

# Miokarditis i upalna miokardiopatija

---

Dujmović-Mimić, David

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:995834>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
BIOLOŠKI ODSJEK

**MIOKARDITIS I UPALNA KARDIOMIOPATIJA  
ZAVRŠNI RAD**

MENTOR: prof.dr.sc. Zoran Tadić  
David Dujmović-Mimić  
Preddiplomski studij Biologija

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Završni rad

### Miokarditis i upalna miokardiopatija

David Dujmović-Mimić

Mentor: prof. dr.sc Zoran Tadić

#### SAŽETAK

Miokarditis je grupa različitih upalnih imunskih procesa vezanih za srčani mišić sa kliničkom i histopatološkom manifestacijom. Postoji par vrsta miokarditisa poput fluminativnog, akutnog kroničnog aktivnog i kroničnog perzistentnog miokarditisa kao i GCM (engl. *giant cell myocarditis*). Miokarditis je najčešće uzrokovan virusnim zarazama u 40% slučajeva, a ostali uzroci miokarditisa su bakterijske, gljivične te parazitske infekcije kao hipersenzitivnost uzrokovana lijekovima, srčanim manifestacijama sistemske sarkoidoze, lupusom itd. Miokarditis zahvaća 22 u 100000 ljudi, a njegova rasprostranjenost između 1990. i 2013. ostaje stabilna. Mortalitet miokarditisa se smanjuje 2005. godine. Dijagnosticiranje je poboljšano pomoću magnetne rezonance visoke osjetljivosti, a pomoću nje može se dijagnosticirati i sarkoidoza. Za dijagnosticiranje se može koristiti i ehokardiografija koja pokazuje povećanje srčanih šupljina te endomiokardijalna biopsija koja se može poboljšava pomoću elektrograma, a njome se dokazuju upalini infiltrate (sarkoidoza). Simptomi bolesti su najčešće povišena tjelesna temperatura, slabost, zapuhanost, tahikardija i drugi znakovi zatajenja srca. Miokarditis može uzrokovati nastanak dilatativne kardiomiopatije.

**Ključne riječi: Miokarditis, sarkoidoza, virusne infekcije**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb

Faculty of Science

Undergraduate paper

Department of Biology

### **Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy**

David Dujmović-Mimić

Mentor: prof. dr.sc Zoran Tadić

#### **Abstract**

Myocarditis is a group of inflammatory immunoprocesses related to myocardium with clinical and histopathological manifestations. There are several types of myocarditis such as fluminative, acute chronic and chronic persistent myocarditis as well as GCM (giant cell myocarditis). Myocarditis is most often caused by viral infection in as many as 40% of all cases of myocarditis, other causes are bacterial, fungal and parasitic infections, furthermore it can be caused by hypersensitivity to medications, cardiac manifestations of sarcoidosis, lupus etc. Myocarditis affects 22 in 100000 people and its prevalence between 1990. and 2013. remains stable. The mortality of myocarditis has seen decline in 2005. Diagnosing the disease has been improved by high-sensitivity magnetic resonance imaging, through which sarcoidosis can also be diagnosed. For diagnosing, echocardiography can also be used, which shows the enlargement of the heart cavities and endomyocardial biopsy, whose percision can be increased with the use of an electrogram, which proves inflammatory infiltrates. The most common symptoms of the disease are increased body temperature (fever), weakness, flatulence, tachycardia and other signs of heart failure. Myocarditis can also cause occurrence of dilated cardiomyopathy.

**Key words: Myocarditis, sarcoidosis and viral infection**

## **Kratice**

**GCM-** engl. *giant cell myocarditis*, gigantocelularni miokarditis

**EMB-** endomiokardijalna biopsija

**MR-** magnetna rezonanca

**IL-17** - interleukina 17

**LVEF** - engl. *left ventricular ejection fraction*

**TLR-** engl. *Toll-like receptors*

**PAMPs** – engl. *pathogen-associated molecular patterns*

**TNF- $\alpha$**  – faktor nekroze tumora

**IL-1 $\beta$**  – interleukin-1-beta

**HMGB1-** engl. *high mobility group box 1 protein*

**Th stanice** – pomoćničke stanice

**LGE** – engl *Late gadolinium enhancement*

**FDG-PET-<sup>18</sup>F** – fluorodeoksiglukoza-pozitronska emisijska tomografija

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. ETIOLOGIJA .....	2
3. PATOGENEZA.....	3
3.1. Tkiva i stanice uključene u upalni proces .....	5
3.2. Mehanizam urođene imunosti u miokarditisa i upalne kardiomiopatije.....	6
3.3. Uloga makrofaga i monocita u razvoju miokarditisa.....	7
3.4. Uloga B i T limfocita u razvoju miokarditisa .....	8
4. AUTOIMUNOST I MIOKARDITIS.....	9
5. DIJAGNOSTIKA I PROGNOSTIKA MIOKARDITISA .....	10
5.1. Endomiokardijalna biopsija .....	13
6. LIJEČENJE MIOKARDITISA .....	14
7. ZAKLJUČAK.....	16
LITERATURA.....	17

# 1. UVOD

Miokarditis se naziva upalom srčanog mišića, a podrazumijeva različite imunosne procese vezane za srce koji dovode do odumiranja mišićnog tkiva srca. Miokarditis može biti uzrokovan zarazama najčešće virusnim, ali i bakterijskim, gljivičnim i endoparazitskim. Osim zaraza, uzrokuju ga različiti toksini, lijekovi (posebno u prevelikim dozama), sistemske bolesti poput sarkoidoze, autoimunih bolesti itd. Uzrok same bolesti često ostaje nepoznat (Heymans i sur. 2016.). Simptomi variraju ovisno o različitim vrstama miokarditisa, ali najčešći su umor, oticanje, palpitacije i iznenadna smrt.

Dijagnoza se postavlja uz pomoć endomiokardijalne biopsije, čija se vjerodostojnost može poboljšati pomoću elektograma, ciljajući regije s abnormalnim signalom, također mjerenjem biomarkera te različitim slikovnim metodama (MR, ultrazvuk). Rasprostranjenost miokarditisa nije se mijenjala između 1990. i 2013. godine. Bolest zahvaća 22 na 100000 osoba, a mortalitet se smanjuje 2005. godine, zahvaljujući novim poboljšanim dijagnostičiranjima pomoću MR-a. Miokarditis je uzročnik srčanog udara u 0,5 – 4 % slučajeva, a 2015. godine je otprilike 354000 ljudi umrlo od miokarditisa i miokardiopatije (Heymans i sur. 2016.).

Miokarditis je često povezan sa sarkoidozom srca za koju je značajno stvaranje granuloma. Sarkoidoza može biti asimptomatska ili uzrokovati aritmije kao posljedicu abnormalnosti provođenja živčanog impulsa. Takve aritmije mogu uzrokovati i iznenadnu srčanu smrt (Lovrić, 2021.). Osim sarkoidoze, vaskulitis se povezuje s miokarditisom jer kod vaskulitisa dolazi do upale i razaranja krvnih žila uglavnom uzrokovanih leukocitnom migracijom.

Jedna od poznatih vrsta miokarditisa je gigantocelularni miokarditis ili GCM (giant cell myocarditis). Za taj miokarditis značajne su divovske stanice sa više jezgri. Simptomi se ispoljavaju kao kardiogeni šok, aritmije ili sprječavanje provođenja AV impulsa (Hoit, 2019.). (Hoit, 2019.) GCM se liječi imunosupresivima, kortikosteroidima i ciklosporinom. Ova vrsta miokarditisa je vrlo rijetka i izuzetno brzo progresivna. O učestalosti ovog oblika miokarditisa govori činjenica da u periodu od 1991. do 2015. u Finskoj je zabilježeno samo 55 slučajeva (Heymans i sur. 2016.).

Miokarditis se može liječiti pomoću diuretika, nitrata za ublažavanje simptoma, ugradnjom privremenog elektrostimulatora ili u nekim slučajevima i transplatacijom srca. U slučaju da se radi o hipersenzitivnom miokarditisu on se liječi prekidom uzimanja lijeka i terapijom kortikosteroidima (Heymans i sur. 2016.; Hoit, 2019.).

## 2. ETIOLOGIJA

Virusi su najčešći uzrok akutnog miokarditisa. Miokarditis nastaje kao imunosni odgovor koji je posljedica ozlijede i autoantigenškog mehanizma. (Heymans, et al., 2016.) Autoantigen je protein ili proteinski kompleks kojeg prepoznaje imunosni sustav u pacijenata s autoimunim bolestima (Hou i sur., 2011.). Takav imunosni odgovor uzrokuje patološke promjene srca, disfunkciju pa i zatajenje srca.

Enterovirusi su, između 1950-tih i 1990-tih jedni od najčešće identificiranih virusa, jedna od skupina enterovirusa su i virusi Coxsackie (Heymans i sur. 2016.). Virusi Coxsackie su Coxsackie-A-virus i Coxsackie-B-virus. Coxsackie-B-virus jedan je od najčešćih uzročnika miokarditisa u dojenčadi i mlađe djece. Ima dvije vrste receptorskih proteina koji mu omogućuju interakciju i ulaz u miokardijske stanice što uzrokuje miokarditis. (Tariq i Kyriakopoulos, 2023.) Osim Coxsackie virusa pomoću PCR-a i *in situ* hibridizacije identificirani su drugi virusi koji uzrokuju akutni miokarditis poput H1N1 virusa gripe, adenovirusa, citomegalovirus i virusa Epstein-Barr (Heymans i sur. 2016.).

Herpes-virus 6 (HHV-6) se povezuje sa dilatativnom kardiomiopatijom i miokarditisom čak u 13 znanstvenih radova u kojima je 16 pacijenata pokazivalo simptome miokarditisa i u 11 od 16 slučajeva je potvrđen miokarditis i/ili dilatativna kardiomiopatija. Ostali slučajevi su odbačeni jer su pacijenti bili imunokomprimirani, prerano rođeni ili nije bilo vidljivih znakova ozlijede srca i miokarditisa (Reddy i sur., 2017.).

Autoimune bolesti su također jedan od glavnih uzročnika miokarditisa. Neke od autoimunih bolesti koje se povezuju s miokarditisom su sistemska skleroza, vaskulitis i lupus. One mogu biti uzrokovane različitim zarazama kao što je streptokokalna zaraza koja u slučaju neliječenja, može izazvati autoimune bolesti. (Heymans, et al., 2016.) *Borrelia burgdoferi* uzročnik lajamske bolesti u zadnje vrijeme se spominje kao okidač autoimunih bolesti poput skloredermije i lupusa koji uzrokuje miokarditis jer se dugotrajnim izlaganjem spirohetama stvaraju autoimune bolesti *de novo* (Yehudina i Trypilka, 2021.).

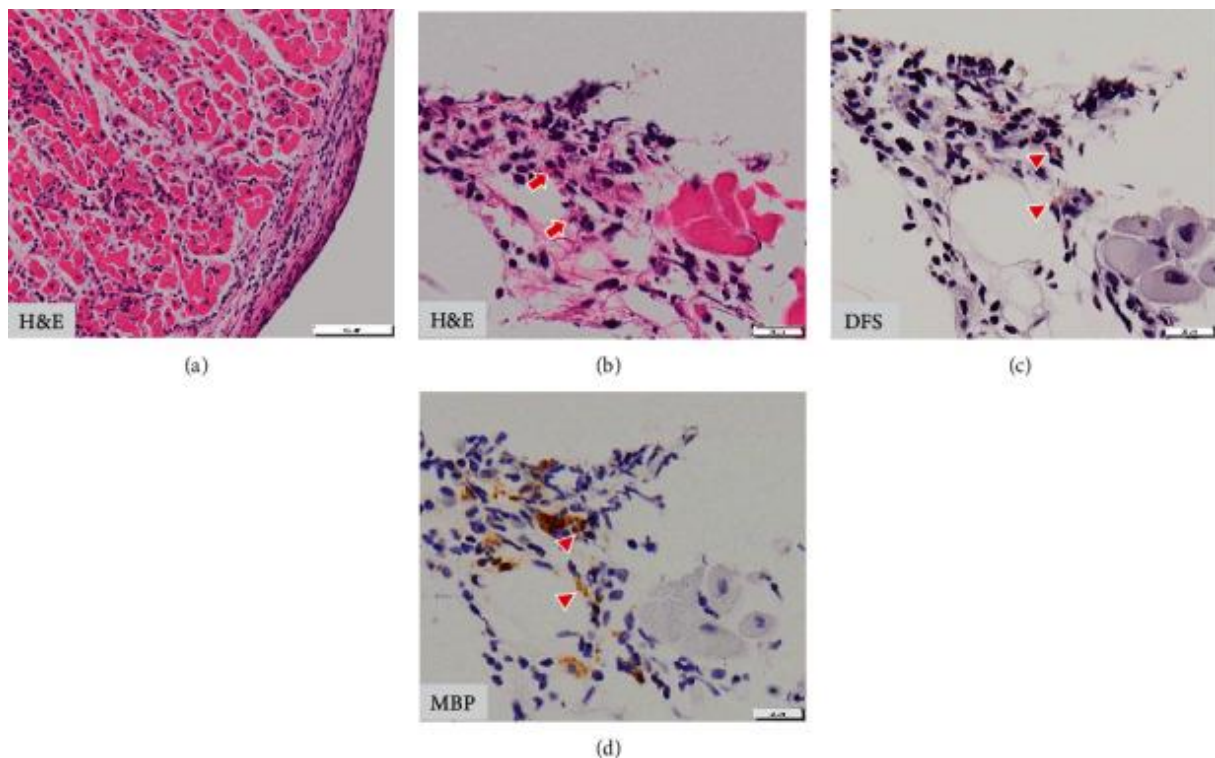
Mnoga cijepliva i lijekovi mogu nepovoljno djelovati na srce, izazivajući hipersenzitivni miokarditis poput ampicilina, tetraciklina, azitromicina, klozapina, tricikličkih antidepresiva i dr. Hipersenzitivni miokarditis ne mora se pojaviti prvim davanjem lijeka pacijentu, nego se može pojaviti i nakon dvije godine od toga, što je slučaj kod 15% korisnika klozapina. Cijepivo za velike boginje uzrokuje miokarditis i mioperikarditis (Heymans i sur. 2016.). Pojavljivanje hipersenzitivnog miokarditisa naglo je poraslo pojavom m-RNA cijepiva za SARS-CoV-19, osobito u mlađih muškaraca.



Povećavanjem vremenskih intervala između doza ovog m-RNA cjeviva smanjuje se rizik nastanka hipersenzitivnog miokarditisa. (Buoninfante i sur., 2024.)

### 3. PATOGENEZA

Većina danas poznatih mehanizama nastajanja i progresije ljudskog miokarditisa otkrivena je na laboratorijskim glodavcima. Upalni infiltrati nastaju kao posljedica zaraze najčešće virusima ili rjeđe bakterijama ili parazitima, ali mogu nastati i nakon što dođu srčani antigeni (Heymans i sur. 2016.). Infiltrati mogu služiti i za određivanje vrste miokarditisa kao npr. limfni miokarditis, eozinofilni miokarditis, GCM i miokarditis povezan sa srčanom sarkoidozom. Infiltrati eozinofila i limfocita prikazani su na slici 1 (Lampejo i sur., 2021.) Miokarditis koji nije posljedica zaraze služi za detaljnije istraživanje kasnijih faza ove bolesti.



Slika 1. Uzorak desnog ventrikula srca za biopsiju. A) infiltrat limfocita s malo nekroze; B) nekoliko infiltrata eozinofila s degranulacijom (naznačeno crvenim strelicama); C) i D) degranulacija eozinofila (naznačeno crvenim strelicama); uzorci A) i B) bojan su hemtoksilin-eozin bojiлом, uzorak c) je bojan bojanjem DFS (engl. *direct fast scarlet staining*) dok je uzorak d) bojan imunobojanjem s MBP-om (engl. *major basic protein*)

Prijelaz iz akutne faze miokarditisa u dilatativnu kardiomiopatiju sastoji se od nekoliko faza, a broj faza i mehanizmi te medijatori u mehanizmima razlikuju se ovisno o uzroku nastajanja miokarditisa.

Zbog razlike u mehanizmima kao i u uzrocima razlikuje se i terapija koja se koristi za liječenje pojedinih tipova ili faza (Heymans i sur. 2016.).

Kod miokarditisa uzrokovanog virusima, virus ulazi u kardiomiocite i uzrokuje stvaranje interferona tipa 1 (Heymans i sur. 2016.). Interferon tipa 1 može se unositi i oralno u malim količinama kako bi se smanjio upalni proces kod akutne i kronične faze miokarditisa (Lawson i Beilharz, 1999). On potiče smrt miocita, preko apoptoze stanica i autofagije.

Razlika u prvoj fazi, ovisno o uzročniku miokarditisa, vidljiva je između Coxackie-B-virusa i parazita *Trypanosoma cruzi*. Za zarazu Coxackie-B-virusom, potrebna su dva proteinska receptora: coxackie-adenovirus receptor i CD55 (engl. *decay-accelerating factor*) receptor. On u prisutnosti njih ulazi u miocite, a upalna signalizacija je posljedica zaraze i doprinosi virulenciji ovog virusa. Jedan od prvih znakova virusne zaraze je sekvestracija tj. odumiranje i razdvajanje tkiva (Heymans i sur. 2016.).

U slučaju miokarditisa uzrokovanog Chagasovom bolesti odnosno zarazom protozoa *Trypanosoma cruzi*, osim sekvestracije tkiva koja nastaje zbog invazije uzročnika, dolazi i do ispuštanja bioaktivnih reagensa i stvaranja oksidativnog stresa. *T. cruzi*, osim što oštećuje srčani mišić, oštećuje i parasimpatičke neurone, zbog čega dolazi do kontinuiranog djelovanja simpatikusa (Heymans i sur. 2016.).

Druga faza može započeti od nekoliko sati do nekoliko dana nakon zaraze. Za vrijeme druge faze, dolazi do obrane pomoću prirodne imunosti, dušikovog (II) oksida, T stanica, NK stanica ili prirodnih ubojica koje prepoznaju i uklanjaju abnormalne stanice te pomoću interferona tipa 1 koji je karakterističan za virusne zaraze, eozinofila i polimorfonuklearnih leukocita karakterističnih za bakterijske i parazitske zaraze (Heymans i sur. 2016.).

Izlaskom stanica s antigenima u limfne čvorove počinje treća faza. Treću fazu obilježavaju srčani stanični infiltrati s patogenima i autogenski specifičnim t stanicama, makrofagima i antitijelima. Ako se u potpunosti ukloni patogen uzročnik zaraze može doći do oporavka funkcije srca (Heymans i sur. 2016.).

Kod pacijenata koji su genetski podložni autoimunim bolestima, može doći do nastajanja intolerancije T stanica na srčane antigene, a ta intolerancija uzrokuje kronični upalni proces u kojemu normalni srčani antigeni postaju autogeni. Autoimunost može potaknuti progresiju bolesti, a ovisi o podložnosti domaćina, genetskoj varijanti mikroba, proteinima mikroorganizama i njihovim okolišnim uvjetima. Faze kod miokarditisa uzrokovanog autoimunošću teško se definiraju (Heymans i sur. 2016.).

### 3.1. Tkiva i stanice uključene u upalni proces

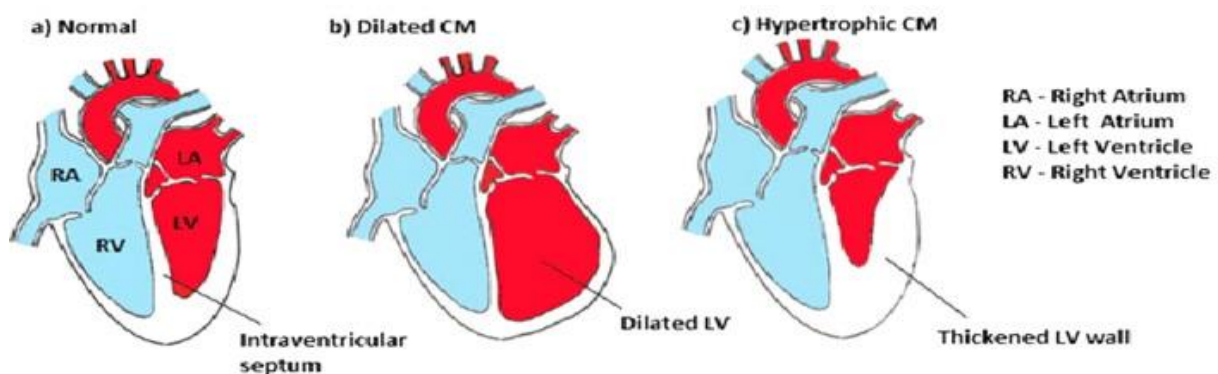
Upala srčanog mišića povezana je s različitim tkivima i stanicama, a dijelimo ju u one nastale od koštane srži, one nastale iz endotela i intersticija te kardiomiocitne.

Upala nastala od koštane srži se sastoji od B i T limfocita koji se povezuju sa stečenom imunosti, makrofaga karakterističnih za nespecifičnu urođenu imunost, dendritičkih stanica, mastocita, eozinofila i granulocita (Heymans i sur. 2016.).

Endotelni odjeljak je barijera koja služi za regulaciju unosa tvari koje cirkuliraju od koštane srži do srca (Heymans i sur. 2016.).

Intersticijski je odjeljak važna strukturna i signalizacijska cijelina, a se sastoji od fibroblasta i miofibroblasta ugrađenih u izvanstanični matriks koji omogućuje komunikaciju s okolinom (Heymans i sur. 2016.). U malim promjenama u sastavu i/ili odnosu sadržaja intersticijskog odjeljka dolazi do promjene pravilnosti sistola i dijastola. Promjene u matriksu potiču napredovanje zatajenja srca, ishemične bolesti srca kao i dilatativne kardiomiopatije (Eckhouse i Spinale, 2012.),

Kardiomiociti su srčane mišićne stanice koje prvo napada patogen, a one su specijalizirane, osim za kontrakciju i za stvaranje specifičnog odgovora na upalni podražaj poput hipertrofije i mobilizacije kalcija za stvaranje signala (Heymans i sur. 2016.). Najkarakterističnije patološke promjene nastale u intersticijskom odjeljku i u kardiomiocita su dilatativna kardiomiopatija i hipertrofija prikazane na slici 2.



Slika 2. Usporedba zdravog srca sa srcima kod pacijenata s dilatativnom kardiomiopatijom i hipertrofijom; a) shematski prikaz zdravog srca; b) shematski prikaz srca sa dilatativnom kardiomiopatijom na kojem je uočljivo proširenje lijevog ventrikula; c) shematski prikaz hipertrofičnog srca na kojem je vidljivo zadebljanje stijenke lijevog ventrikula (RA - desni atrij, LA – lijevi atrij, LV – lijevi ventrikul i RV – desni ventrikul)

Do promjena u odjeljcima dolazi zbog različitih zaraza, toksina, ishemije, ali i autoimunosti. Promjene dovode do oštećenja srčanog tkiva koje je karakteristično za patologiju miokarditisa, a uključuju aktivaciju, deaktivaciju i transdiferencijaciju stanica te su regulirane neposrednom interakcijom stanica, autokrinim i parakrinim agensima poput hormona ili citokina. Svi ti agensi uzrokuju aktivaciju ili inhibiciju ekspresije gena, vezujući se na receptore stanica (Heymans i sur. 2016.).

## 3.2. Mehanizam urođene imunosti u miokarditisa i upalne kardiomiopatije

Urođena ili nespecifična imunost je imunost koja nije izravno usmjerena na antigen i nema mogućnost imunološkog pamćenja. Stanice važne za urođenu imunost su makrofagi, granulociti, dendritičke stanice i eozinofili. One imaju mnogo receptora koji mogu prepoznati molekule ili molekulske strukture koje su karakteristične za patogene tzv. pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). Najčešće PAMPs su gradivne jedinice mikrobne stanične stijenke ili membrane i nukleinske kiseline (Heymans i sur. 2016.; Remick, 2014.).

U nekim vrstama stanica PAMPs strukture uzrokuju stvaranje multiproteinskog kompleksa inflammasoma (čiji sastav čine kaspaze 1, PYCARD i NOD receptori) koji zatim uzrokuje apoptozu i protuupalne procese. Radi se o mijeloidnim stanicama koštane srži koje se razvijaju u gotovo sve tipove stanica krvi poput eritrocita, različitih leukocita i trombocita. Same sastavnice PAMPs-a imaju svoje uloge. Tako kaspaza 1 uzrokuje stvaranje protuupalnih citokina, PYCARD uzrokuje piroptozu (upalni oblik stanične smrti izazvan zarazom), a NOD receptor prepoznaje nukleotidne oligomere (Remick, 2014.).

Uz sve navedeno, PAMPs također mogu stvarati inflammasome, povezivanjem NOD-receptora koji inače služi za unutarstanično prepoznavanje i kaspaze 1, a zatim inflammasom uzrokuje stvaranje upalnih citokina preko kaspaze 1 (Heymans i sur. 2016.).

Za razliku od NOD receptora, tzv. Toll-like receptors (TLRs) služe za izvanstanično prepoznavanje. Oni su važni za ranu aktivaciju urođene imunosti, a nalazimo ih u makrofazima i dendritičkim stanicama. Pronađeno je 11 različitih TLR-ova u ljudi, a njih pet je povezano s upalnom bolesti srca i miokarditisom. To su TLR2, TLR3, TLR4, TLR7 i TLR 9 (Heymans i sur. 2016.).

Tako je u miševa s nedostatkom TLR3 veća smrtnost kod zaraze enterovirusima. U pacijenata s miokarditisom povezanim s zarazom enterovirusa, čest je polimorfizam TLR3. Ekspresija varijante TLR3 može uzrokovati smanjenu signalizaciju i potaknutu virusnu replikaciju. TLR3 važan je i kod neishemične kardiomiopatije jer djeluje proupalno, a negativno djeluje na ekspresiju interferona i

normalno funkcioniranje srca. Zbog aktivnosti inflammasoma i TLR receptora dolazi do oslobađanja citokina, faktora nekroze tumora (TNF- $\alpha$ ), interleukina (najčešće IL-1 $\beta$ ) i HMGB1 (engl. *high mobility group box 1 protein*) proteina (Heymans i sur. 2016.).

TLR2 i TLR4 mogu biti aktivirani srčanim miozinom i kontroliraju otpuštanje TNF-a i sekreciju IL-1 $\beta$ . Makrofazi i mastociti reguliraju TLR4 za vrijeme početne faze imunskog odgovora prirođenom imunosti, a regulacija ekspresije TLR4 kontrolirana je količinom virusne RNA u pacijenata s miokarditisom (Heymans i sur. 2016.).

Nedostatak TLR4 kod miševa očituje se kao smanjena upala i količina IL-1 $\beta$  u srcu za vrijeme zaraze Coxsackie-B-virusom. Razina IL-1 $\beta$  povezana je sa srčanom fibrozom koja je obilježena patološkim izmjenama i napredovanjem zatajenja srca. Preko složenih interakcija TLR-ova i receptora za glikaciju protein HMGB1 potiče upalu u miševa (Heymans i sur. 2016.).

### 3.3. Uloga makrofaga i monocita u razvoju miokarditisa

Makrofazi su vrsta leukocita nastalih iz monocita, a njihova uloga je čišćenje organizma od štetnih i otpadnih tvari te borba protiv mnogih patogena. Izuzetno su značajni u upalnim procesima. Glavno spremište prekursora monocita za upalne procese je slezena. Makrofazi i monociti čine većinu infiltrata u miokarditisu (Heymans i sur. 2016.).

Pomoćničke stanice CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T (tj. Th1 stanice) djeluju na diferencijaciju prema proupalnom ili normalnom M1 makrofagu. Antimikrobno djelovanje makrofaga, poticanjem antigenske prezentacije potaknuto je Th1 IFN- $\gamma$  (pomoćničkim stanicama s interferonom gama) (Heymans i sur. 2016.). IFN $\gamma$  u M1 makrofaga može uzrokovati povećanu aktivaciju aerobne glikolize i smanjenje oksidativne fosforilacije, što omogućuje upalnu aktivnost stanicama i ograničava mitohondrijski oksidativni metabolizam (Wang i sur., 2018.).

Patološke promjene na srcu nastaju uslijed reorganizacije, mobilizacije i aktivacije Ly6C<sup>high</sup> upalnih makrofaga, zbog kojih dolazi i do blokade citokinima. Monocitne skupine Ly6C<sup>high</sup> i Ly6C<sup>middle</sup> infiltriraju u dijelove srca koji su pod inflamacijom kao odgovor na kemokine pri čemu dolazi do blokade. Makrofazi u infiltratima nastaju iz infiltriranih monocita, a oni doprinose razgradnji tkiva, aktivaciji limfocita T i lučenju proupalnih citokina kao npr. TNF i INL-6 (Tscöpe i sur., 2021; Heymans i sur., 2016.).

Makrofazi koji luče antiupalne citokine i potiču popravak tkiva oštećenog upalom nastaju iz Ly6C<sup>low</sup> monocita koji su mobilizirani u upaljeno tkivo. Mobilizacija monocita potaknuta je kemokinima

izlučenim iz fibroblasta srca koji uz to olakšavaju i njihovu diferencijaciju u makrofage (Tscöpe i sur., 2021; Heymans i sur., 2016.)

### 3.4. Uloga B i T limfocita u razvoju miokarditisa

Specifična ili stečena imunost najčešće se povezuje s dvije skupine stanica limfocitima B i T. Limfociti T su vrlo važni za patološke promjene srca jer aktiviraju glavni patofiziološki mehanizam za autoimuni miokarditis. Za dokazivanje virusno uzrokovanog miokarditisa provjerava se prisutnost ovih stanica. Ako je slabije sazrijevanje T stanica vjerojatnost nastajanja miokarditisa uzrokovanog virusom Cocksackie B je manja. Različite skupine limfocita T imaju različite uloge pri nastajanju miokarditisa, što je potvrđeno u pokusu s miševima u kojem je, u miševa s limfocitima T bez receptora CD8 došlo do pogoršanja, dok je kod miševa s limfocitima T bez CD4 došlo do slabljenja bolesti (Tscöpe i sur., 2021.).

T-box transkripcijski faktor je neophodan za diferencijaciju Th1-stanica i stvaranje interferona. Th1-stanice su pomoćničke stanice koje promiču imunitet preko T limfocita i makrofaga, a mogu promicati i proizvodnju antitijela. Th2 stanice su posebno specijalizirane za poticanje proizvodnje antitijela pomoću B limfocita. Velika osjetljivost na autoimuni miokarditis se javlja zbog indukcije stvaranja IL-17 (interleukina 17) kod miševa bez T-Box transkripcijskog faktora. Progresija dilatativne kardiomiopatije (DCM) je potaknuta Th17-stanicama u miševa s eksperimentalno uzrokovanom autoimunom kardiomiopatijom (Tscöpe i sur., 2021; Dardalhon i sur., 2008.).

Stanice T<sub>reg</sub> utišavaju upalu te tako štite organizam od miokarditisa uzrokovanog virusom, Cocksackie B. Uslijed te zaraze dolazi do povećanja količine Th17 u odnosu na Th<sub>reg</sub> (nastaje zbog interleukina 23 kojeg luče stanice s antigenima), a to uzrokuje pogoršanje autoimunog miokarditisa jer Th17 promovira progresiju miokarditisa u dilatativnu kardiomiopatiju (Tscöpe i sur., 2021.).

U miševa s imunodeficijencijom i u miševa zaraženih virusom Cocksackie B nađeni su limfociti B, što potvrđuje potencijalnu povezanost upale srca s B stanicama. One su glavni poveznik urođene i stečene imunosti (Tscöpe i sur., 2021.). Sazrijevanje limfocita B sastoji se od ranog razvoja iz koštane srži bez interakcije s antigenom i kasnije diferencijacije potaknute interakcijom s antigenom pri kojoj dolazi do proizvodnje antitijela i stanica s pamćenjem. Važne sposobnosti limfocita B su razlikovanje vlastitih antigena od antigena patogena i sposobnost pamćenja antigena patogena s kojima je organizam prije bio u interakciji (Althwaiqeb i Bordoni, 2023.). Limfociti B mogu koristiti i TLR receptore, koji ih mogu dovesti u interakcije s virusnim miokarditisom. Većina informacija o povezanosti virusno uzrokovanog miokarditisa i limfocita B dobivena je identifikacijom autoantitijela u pacijenata s dilatativnom

kardiomiopatijom. Neka od tih autoantitijela mogu djelovati na metabolizam stanica, jer djeluju na mitohondrijske komponente, ali mogu djelovati i na različite proteine važne za kontrakcije srčanog mišića i na taj način doprinijeti zatajenju srca. Patološke promjene srčanog mišića kao i poticanje mobilizacije monocita mogu biti uzrokovani nekim limfocitima B poput CD29<sup>+</sup> limfocita B. (Tscöpe i sur., 2021.).

## 4. AUTOIMUNOST I MIOKARDITIS

Javljanje infiltrata stanica, abnormalna ekspresija HLA razred II. antigena i/ili adhezija molekula u odsutnosti virusnog genoma, neki su od čimbenika kojima upalna kardiomiopatija zadovoljava Rose-Witebski dijagnostički kriterij (Tscöpe i sur., 2021.). HLA antigeni su važni za histokompatibilnosti i podijeljeni su po razredima: razred I su antigeni koji se nalaze na površini svih stanica s jezgrom i trombocitima (iznimka su stanice središnjeg živčanog sustava); razred II antigeni nalaze se na površini dendritičkih stanica, makrofaga, monocita i limfocita B (Cruz-Tapias i sur., 2013.). Osim toga, još neki od čimbenika koje upalna miokardiopatija zadovoljava Rose-Witebski dijagnostički kriterij su autoantitijela specifična za srce i specifični odgovor na imunosupresiju ili imunomodulaciju (Tscöpe i sur., 2021.).

U 60% pacijenata s upalnom kardiomiopatijom nalazimo autoantitijela specifična za srce koji prepoznaju autoantigene posebno izoforme miozin-6 i miozin-7. Autoantitijela imaju važnu prognostičku ulogu. U slučaju da se životinja imunizira s autoantigenima, poput muskarinskog acetilkolina, teškim lancem srčanog miozina i srčanog tropnina, koji dolaze od pacijenata s upalnom kardiomiopatijom potencijalno može doći do srčanih abnormalnosti (Tscöpe i sur., 2021.).

## 5. DIJAGNOSTIKA I PROGNOSTIKA MIOKARDITISA

Najčešći simptom akutnog miokarditisa je angina pectoris ili bol u prsima i dispneja. Upala gornjih dišnih puteva i probavnog sustava može biti uzrokovana istim virusom kao i akutni miokarditis i može trajati od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Zbog rasta troponina, može doći do boli u prsima nalik perikarditisu, ali bol u prsima može bit uzrokovana i sindromom koji nalikuje na srčanom udaru. Spazam koronarnih krvnih žila kao i disfunkcija sitnih kapilara mogu uzrokovati anginu pectoris. U 11% pacijenata javlja se mioperikarditis koji podrazumijeva upalu perikarda i miokarditis. Dijagnoza mioperikarditisa se postavlja, ako se uz simptome perikarditisa dokaže i slabija ventrikularna funkcija i abnormalnosti pri kontrakcijama (Heymans i sur. 2016.; Manda i Bradahi, 2023.).

Osjećaj lupanja srca ili palpitacije mogu biti uzrokovane ventrikularnim aritmijama, ali najčešći uzrok su ekstrasistole. U slučaju sumnje na miokarditis od velike važnosti je utvrditi postoji li Mobitz tip II ili neki drugi viši stupanj blokiranog arterijskog impulsa, postoji li ventrikularna tahikardija i odgovara li osoba na liječenje u razdoblju od 1 do 2 tjedna. Ako se potvrdi jedan od navedenih čimbenika potrebno je napraviti endomiokardijalnu biopsiju (EMB). GCM (gigantocelularni miokarditis), nekrotizirajući eozinofilni miokarditis i srčana sarkoidoza su stanja pri kojima se javlja viši stupanj blokade ventrikularnog impulsa. Osim za dijagnostiku navedenih stanja EMB se može koristiti i za dijagnostiku miokarditisa povezanog s drugim upalnim poremećajima (Heymans i sur. 2016.).

Ako se potvrdi dijagnoza miokarditisa preporučuje se apstinencija od težeg tjelesnog napora u razdoblju 3 – 6 mjeseci, provjera vjerojatnosti oporavka lijevog ventrikula i moguća hospitalizacija. Srčani troponini u krvi mogu biti indikator akutnog miokarditisa ili dilatativne kardiomiopatije povezanog s zatajenjem srca i potrebno ih je pratiti. Biomarkeri za patološke promjene srčanog mišića u pacijenata s kroničnim miokarditisom obično su normalni (Heymans i sur. 2016.).

Promjene zabilježene ehokardiogramom ili ultrazvukom srca i elektrokardiogramom (EKG) nisu specifične, ali mogu indicirati na rani miokarditis. Kako bi se isključili hemodinamički, perikardijalni i kongenitalni uzroci kardiomiopatije predlaže se ultrazvuk srca (Heymans i sur. 2016.). Primjer ehokardiograma nalazi se na slici 3.





Slika 3. Ultrazvuk lijevog ventrikula a) normalnog srca, b) srca s dilatativnom kardiomiopatijom i c) srca hipertrofijskom kardiomiopatijom

Magnetska rezonancija srca (CMR) slikovna je neinvazivna dijagnostička metoda kojom se dobiva najdetaljniji slikovni prikaz srca. Ova metoda je znatno poboljšala dijagnostiku i prognostiku bolesti srca. Pomoću T1 magnetne rezonance srca moguće je uočiti upalu i fibrozu, a pomoću T2 moguće je vidjeti oticanje i nakupljanje vode u mišićnom dijelu srca. Kvalitativna procjena intenziteta signala „T2-weighted“ sekvenci i „T1-weighted“ sekvenci je temelj za standardnu karakterizaciju tkiva. Nativnim mapiranjem pomoću T1 i T2 CMR-a, dobiva se kvantitativno vrijeme relaksacije i uspoređuje se s vremenom relaksacije u zdravih osoba. T1 je najbolji parametar za određivanje akutnih simptoma, ali zato je vrijednost native T1 magnetne rezonancije srca mala u pacijenata s kroničnim simptomima miokarditisa (Heymans i sur. 2016.).

„Late gadolinium enhancement“ ili LGE je dijagnostička metoda koja se koristi uz MR srca za karakterizaciju srčanog tkiva. U ovoj metodi u pacijenta se uštrca medij s kemijskim elementom gadolinijem u periferne vene, a potom se taj medij oslobađa u intersticijske prostore koji su u zdravog srca relativno mali. LGE služi za dijagnozu ishemične i neishemične bolesti srca, kao i različitih vrsta kardiomiopatije (Aquaro i sur., 2023.) Pomoću ove metode može se uočiti i neishemični uzorak nastao uništenjem miocita ili fibrozom. U kombinaciji s T2 MR-om srca, može se detektirati edem miokarda, hiperemija tj. lokalna prenapunjenost krvnih žila, koja je posljedica aktivnog dovoda arterijske krvi ili pasivnog dovoda venske krvi i kapilarno curenje. (Heymans i sur. 2016.; National library of medicine, 2024.).

CMR može dati podatke za predviđanje oporavka od akutne dilatativne kardiomiopatije pomoću LVEF. LVEF je mjera funkcioniranja sistole lijevo, a određuje se kao količnik volumena krvi izbačenog sistolom iz lijevog ventrikula i volumena krvi koji se nalazi u lijevom ventrikulu za vrijeme diastole pomnožen sa sto. LVEF se iskazuje kao postotak, a dobiveni postotak se potom mora usporediti sa već standardiziranim rezultatima prikazanim u tablici 1. (Heymans i sur. 2016.).

Tablica 1. Standardizirani rezultati LVEF-a prema kojima se određuje stupanj abnormalnosti funkcioniranja lijevog ventrikula

Rezultati	LVEF(%) za muškarce	LVEF (%) za žene
<b>Normalni</b>	52 - 72	54 – 74
<b>Blago abnormalni</b>	41 - 51	41 - 53
<b>Srednje abnormalni</b>	30 - 40	30 - 40
<b>Izuzetno abnormalni</b>	manji od 30	manji od 30

Opsežni LGE može dati podatke o preživljavanju bez transplantacije srca i smrtonosnih aritmija u pacijenata sa sarkoidozom srca. Pomoću ove pretrage u istraživanju sarkoidoze srca dobivene su prognostičke informacije za 59 pacijenata (od kojih je 38 žena između 36 i 56 godina), a u njemu je izmjerena masa lijevog ventrikula, volumen lijevog i desnog ventrikula, debljina septuma među ventrikulima i volumen krvi izbačen tijekom sistole ventrikula. To je jedina metoda kojom se može vidjeti složeni ishod miokarditisa i sarkoidoze srca (Heymans i sur. 2016.).

<sup>18</sup>F – fluorodeoksiglukoza je najčešći analog glukoze koji se uštrcava u pacijente i potom prati pozitronskom emisijskom tomografijom (PET). FDG-PET slikanje koristi se za uočavanje upalnog procesa u srcu, ako postoji sumnja na sarkoidozu srca. U kombinaciji s perfuzijskom scintigrafijom miokarda, on omogućuje uočavanje aktivne upale i patoloških promjena. U ranim stadijima, kada nema perfuzije, dolazi do rasta lokaliziranog FDG-a u PET skenu. U kasnijim stadijima dolazi do akumulacije FDG-a, koja može biti povezana s defektom nastalim perfuzijom. Perfuzija je proces u kojem krv nosi kisik i hranjive tvari do tkiva ili organa, a odvodi štetne produkte metabolizma. FDG-PET može uočiti i upalne procese izvan srca, limfne čvorove koji su pogodni za biopsiju te stanice raka. Različiti potencijalni problemi u radu srca, kao i povezanost desnog ventrikula s aritmijama mogu se otkriti zbog neusklađenosti perfuzijskih mjerenja i FDG-PET skeniranja (Heymans i sur. 2016.).

## 5.1. Endomiokardijalna biopsija

Endomiokardijalna biopsija je pretraga koja je potrebna za dijagnostiku specifičnih histoloških promjena. Pomoću ove metode, može se dijagnosticirati GCM u 80 – 93% slučajeva, ali je znatno manje osjetljiva na dijagnostiku sarkoidnog i limfocitnog miokarditisa, a njena osjetljivost 20 – 30% zbog problema pri uzorkovanju i distribucije granuloma.

Imunohistokemija služi za vizualizaciju specifičnih upalnih vrsta stanica odnosno infiltrata različitih leukocita i analizu genoma virusnih patogena i povećava osjetljivost na 40%, za dijagnostiku dilatativne kardiomiopatije. Europsko kardiološko društvo predlaže korištenje imunohistokemije uvijek uz EMB. To je pogodan kriterij za dokazivanje kroničnog miokarditisa. U rijetkim slučajevima, biopsija lijevog ventrikula može uzrokovati srčani udar. Intrakardijalni elektrogram poboljšava dijagnostiku sarkoidoze srca pomoću EMB-a (Heymans i sur. 2016.).

Serološki testovi se zamjenjuju endomiokardijalnom biopsijom zbog slabe povezanosti antitijela i virusnih genoma. Prisutnost virusnog genoma ne mora ukazivati na aktivnu zarazu. Stoga se virusni genom se može pronaći i u zdravom srcu. Za potvrdu aktivne zaraze potrebno je provjeriti postoje li replikativni oblici virusnog genoma kao npr. mRNA za DNA virusa. Jedina dva virusa koja mogu zaraziti srce i čije se aktivno umnožavanje procjenjuje po broju kopija virusnih genoma po mikrogramu DNA te su potencijalno povezana s disfunkcijom srca su parvovirus 19 i herpes-virus-6. Detekcija ostalih virusa ne govori o njihovoj aktivnom umnožavanju. Iako detektiranje virusnih genoma nije uobičajena metoda, mogla bi biti vrlo vrijedna obzirom da je antivirusna terapija najpogodnija za liječenje pacijenata s virusno uzrokovanim miokarditisom te bi koristila dijagnostici i prognostici ove bolesti. Aktivno umnožavanje parvovirusa 19 povezuje se s akutnim miokarditisom i kroničnom upalnom kardiomiopatijom (Heymans i sur. 2016.).

## 6. LIJEČENJE MIOKARDITISA

Miokarditis može nalikovati zatajenju srca i može smanjivati njegovu sistoličku funkciju. Pravilno liječenje podrazumijeva postepeno povećavanje doza, kroz određeni vremenski period, a takav miokarditis se liječi angiotenzin-konvertirajućim enzimom, blokatorima angiotenzin-receptora i beta-blokatorima. Za određene pacijente, preporuča se testiranje na HIV, Lajamsku bolest i bolest Chagas . Također, predlaže se napraviti serološke testove za specifična reumatska stanja poput lupusa. U ovakvom obliku miokarditisa predlaže se i apstinencija od težih tjelesnih aktivnosti 3-6 mjeseci. Da bi se potvrdio potpuni oporavak potrebno je utvrditi je li došlo do normalizacije srčane funkcije te postoje li aritmije uslijed tjelesnih aktivnosti, a to se provjerava metodama poput holtera, ergometrijom i ehokardiogramom (Heymans i sur. 2016.).

Postoje tri kriterija važna za liječenje miokarditisa; prisutnost ili odsutnost upalnog procesa, prisutnost ili odsutnost virusne zaraze i pronalazak specifičnih histoloških struktura, kao što su gigantske stanice u GCM-u (Heymans i sur. 2016.).

Pretpostavljalo se prema ranijim istraživanjima da se pacijente koji nisu zaraženi virusom, ali imaju kroničnu dilatativnu kardiomiopatiju i pokazuju znakove upale može liječiti imunosupresivima, u kombinaciji s azantioprinom i prednizonom te da ta terapija pomaže u popravku funkcije srca. Međutim, ne postoji dovoljno dokaza koji bi to potkrijepili (Heymans i sur. 2016.; Timmermans i sur., 2020).

Analizom virusnog genoma dobivenog endomiokardijalnom biopsijom utvrđeno je da je 70% pacijenata sa dilatativnom kardiomiopatijom zaraženo virusom. IFN- $\beta$  uklanja enterovirusnu RNA, što je dokazano istraživanjem uloge IFN- $\beta$  u kardiomiopatiji uzrokovanoj perzistentnim zarazama. Enterovirus iz tijela, u oko polovine pacijenata, može biti uklonjen bez ikakvog liječenja, što ukazuje da za korištenje antivirusnih lijekova treba utvrditi prisutnost virusa i dokaz o njihovom aktivnom umnožavanju (Heymans i sur. 2016.).

Starija istraživanja su pokazala da se terapija imunoglobulinima može koristiti u pacijenata s kroničnom kardiomiopatijom. Terapija imunoglobulinima je beskorisna u liječenju akutne dilatativne kardiomiopatije. Kasnije je pokrenuto istraživanje u koje je bilo uključeno 50 pacijenata s idiopatskom kroničnom kardiomiopatijom, a koje je dokazalo da, osim povećane cirkulacije antitijela za PVB19, ne dolazi do značajnijeg popravka u radu srca (Hazebroek i sur., 2021).

Bol u prsima ili zatajenje srca može biti uzrokovano kroničnim virusnim zarazama srca čak i u odsutnosti stanične upale. Sarkoidoza srca se liječi imunosupresivnom terapijom kortikosteroidima. Ta terapija može zaustaviti napredovanje disfunkcije lijevog ventrikula i, pomoću imunosupresivne terapije, može doći do poboljšanja u funkcioniranju lijevog ventrikula, kod pacijenata sa sarkoidozom, u kojih LVEF iznosi manje od 35%. Ako se dovoljno rano započne s ovom terapijom, smanjuje se vjerojatnost sistoličkog zatajenja srca. Blokada atrioventrikularnog provođenja impulsa, u 10 – 30% smanjuje se uvođenjem kortikosteroidne terapije (Heymans i sur. 2016.).

Terapija za GCM temelji se na imunosupresivima poput ciklosporina, prednizona i azantioprina koji uzrokuju utišavanje upale i napredak u kliničkim ishodima. Postoji mogućnost naglog smrtonosnog povratka bolesti ako se terapija imunosupresivima naglo prekine (Heymans i sur. 2016.).

Ako dođe do komplikacije zbog akutnog limfocitnog miokarditisa pri kojoj nastaje blokada u prijenosu signala, moguća je transvenozna ugradnja defibrilatora koji se nalazi izvan tijela. Ovo je samo kratkotrajno rješenje i najčešće se uklanja kada nestane upala (Heymans, et al., 2016.).

U slučaju blokade prijenosa impulsa uzrokovane sarkoidozom srca, neovisno o reverzibilnosti blokade ili funkciji lijevog ventrikula preporučuje se ugradnja implantabilnog kardiovertera-defibrilatora koji detektira abnormalan srčani ritam i šalje elektrosignale kako bi se uspostavio pravilan rad srca (Heymans i sur. 2016.; Ghazally i Mahajan, 2022.).

## 7. ZAKLJUČAK

Miokarditis predstavlja razne upalne imunosne procese vezane za srce, sa kliničkim i histopatološkim manifestacijama. Ova bolest najčešće zahvaća djecu i mlade, a može imati mnoge nepovoljne posljedice, kao što su dilatativna kardiomiopatija, zatajenje srca i iznenadna smrt. Različiti tipovi stanica mogu biti uključeni u različitim oblicima miokarditisa, a jedan od razloga je što različiti virusi utječu na različite tipove. Potrebno je dodatno istražiti utjecaj staničnih procesa na oštećenja srčanog mišića u ljudi jer je mnoštvo dosadašnjih patofizioloških istraživanja provedeno na miševima. Mnoga istraživanja se provode da bi se otkrilo može li se iz periferne krvi, preko različitih biomarkera, postaviti dijagnoza ove bolesti. Metoda u kojoj bi se za dijagnostiku miokarditisa koristili biomarkeri iz periferne krvi, znatno bi smanjila potrebu za endomiokardijalnom biopsijom. Magnetna rezonancija srca jedna je od najkorisnijih metoda za dijagnostiku ove bolesti. Unatoč provedenim istraživanjima o patofiziologiji, povoljnim terapijama i dijagnostici, za mnoge oblike ove bolesti nema adekvatne terapije. Neka od trenutno aktivnih istraživanja bave se metodama liječenja pomoću antivirusne terapije, moduliranja i utišavanja gena, ali i obradom genomskog profila pacijenta pomoću kojih bi se mogla utvrditi osjetljivost na miokarditis i vjerojatnost oporavka.

## LITERATURA

Heymans S., Eriksson U., Lehtonen J., Cooper L. T. (2016): The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology Foundation** 68: 2348-2364

Althwaiqeb S.A., Bordoni B. (2023): Histology, B Cell Lymphocyte **StatPearls**  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560905/> (pristupljeno 14.9.2024)

Aquaro G.D., De Gori C., Faggioni L., Parisella M.L., Cioni D., Riccardo L., Neri E. (2023): Diagnostic and prognostic role of late gadolinium enhancement in cardiomyopathies. **European Heart Journal Supplements** 25: C130-C136

Buoninfante A., Andeweg A., Genov G., Cavaleri M., (2024): Myocarditis associated with COVID-19 vaccination. **NPJ Vaccines** 9: 122

Cruz-Tapias P., Castiblanco J., Anaya J.M. (2013): Major histocompatibility complex: Antigen processing and presentation. U: Anaya J.M., Shoenfeld Y., Rojas-Villarraga A i sur. (ur.) **Autoimmunity: From Bench to Bedside**. Columbia, El Rosario University Press  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459467/>

Dardalhon V., Korn T., Kuchroo V. K. i Anderson A. C. (2008): Role of Th1 and Th17 cells in organ-specific autoimmunity. **Journal of Autoimmunity** 31: 252-256.

Eckhouse S. R., Spinale F. G. (2012): Changes in the Myocardial Interstitium and Contribution to the Progression of Heart Failure. **Heart Failure Clinics** 8: 7-20

Ghzally Y., Mahajan K. (2022): Implantable Defibrillator. **StatPearls**.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459196/> (pristupljeno 14.9.2024.)

Hazebroek M. R. i sur. (2021): Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with idiopathic chronic cardiomyopathy and cardiac parvovirus B19 persistence: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. **European Journal of Heart Failure** 23: 302-309

„Hrvatska elektronička medicinska edukacija“ <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=18477>  
(pristupljeno 20. 8. 2024.)

Hou W., Xu G., Wang H. (2011): Basic immunology and immune system disorders. U: Jeffrey Gould (ur.) *Treating Autoimmune Disease with Chinese Medicine* (2011). Elsevier, Amsterdam: 1-12.

Kosaraju A., Goyal A., Grigorova Y., Makaryus A. N. (2023): Left Ventricular Ejection Fraction. **StatPearls** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459131/> (pristupljeno 14.9.2024)

Lampejo T., Durkin S. M., Bhatt N., Guttman O. (2021) Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. **Clinical Medicine** 21: e505–e510

Lawson C. M., Beilharz M. W. (1999): Low-Dose Oral Use of Interferon Inhibits Virally Induced Myocarditis. **Journal of Interferon & Cytokine Research** 19: 863-837

Manda Y. R., Baradhi K. M. (2023): Myopericarditis. **StatPearls**. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534776/> (pristupljeno 14.9.2024.)

Lovrić M. (2021): Sarkoidoza srca. Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb

National Library of Medicine (2024) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?Db=mesh&Cmd=DetailsSearch&Term=%22Hyperemia%22%5BMeSH+Terms%5D> (pristupljeno 14.9.2024)

Reddy S., Eliassen E., Krueger, G. R., Das, B. B. (2017) Human herpesvirus 6-induced inflammatory cardiomyopathy in immunocompetent children. **Annals of Pediatric Cardiology** 10: 259–268.

Remick D. G. (2014) Systemic Inflammation. U: McManus, M., Mitchell R.N., (ur). **Pathobiology of Human Disease**, Academic Press, 315-322.

Tariq N. & Kyriakopoulos C., 2023.. *Group B Coxsackie Virus*. **StatPearls** [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560783/#\\_article-31173\\_s14](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560783/#_article-31173_s14) (pristupljeno 14.9.2024.)

Timmermans P., Barradas-Pires A., Ali O., Hekens M., Heymans S., Negishi K. (2020): Prednisone and azathioprine in patients with inflammatory cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. **ESC Heart Failure** (5): 2278-2296.

Tschöpe C. i sur. (2021) Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. **Nature Reviews Cardiology** 18: 169-193

Wang F., Zhang S., Jeon R., Vuckovic I., Jiang X., Lerman A., Folmes C.D., Dzeja P.D. Herrmann J. (2018): Interferon Gamma Induces Reversible Metabolic Reprogramming of M1 Macrophages to Sustain Cell Viability and Pro-Inflammatory Activity **eBioMedicine** 30: 303-316.



Yehudina Y., Trypilka S., 2021. Lyme Borreliosis as a Trigger for Autoimmune Disease. Cureus 13: e18648 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8578812/> (pristupljeno 14.9.2024.)