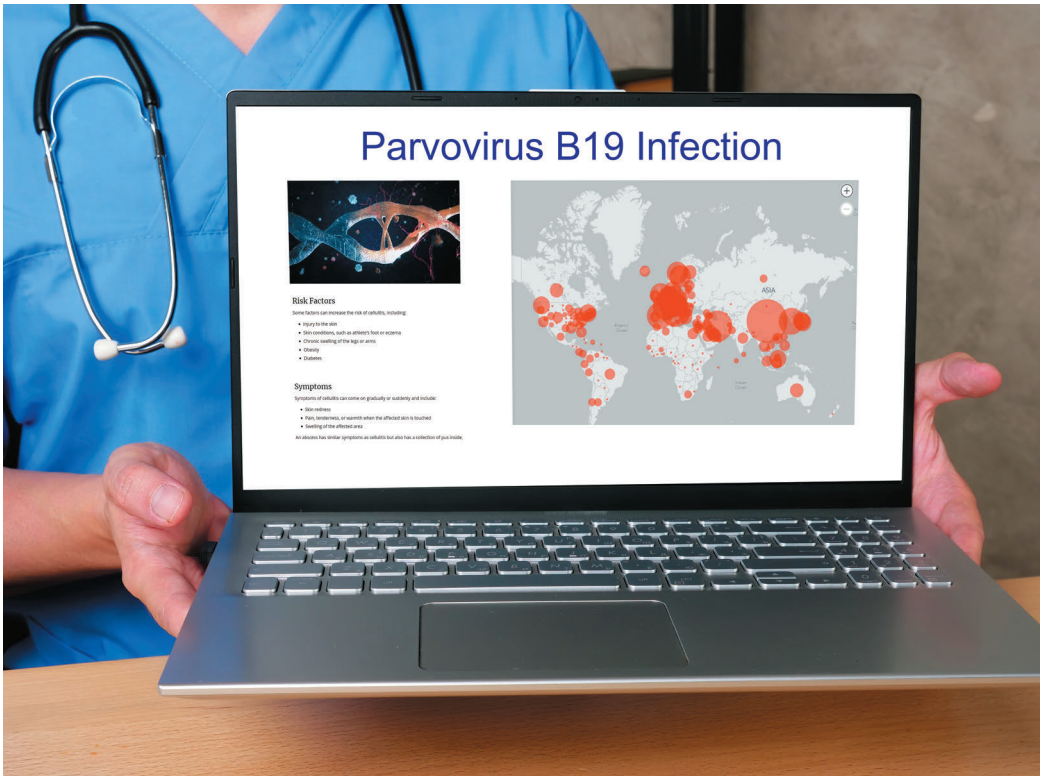
Антифосфолипидные антитела, часто выявляемые при парвовирусной B19 инфекции как у взрослых, так и у детей, сходны с аналогичными антителами, обнаруженными у пациентов с СКВ [7, 19, 22, 25–27]. Описаны два механизма их синтеза под воздействием парвовируса B19: первый включает активацию фосфолипазы A2 в вирусном протеине VP1, второй основан на наличии молекулярной мимикрии [24]. Однако в отличие от истинного антифосфолипидного синдрома появление этих антител при парвовирусной B19 инфекции не сопровождается тромботическими осложнениями, и они исчезают после завершения инфекционного процесса [7, 27].

Парвовирусная B19 инфекция может имитировать различные аутоиммунные заболевания, и даже при исчезновении возбудителя из крови симптомы ревматического заболевания могут сохраняться до 6 месяцев [16]. Однако сохранение виремии коррелирует с длительностью симптоматики и требует проведения более агрессивной терапии основного заболевания. Кроме того, обнаружение вирусной ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) при отрицательном результате исследования иммуноглобулинов (Ig) класса M с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) увеличивает риск более тяжелых проявлений парвовирусной B19 инфекции [16].

В проведенном в Чили исследовании у 50% пациентов детского возраста с системным и полиартритическим вариантами ювенильного идиопатического артрита выявлены маркеры парвовирусной B19 инфекции (Ig класса M и вирусная ДНК) [28]. В то же время не получены убедительные данные о том, что парвовирус B19 играет определенную роль в патогенезе ювенильного идиопатического артрита у детей [29, 30].

НЕЯСНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ

В формировании аутореактивности при парвовирусной B19 инфекции рассматривается роль и клеточного иммунитета. Выдвинута гипотеза, что активированные Т-хелперы, специфичные к NS1 белку, передают вторичный сигнал аутоантиген-специфичным В-лимфоцитам, стимулируя выработку аутоантител [31, 32]. В недавних исследованиях показано, что B19-специфические CD4+ Т-клетки с цитолитиче-



ским потенциалом продуцируют одновременно гранзим В и перфорин, которые считаются важными медиаторами развития аутоиммунных состояний. Это позволило предположить, что подобные клетки могут стимулировать развитие СКВ и ревматоидного артрита [33]. Однако полученные данные все еще являются недостаточными, и для подтверждения патогенетической роли парвовируса В19 в формировании аутоиммунных заболеваний требуются дальнейшие исследования.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Диагноз «парвовирусная В19 инфекция» устанавливается на основании выявления в сыворотке крови специфических антител класса IgM методом ИФА или обнаружения вирусной ДНК методом ПЦР [15, 34–36].

У иммунокомпетентных лиц IgM к парвовирусу В19 выявляются уже в первый день высыпаний и сохраняются в среднем 6–7 недель, хотя в ряде случаев они обнаруживались в течение нескольких месяцев после инфицирования [34, 37]. Доказано, что вирусная нагрузка больше у пациентов пожилого возраста и имеющих сопутствующую патологию по сравнению с ранее здоровыми людьми. Отмечена тенденция к тому, что ранее здоровые пациенты имели более низкую вирусную нагрузку (p=0,080), а пациенты с иммунологической коморбидностью – более высокую (p=0,090) [1]. Вирусная нагрузка является наибольшей в течение первой недели после инфицирования, однако низкий уровень виремии может сохраняться в течение нескольких недель [34, 37–39].

ДНК парвовируса В19 может быть обнаружена в сыворотке крови, костном мозге, синовиальной жидкости, коже, ткани внутренних органов, околоплодных водах (при внутриутробном инфицировании плода) [7, 40, 41].

Серологическая диагностика может давать ложноотрицательные результаты у лиц с нарушением иммунного ответа, если выработка специфических антител отсутствует или запаздывает. У таких пациентов формирование антител класса IgM наблюдалось через несколько недель или даже месяцев на фоне проведения иммуноглобулинотерапии высокими дозами внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) [33]. В этих случаях выявление вирусной ДНК методом ПЦР является более надежным подтверждением инфекции, оно также может быть полезно для определения вирусной нагрузки

в течение и после окончания терапии [42]. Учитывая возможность получения ложноотрицательных результатов как серологического, так и вирусологического исследования, особенно у иммунокомпрометированных лиц или при позднем проведении обследования, с диагностической целью рекомендуется использовать не один метод, а их комбинацию [15, 16, 35].

В САМОЕ СЕРДЦЕ

В настоящее время парвовирус B19 рассматривается как важный этиологический агент, вызывающий вирусное поражение миокарда и приводящий к развитию острого миокардита и дилатационной кардиомиопатии, в том числе послеродовой [43–46]. В различных исследованиях ДНК парвовируса B19 обнаружена в эндомиокардиальных биоптатах у 12% пациентов с сердечной недостаточностью [47], у 5–31% пациентов с миокардитами, перикардитами [46], у 27–47% пациентов с дилатационной кардиомиопатией [43, 44]. У детей парвовирусные миокардиты нередко являлись причиной летальных исходов или развития сердечной недостаточности, при которой требовалось проведение трансплантации [48]. Вместе с тем вирусная ДНК выявлена в 7–9% образцов донорских сердец и у людей без признаков миокардита [43], что оставляет открытым вопрос о патогенетических механизмах парвовирусного поражения миокарда.

В одном из исследований (2012) обнаружена сходная частота выявления парвовирусной ДНК у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и у лиц контрольной группы, однако вирусная нагрузка у пациентов с поражением миокарда существенно превышала таковую у лиц контрольной группы [45]. Дальнейшие исследования позволили подтвердить этиологическую роль парвовируса B19 в развитии миокардита либо при наличии других кардиотропных вирусов, либо при высоком уровне вирусной нагрузки и активной вирусной репликации, длительно поддерживающих воспаление миокарда [45].

ДЕЙСТВУЕТ НА НЕРВЫ

Парвовирус B19 рассматривается также как этиологический агент таких неврологических заболеваний как энцефалит, менингит, периферическая полинейропатия, поперечный миелит, синдром Гийена – Барре, туннельный синдром, синдром Рея, энцефаломиелит, невральная амиотрофия [6, 8, 11]. На сегодняшний день в мире описано несколько десятков пациентов, у которых парвовирусная B19 инфекция сопровождалась различными неврологическими проявлениями: у 61,2% пациентов фиксировались симптомы поражения центральной нервной системы, у 31,8% – периферической нервной системы, у 7% – невральная амиотрофия. Наиболее частым диагнозом был энцефалит, который регистрировали у 38,8% [49]. Описаны случаи летального исхода в результате энцефалита, вызванного парвовирусом B19, и эпизоды длительного течения осложнений, что потребовало своевременной верификации возбудителя и проведения терапии с применением ВВИГ [48, 49]. Единичные случаи выявления парвовируса B19 при очень редкой патологии, например, идиопатической вегетативной нейропатии у детей, не позволили до настоящего времени прояснить роль этого возбудителя в патогенезе таких заболеваний [49]. Существенного различия в частоте обнаружения парвовирусной B19 инфекции у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных пациентов с поражением нервной системы не было.

ДНК парвовируса B19 выделяли при биопсии вещества головного мозга у пациента с менингоэнцефалитом, в ядрах многоядерных гигантских клеток, в образцах дорсолатеральной префронтальной коры и мозжечка [50], однако механизм повреждения тканей головного мозга не вполне изучен. Персистенция парвовируса B19 в клетках тканей головного мозга может быть обусловлена хромосомальными дефектами или повреждениями, возникшими в результате воздействия самого возбудителя, а также наличием анти-N-метил-D-аспартат-рецептора в клетках вещества головного мозга, для которого парвовирус B19 выступает триггером, что способствует развитию энцефалита [49, 50]. Васкулярные повреждения, тромботическая микроангиопатия, обусловленные воздействием парвовируса B19, также могут быть частью патогенетического процесса повреждения центральной нервной системы [13, 50].

УДАР ПО ПЕЧЕНИ

Полученные к настоящему времени данные позволяют рассматривать парвовирус B19 как возможный причинный агент гепатита, в том числе фульминантного. В литературе приведены случаи острых и хронических заболеваний печени, на фоне которых выявлены маркеры

парвовирусной B19 инфекции. Описана персистенция парвовируса B19 в клетках печени [51].

Клинические проявления парвовирусной B19 инфекции у пациентов с заболеваниями печени разнятся. У ряда пациентов наблюдается повышение уровня ферментов печени (при отрицательных маркерах вирусных гепатитов), а также повышение других показателей (лактатдегидрогеназы, γ-глутамилтранспептидазы, С-реактивного белка) [41].

Ко-инфекция парвовируса B19 и другого гепатотропного инфекционного агента приводит к появлению осложнений (гранулематозная болезнь печени) [52]. Результаты наблюдения в Северной Индии за детьми от 2 до 12 лет с фульминантным гепатитом показали более тяжелое течение заболевания в случае сочетанного вирусного поражения печени. Так, если у 6 детей с острым гепатитом парвовирусной B19 этиологии во всех случаях наблюдалось выздоровление, то у 10 (76,9%) из 13 детей, имевших ко-инфекцию парвовирусом B19 и вирусами гепатита A, B, C, E, наступил летальный исход [52]. В то же время выявляемая при скрининговом обследовании ко-инфекция вирусами гепатита и парвовирусом B19 по данным разных авторов имела различное влияние на тяжесть поражения печени. Так, у вьетнамских пациентов с хроническим вирусным гепатитом B ко-инфекция парвовирусом B19 выявлялась в 21,4% случаев, преимущественно у лиц с гепатоцеллюлярной карциномой и переходом в цирроз печени [52].

ПОКАЗАНИЯ К ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

В ряде случаев течение парвовирусной B19 инфекции может быть тяжелым и привести к необходимости оказания медицинской помощи пациенту в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. К этим состояниям относятся гематологические осложнения, от преходящего апластического криза до хронической аплазии эритроцитов и более редких клинических проявлений, включающих некроз костного мозга или аутоиммунные гематологические нарушения, острый миокардит и т.д. [2].

ЛЕЧЕНИЕ: РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Пробел в разработке противовирусных стратегий и, в частности, в доступности противовирусных препаратов, направленных против парвовируса B19, по сравнению с другими вирусами очевиден. Вакцина против данного инфекционного агента – достижимая, технически осуществимая цель, состоящая из VLP, теперь демонстрирует многообещающие характеристики с точки зрения иммуногенности и отсутствия реактогенности [2]. Однако из-за отсутствия соответствующих моделей на животных вакцина все еще находится в самом начале клинической оценки, и ее реализация не входит в число приоритетов ВОЗ. Введение ВВИГ в настоящее время считается единственным доступным вариантом нейтрализации инфекционного вируса, основным показанием к применению является нарушение ответа иммунной системы [2]. Признаны положительные эффекты лечения с помощью ВВИГ, даже если могут потребоваться высокие дозы и повторные циклы, и считается, что ВВИГ недостаточны для устранения инфекции, если у пациента не разовьется и не станет эффективным собственный противовирусный иммунный ответ.

ВАКЦИНА ВСЕ ЕЩЕ В НАЧАЛЕ РАЗРАБОТКИ, И ЕЕ РЕАЛИЗАЦИЯ ВНЕ ПРИОРИТЕТОВ ВОЗ

Помимо иммуноглобулинов, некоторые соединения обладают ингибирующей активностью против парвовируса B19. Гидроксимочевина – это антипролиферативный препарат, используемый для лечения серповидноклеточной анемии, который также обладает ингибирующей активностью в отношении парвовируса B19. Аналоги нуклеотидов Цидофовир и его липидный конъюгат Бринцидофовир представляют собой противовирусные препараты широкого спектра действия, в основном активные против вирусов дцДНК, которые также проявляют противовирусную активность против парвовируса B19. Недавно синтезированные производные кумарина открывают возможности для разработки молекул с противовирусной активностью. Идентификация некоторых молекул флавоноидов, обладающих прямой ингибирующей активностью против вирусного неструктурного (NS) белка, указывает на возможную линию развития прямых противовирусных агентов. Эта область исследований развивается в последние годы, и уже есть сообщения о некоторых достижениях и об интересных перспективах [2].

БЬЕТ НАОТМАШЬ

1. Sim JY, Chang LY, Chenet JM, et al. Human parvovirus B19 infection in patients with or without underlying diseases. J Microbiol Immunol Infect. 2019;52(4):534–541.
2. Manaresi E, Gallinella G. Advances in the Development of Antiviral Strategies against Parvovirus B19. Viruses. 2019;11(7):659.
3. Eid AJ, Ardura MI; AST Infectious Diseases Community of Practice. Human parvovirus B19 in solid organ transplantation: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. Special Issue: Transplant Infectious Diseases Guidelines. Clin Transplant. 2019;33(9): e13535.
4. Federici L, Giba C, Affenberger S, et al. Parvovirus B19 infection as a cause of cytopenia with a lupus-like presentation in the elderly: A case report. Eur J Intern Med. 2007;18(5):435–437.
5. Franssila R, Hedman K. Infection and musculoskeletal conditions: Viral causes of arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(6):1139–1157.
6. Manfredi R. Symptomatic, long-term Parvovirus B19 infection in otherwise healthy adults. Inter J Inf Dis. 2010;14(1):460–461.
7. Cyril P, François C, Goeb V, et al. Human parvovirus B19 and autoimmune diseases. Review of the literature and pathophysiological hypotheses. J Clin Virol. 2015;72:69–74.
8. Kumano K. Various clinical symptoms in human parvovirus B19 infection. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. Japan J Clinl Immunol. 2008;31(6):448–453.
9. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. Medicine. 2008;87(6):311–318.
10. Zakrzewska K, Corcioli F, Carlsen KM, et al. Human parvovirus B19 (B19V) infection in systemic sclerosis patients. Intervirology. 2009;52(5):279–282.
11. Dua K, Banerjee A. Guillain-Barr´e syndrome: a review. British J Hosp Med. 2010;71(9):495–498.
12. Ivanova S., et al. A Combined serological and molecular approach to the laboratory testing of patients with reactive arthritis – Detection of parvovirus B19 and chlamydia trachomatis. Comptes Rendus de l'Acadе́mie Bulgare des Sciences: Sciences Mathе́matiques et Naturelles. 2016;69(2):197–202.
13. Prasad B, Onge J. Parvovirus leading to thrombotic microangiopathy in a healthy adult. BMJ Case Rep. 2016.
14. Tsay G, Zouali M. Unscrambling the role of human parvovirus B19 signaling in systemic autoimmunity. Original Biochem. Pharmacol. 2006;72(11):1453–1459.
15. Peterlana D, Puccetti A, Corrocher R, et al. Serologic and molecular detection of human Parvovirus B19 infection. Clin Chim Acta. 2006;372 (1–2):14–23.
16. Davis T, Sgarlat C, M. Natter et al. Human parvovirus B19 and pediatric rheumatologic disease [Electronic resource]. Pediatr Rheumatol. 2012;10(1). Accessed February 20, 2020. http://www.ped-rheum.com/content/10/S1/A102
17. Tzang BS, Tsai CC, Tsay GJ, et al. Anti-human parvovirus B19 nonstructural protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis. Clin Chim Acta. 2009;405(1–2):76–82.
18. Hession M, Gottlieb AA. Parvovirus B19-associated systemic lupus erythematosus: clinical mimicry or autoimmune induction? J Rheumatol. 2010;37:2430–2432.
19. Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Kontotasios K, et al. Parvovirus B19 infection and systemic lupus erythematosus: Activation of an aberrant pathway? Eur J Intern Med. 2008;19(5):314–318.
20. Simon MA. Simian Parvoviruses: Biology and Implications for Research. Comp Med. 2008;58(1):47–50.
21. Lunardi C, Tinazzi E, Bason C, et al. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2008;8(2):116–120.
22. Lehmann H. Plentz A, Von Landenberg P, et al. Different patterns of disease manifestations of parvovirus B19-associated reactive juvenile ar-

thritis and the induction of antiphospholipid antibodies. Clin Rheumatol. 2008;27(3):333–338.
23. Vassilopoulos D, Calabrese L. Virally associated arthritis 2008: clinical, epidemiologic, and pathophysiologic considerations [Electronic resource]. Arthritis Res Ther. 2008;10(5):215. Accessed February 20, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2592818/
24. Kerr J. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease. J Clin Pathol. 2015;69(4):279–291.
25. Hübschen JM, Mihneva Z, Mentis AF, et al. Phylogenetic Analysis of Human Parvovirus B19 Sequences from Eleven Different Countries Confirms the Predominance of Genotype 1 and Suggests the Spread of Genotype 3b. J Clin Microbiol. 2009;47(11):3735–3738.
26. von Landerberg P, Lehmann H, Modrow S. Human parvovirus B19 infection and antiphospholipid antibodies. Autoimmun Rev. 2007;6:278–285.
27. Tzang BS, Tsay GJ, Lee YJ, et al. The association of VP1 unique region protein in acute parvovirus B19 infection and anti-phospholipid antibody production. Clin Chim Acta. 2007;378(1–2):59–65.
28. Gonzalez B, Larrañaga C, León O, et al. Parvovirus B19 may have a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2007;34(6):1336–1340.
29. Yackov B, Shai P. Environmental factors and the geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis. Autoimmun Rev. 2010;9(5):319–324.
30. Weissbrich B, Süß-Fröhlich Y, Girschick H. Seroprevalence of parvovirus B19 IgG in children affected by juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res Ther. 2007;9(4): R82. Accessed February 20, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2206386/
31. Poole BD, Zhou J, Grote A, et al. Apoptosis of liver-derived cells induced by parvovirus B19 nonstructural protein. J Virol. 2006;80(8):4114–4121.
32. Poole BD, Kivovich V, Gilbert L, et al. Parvovirus B19 nonstructural protein-induced damage of cellular DNA and resultant apoptosis. Int J Med Sci. 2011;8(2):88–96.
33. Kumar A, Perdomo MF, Kantele A, et al. Granzyme B mediated function of parvovirus B19-specific CD4(+) T cells. Clin Transl Immunol. 2015;4(7): e39. Accessed February 20, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4524951/
34. Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. Human Parvovirus B19 and blood product safety: a tale of twenty years of improvements. Blood Transfus. 2015;13(2):184–196.
35. Bredl S, Plentz A, Wenzel JJ, et al. False-negative serology in patients with acute parvovirus B19 infection J Clin Virol. 2011;51(2):115–120.
36. Matz B, Kupfer B, Kreil TR, et al. Influence of Extraction Protocol on Physical Properties of Parvovirus B19 DNA. J Clin Microbiol. 2010;48(12):4595–4597.
37. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. J Intern Med. 2006;260(4):285–304.
38. Cohen B, Gandhi J, Clewley J. Genetic variants of parvovirus B19 identified in the United Kingdom: implications for diagnostic testing. J Clin Virol. 2006;36(2):152–155.
39. Us T, Ozune L, Kasifoglu N, et al. The investigation of parvovirus B19 infection in patients with haematological disorders by using PCR and ELISA techniques. Braz J Infect Dis. 2007;11(3):327–330.
40. Slavov SN, Kashima S, Pinto AC, et al. Human parvovirusB19: general considerations and impacton patients with sickle-cell disease and thalassemia and on blood transfusions. FEMS Immunol Med Microbiol. 2011;62(3):247–262.
41. Frühauf J, Massone C, Müllegger R. Bullous papular-purpuric gloves and socks syndrome in a 42-year-old female: Molecular detection of parvovirus B19 DNA in lesional skin. J Am Acad Dermatol. 2009;60(4):691–695.
42. Zaki M. Relevance of Specific Immunoglobulin M and Immunoglobulin G for Parvovirus B19 Diagnosis in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Receiving Chemotherapy: Prospective Study. Arch Pathol Lab Med. 2007;131(11):1697–1699.
43. Kühl U, Lassner D, Pauschinger M, et al. Prevalence of erythrovirus genotypes in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy. J Med Virol. 2008;80(7):1243–1251.
44. Schenk T, Enders M, Pollak S, et al. High Prevalence of Human Parvovirus B19 DNA in Myocardial Autopsy Samples from Subjects without Myocarditis or Dilative Cardiomyopathy. J Clin Microbiol. 2009;47(1):106–110.
45. Dennert R, van Paassen P, Wolffs PFG et al. Differences in Virus Prevalence and Load in the Hearts of Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy with and without Immune-Mediated Inflammatory Diseases.Clin Vac Immunol. 2012;19(8):1182–1187.
46. Ivanova SK, Angelova SG, Stoyanova AP, et al. Serological and Molecular Biological Studies of

Parvovirus B19, Coxsackie B Viruses and Adenoviruses as Potential Cardiotropic Viruses in Bulgaria. Folia Med. 2016;58(4):250–256.
47. Stewart GC, Lopez-Molina J, Gottumukkala RV, et al. Myocardial Parvovirus B19 Persistence: Lack of Association with Clinicopathologic Phenotype in Adults with Heart Failure. Circ Heart Fail. 2011;4(1):71–78.
48. Molina KM, Garcia X, Denfield SW, et al. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. Pediatr Cardiol. 2013;34(2):390–397.
49. Watanabe T, Kawashima H. Acute encephalitis and encephalopathy associated with human parvovirus B19 infection in children. World J Clin Pediatr. 2015;4(4):126–134.
50. Barah F, Whiteside S, Batista S, et al. Neurological aspects of human parvovirus B19 infection: a systematic review. Rev Med Virol. 2014;24(3):154–168.
51. Patterson J, Hussey HS, Silal S, et al. The global epidemiology of viral-induced acute liver failure: a systematic review protocol. BMJ Open. 2019;9(8): e029819.
52. Bihari C, Rastogi A, Saxena P, et al. Parvovirus B19 Associated Hepatitis. Hepat Res Treat. 2013;2013:472027.