

Zapalenie mięśnia sercowego

Myocarditis

Beata Spinczyk¹, Edyta Reichman-Warmusz², Romuald Wojnicz^{1, 2}, Lech Polowski¹

¹III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze
²Katedra i Zakład Histologii i Embriologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Zapalenie mięśnia sercowego (MCI) jest jednostką chorobową o różnym przebiegu klinicznym, a także niepewnym rokowaniu. Jej głównymi przyczynami są infekcje wirusowe powodowane najczęściej adenowirusami i enterowirusami. Wśród pozostałych czynników etiologicznych MCI wymienia się: infekcje bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze oraz czynniki fizyczne i chemiczne. Zapalenie mięśnia sercowego o charakterze przewlekłym występuje w przypadku schorzeń z autoimmunoagresji. Skutkiem MCI u części chorych jest rozwinięcie się pozapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej, przebiegającej zwykle z obrazem klinicznym przewlekłej skurczowej niewydolności serca. Podstawą rozpoznania MCI są głównie przebieg kliniczny oraz nieinwazyjne badania diagnostyczne. Wskazaniem do wykonania biopsji mięśnia sercowego jest piorunujący przebieg schorzenia oraz podejrzenie olbrzymiokomórkowego MCI. U większości chorych uzyskuje się dobrą odpowiedź na standardową terapię niewydolności serca. W razie braku skuteczności klasycznej i optymalnej farmakoterapii, a także potwierdzenia w badaniu biopsyjnym aktywnego MCI można rozważyć zastosowanie leczenia immunosupresyjnego. Część chorych może wymagać zastosowania sztucznego wspomagania krążenia i/lub oceny wskazań do transplantacji serca.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (3), 124–131

Słowa kluczowe: zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatia rozstrzeniowa, niewydolność serca, biopsja endomiokardialna

ABSTRACT

Myocarditis (MCI) is a disease of a different clinical presentation and uncertain prognosis. Viral myocarditis is a most common cause of the disease including adeno-, and enterovirus infections. Among other etiologies of the MCI including bacterial, fungal and protozoa infections, a physical and chemical agents are observed. Myocarditis, especially in their chronic form may be associated with autoimmune diseases. As a result of MCI, the inflammatory dilated cardiomyopathy with clinical presentation of heart failure is observed in some patients. The diagnosis of MCI is usually made based on clinical presentation and non-invasive imaging findings. The role of endomyocardial biopsy in the evaluation of suspected MCI is recently addressed to fulminant and giant cell MCI. It should be taken into account that the most patients respond well to standard heart failure therapy. However, in the case of lack of well respond to standard therapy and biopsy proven MCI, the immunosuppressive treatment may be considered. Furthermore, in a several cases, mechanical circulatory support or heart transplantation may be indicated.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (3), 124–131

Key words: myocarditis, dilated cardiomyopathy, heart failure, endomyocardial biopsy

Adres do korespondencji:
 prof. dr hab. n. med. Lech Polowski
 III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
 Śląskie Centrum Chorób Serca
 ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze
 tel.: 32 37 33 619, faks: 32 273 26 79
 e-mail.: scchs@sum.edu.pl

WPROWADZENIE

Zapalenie mięśnia sercowego (MCI, *myocarditis*) to jednostka chorobowa, która ze względu na przebieg kliniczny, trudności diagnostyczne, a także brak skutecznej swoistej terapii, nadal stanowi wyzwanie dla współczesnej kardiologii.

CZYNNIKI ETIOLOGICZNE

Z definicji MCI to stan zapalny serca obejmujący miocyty, tkankę śródmięszową oraz naczynia krwionośne. Najczęstszą przyczyną MCI są czynniki infekcyjne, wśród których najczęściej wymienia się wirusy kardiotropowe (*Coxsackie B1–B5*, cytomegalowirus, ludzki wirus niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*], wirusy grypy A i B, wirusy zapalenia wątroby, świnki, różyczki, ospy wietrznej, półpaśca). W Europie najczęstszymi wirusami są adenowirusy i enterowirusy, a w ostatnich latach zwiększa się również znaczenie parwowirusa B19 i ludzkiego wirusa opryszczki typu 6 (HHV6, *human herpes virus 6*) — tego ostatniego szczególnie u dzieci [1–3]. Do rzadszych czynników infekcyjnych wywołujących MCI należą: bakterie (streptokoki β -hemolizujące, *Corynebacterium diphtherie*, *Neisseria meningitis*, *Borrelia burgdorferi*), grzyby (*Candida*, *Aspergillus*), pierwotniaki i pasożyty (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii*) oraz riketsje (gorączka Q, gorączka Gór Skalistych). Wśród czynników nieinfekcyjnych, które mogą powodować MCI, znajdują się: czynniki immunologiczne i autoimmunologiczne (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy, zapalenie wielomięśniowe, twardzina uogólniona, choroba Hashimoto, sarkoidoza, celiakia), zaburzenia hormonalne (nadczynność i niedoczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy, cukrzyca), zmiany mikroangiopatyczne (w cukrzycy, nadciśnieniu tętniczym), leki (rubidomycyna, amfoterycyna B, ampicylina, chloramfenikol, penicylina, tetracyklina, streptomycyna, aminy katecholowe, diuretyki, izoniazyd, indometacyna, anatoksyna przeciwzęzowa, sole litu, metyldopa) [4], czynniki fizyczne i chemiczne (promieniowanie rentgenowskie, związki kadmu i ołowiu) [5, 6], czynniki toksyczne (alkohol etylowy, tlenek węgla, arsenik) [7, 8] oraz narkotyki (kokaina, amfetamina).

ETIOPATOGENEZA

Jak wyżej wspomniano, MCI jest przede wszystkim skutkiem infekcji wirusowych. Większość z nich dostaje się do organizmu przez drogi oddechowe lub za pośrednic-

twem przewodu pokarmowego. W typowym przebiegu infekcji wirusowej do wirerii układowej i reakcji naczyniowej dochodzi w czasie 0–3 dni. W tym okresie patogeny wirus może dotrzeć do tkanek mięśnia sercowego i namnażać się w kardiomiocytach, powodując ostrą fazę MCI. W wyniku rozwoju ostrej reakcji zapalnej w tkankach mięśnia sercowego dochodzi do różnego stopnia nacieczenia komórkowego, zwykle o charakterze mieszanokomórkowym. Należy dodać, że w enterowirusowym MCI nacieki zapalne są zwykle intensywne, natomiast w adenowirusowym nacieki komórkowe są zazwyczaj skąpe. W wyniku powstania nacieku komórkowego, którego skutkiem jest reakcja cytotoksyczna, część zainfekowanych kardiomiocytów ulega miocytolizie.

U większości chorych zakażenie wirusowe mięśnia sercowego zostaje ograniczone przez mechanizmy odporności nieswoistej (wrodzonej) oraz swoistej, zarówno komórkowej (limfocyty cytotoksyczne T), jak i humoralnej (przeciwciała antywirusowe). W wyniku reakcji immunologicznej w czasie kolejnych kilkunastu dni dochodzi do eliminacji zarówno wirusa, jak i zainfekowanych nim komórek. W 11–52% przypadków dochodzi jednak do powikłań i przejścia fazy ostrej w przewlekłą [9]. Przeciwciała przeciwwirusowe czy antybakteryjne, poprzez podobieństwo antygenowe, reagują krzyżowo z białkami gospodarza. Wśród autoantygenów wymienia się takie białka, jak: aktyna, miozyna, tropomiozyna, troponina, receptory β -adrenergiczne, laminina, fibronektyna, a także białka kanałów wapniowych [10, 11]. Stężenie przeciwciał immunoglobulin G (IgG) swoistych dla antygeny wirusowego osiąga szczyt w 14. dniu, co histologicznie odpowiada zanikowi włókien mięśniowych i włóknieniu śródmięszowemu.

Kolejnym powikłaniem infekcji wirusowej u części chorych jest przetrwanie materiału genetycznego wirusa w formie lizogennej, czyli wbudowanej w materiał genetyczny gospodarza. Sugeruje się, że u części tych chorych dochodzi na tym tle do rozwoju pozapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej. Progresja do pozapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej wiąże się z dominacją limfocytów typu Th2, a także wzmożoną ekspresją cytokin indukujących apoptozę [12].

Jednym z najważniejszych mechanizmów rozwoju patologii mięśniowej są zmiany w mikrokrążeniu wieńcowym. Skurcz mikronaczyń wywołują głównie wirusy infekujące śródbłonek naczyń, do których należy parwowirus B19. Wirus ten nie wnika do kardiomiocytów, jak inne wirusy, tylko namnaża się w śródbłonku naczyń, co

powoduje obrzęk komórek śródblonka, upośledza przepływ w mikrokrążeniu i może prowadzić do niedokrwienia mięśnia sercowego.

POSTACIE KLINICZNE

Kliniczna prezentacja MCI u dorosłych jest bardzo różnorodna i obejmuje zarówno przypadki bezobjawowe (skąpoobjawowe), jak i piorunującą postać niewydolności skurczowej serca. Żadne z występujących objawów nie są charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej. Często początek MCI jest poprzedzony objawami infekcji wirusowej: gorączką, wysypką skórą, bólem mięśni i stawów, zmęczeniem oraz objawami związanymi z zajęciem układu oddechowego lub pokarmowego. Objawy te zwykle wyprzedzają MCI o kilka dni lub tygodni. Następnie pojawiają się: duszność, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, zmniejszenie tolerancji wysiłku, wzmożona potliwość i/lub omdlenia. Ze względu na dominację któregoś z tych objawów wyróżnia się 4 główne postacie kliniczne MCI:

- postać z zastoinową niewydolnością krążenia — najczęstsza postać kliniczna, stanowiąca około 90% przypadków;
- postać stenokardialną — dominują objawy przewlekłej choroby niedokrwiennej serca albo ostrego zespołu wieńcowego;
- postać arytmogenną — dominują zaburzenia rytmu i przewodnictwa, w tym najczęściej migotanie przedsionków;
- postać asymptomatyczną — występuje niewielki, ledwo zauważalny spadek wydolności fizycznej; zwykle dobrej funkcji skurczowej towarzyszy upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory.

Zapaleniu mięśnia sercowego może towarzyszyć zapalenie osierdzia; mogą się również pojawić objawy zatokowości naczyniowej. W eozynofilowym MCI mogą wystąpić objawy alergiczne pod postacią osutki i obwodowej eozynofilii. W MCI z towarzyszącą celiakią oraz w olbrzymiokomórkowym MCI najczęściej występują objawy niewydolności serca oraz komorowe zaburzenia rytmu. Dla celiakii charakterystyczna jest także niedokrwistość z niedoboru żelaza oporna na leczenie.

BADANIA DIAGNOSTYCZNE

Przy podejrzeniu MCI należy wykonać wiele badań, do których należą: elektrokardiografia (EKG), echokardiografia (ECHO), badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej oraz badania laboratoryjne.

Elektrokardiografia

Badanie elektrokardiograficzne jest dobrym przesiewowym narzędziem diagnostycznym w tej grupie chorych, jednak jego specyficzność dla MCI wynosi zaledwie 47% [13]. Należy podkreślić, że u większości chorych badanie EKG wykazuje różne odchylenia od prawidłowego zapisu. Mogą występować: cechy ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego w postaci zmian odcinka ST i załamka T w wielu odprowadzeniach, arytmie nadkomorowe i komorowe, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego i śródkomorowego. Nowo powstałe arytmie komorowe czy nadkomorowe stwierdza się nawet u 55% chorych z MCI. Najczęstszą nieprawidłowością stwierdzaną w EKG u chorych z MCI jest tachykardia zatokowa. Tachyarytmie są najczęściej nieutralone i rzadko wywołują istotne zaburzenia hemodynamiczne. Komorowe skurcze dodatkowe mogą być jedyną cechą w EKG wskazującą na możliwość MCI. Jeśli wystąpi całkowity blok przedsionkowo-komorowy, to jest on zazwyczaj przemijający; w sporadycznych przypadkach może być wymagana czasowa stymulacja serca. Blok lewej odnogi pęczka Hissa (LBBB, *left bundle branch block*) występuje u około 20% chorych z czynnym MCI. Obecność lewogramu i LBBB w EKG wiąże się ze zwiększeniem ryzyka śmiertelności i transplantacji serca [14, 15].

Echokardiografia

Nie ma specyficznych cech charakterystycznych dla MCI w badaniu ECHO. Najczęściej występuje dysfunkcja skurczowa lewej komory z uogólnioną hipokinezą ścian, rzadziej — zaburzenia kurczliwości segmentarnej. Odcinkowe zaburzenia kurczliwości zazwyczaj korelują z lokalizacją zmian odcinka ST i załamka T w zapisie EKG. Dysfunkcja prawej komory jest mniej powszechna w MCI, ale jej obecność to niezależny czynnik ryzyka śmierci oraz potrzeby transplantacji serca [16]. U wielu chorych stwierdza się również zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory, u większości — zaburzenia relaksacji, a u części — cechy restrykcji. U 25% chorych występują skrzepliny w sercu, a u części diagnozuje się także obecność płynu patologicznego w worku osierdziowym [17]. Badanie echokardiograficzne pomaga zidentyfikować chorych na MCI o piorunującym przebiegu, u których stwierdza się zwykle prawidłowe objętości rozkurczowe, uogólnione znaczne upośledzenie kurczliwości i pogrubiałą ścianę lewej komory, co tłumaczy się obecnością obrzęku śródmiąższowego.

W miarę rozwijania się niewydolności serca stopniowo powstaje obraz kardiomiopatii rozstrzeniowej: poszerzenie lewej komory, rzadziej — lewego przedsionka i prawej komory, wzrost objętości końcoworozkurczowej i końcowoskurczowej lewej komory, zmniejszenie grubości ścian, niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 40–45%. Mogą występować skrzepliny w lewej komorze oraz zjawisko samoistnego kontrastowania się krwi.

Badanie rentgenowskie klatki piersiowej

W RTG klatki piersiowej u chorych z MCI można stwierdzić: poszerzenie sylwetki serca spowodowane powiększeniem komór serca, cechy obecności płynu w worku osierdziowym, cechy zastojów w polach płucnych, płyn w jamach opłucnowych oraz poszerzenie żył płucnych.

Badania laboratoryjne

U chorych z MCI często stwierdza się podwyższenie wartości takich niespecyficznych wskaźników zapalnych, jak białko C-reaktywne i odczyn Biernackiego (OB) oraz, często, leukocytozę. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych nie stanowią podstawy do rozpoznania MCI. U 30% chorych występuje zwiększone stężenie frakcji sercowej kinazy kreatynowej (CK-MB, *creatine kinase myocardial bound*) i sercowej troponiny T i/lub troponiny I w osoczu, co może pomóc w postawieniu diagnozy, po wykluczeniu niedokrwienia oraz innych przyczyn wzrostu wartości tych markerów. Wzrost stężenia troponiny T lub I występuje częściej niż wzrost stężenia CK-MB zarówno u dorosłych, jak i dzieci z ostrym MCI. U dorosłych z ostrym MCI troponina I ma wysoką specyficzność (89%), ale niską czułość (34%), natomiast u dzieci troponina T charakteryzuje się zarówno dość wysoką czułością (71%), jak i specyficznością (83%) [18]. Wykazano, że u dorosłych chorych z ostrym MCI podwyższona wartość troponiny T jest złym czynnikiem rokowniczym. U 20% chorych z MCI można stwierdzić 4-krotny wzrost miana wirusowo swoistej IgG w fazie zdrowienia. U chorych na MCI i celiakię występują przeciwciała endomyzjalne w klasie immunoglobulin A (IgA) lub przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej. Stwierdzono, że u chorych z piorunującym MCI podwyższone stężenie interleukiny-10 jest złym czynnikiem rokowniczym [19]. Cennym markerem diagnostyczno-prognostycznym u chorych z niewydolnością serca, w tym na podłożu zapalnym, jest N-końcowy peptyd natriuretyczny typu B.

Do innych nieinwazyjnych badań stosowanych w diagnostyce MCI należą scyntygrafia galem-67 oraz rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*). Scyntygrafia z użyciem znakowanych przeciwciał przeciwmiozynowych (w porównaniu z biopsją endomiokardialną) cechuje się 83-procentową czułością, 53-procentową swoistością oraz negatywną wartością predykcyjną wynoszącą 92%. Ostatnio coraz częściej w diagnostyce MCI wykorzystuje się MRI. Donoszono o jego 100-procentowej czułości i 90–100-procentowej swoistości, jednak dane te wymagają potwierdzenia i weryfikacji w związku z tym, że w większości badań liczba analiz histologicznych była ograniczona.

Biopsja mięśnia sercowego

Biopsję mięśnia sercowego (EMB, *endomyocardial biopsy*) powinno się wykonać wtedy, gdy nie można w inny sposób ustalić rozpoznania, które będzie decydowało o dalszym postępowaniu z chorym. Poglądy dotyczące wykonywania EMB w MCI ewoluowały przez lata. W 2007 roku opublikowano wytyczne będące wspólnym stanowiskiem *European Society of Cardiology* (ESC) i *American Heart Association* (AHA) na temat wskazań do wykonania EMB [20]. Dwoma głównymi wskazaniami są:

- ostra niewydolność serca o niejasnej przyczynie, występująca krócej niż od 2 tygodni, która się wiąże z prawidłową wielkością lub rozstrzenią lewej komory, nieodpowiadająca na standardowe leczenie, szczególnie u osób młodych;
- ostra niewydolność serca trwająca od 2 tygodni do 3 miesięcy, z objawami kardiomiopatii rozstrzeniowej bądź cechami przerostu mięśnia sercowego i zaburzeniami rytmu lub przewodzenia (blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia), nieustępująca mimo optymalnego jej leczenia w czasie 1–2 tygodni.

W pierwszym przypadku obraz kliniczny odpowiada piorunującej postaci MCI, w drugim należy podejrzewać olbrzymiokomórkowe MCI.

Rola EMB u chorych, u których nie stwierdza się żadnej z powyższych sytuacji klinicznych, nie została jednoznacznie ustalona. Innymi wskazaniami do wykonania EMB w podejrzeniu MCI mogą być:

- niewydolność serca u chorych z eozynofilią, osutką i gorączką;
- niewydolność serca u chorych z podejrzeniem swoistej choroby serca (borelioza, choroby spichrzeniowe, choroby metaboliczne: skrobiawica, hemochromatoza);

- podejrzenie polekowego (toksycznego) uszkodzenia mięśnia sercowego (narkotyki, adriamycyna);
- wtórne zmiany w mięśniu sercowym w przebiegu chorób układowych (np. twardzina).

Należy podkreślić, że chory ze wskazaniami do EMB powinien trafić do ośrodka, w którym diagnostykę morfologiczną mięśnia sercowego wykonuje się rutynowo. Choć powikłania po wykonaniu EMB występują rzadko, to należy pamiętać, że mogą się pojawić po badaniu wykonanym nawet przez najbardziej doświadczonego hemodynamistę.

Powikłania prawokomorowej EMB występują u około 6% pacjentów ze świeżą zastoinową niewydolnością serca lub kardiomiopatią rozstrzeniową [21]. Około połowa tych powikłań jest związana z dostępem przezżylnym (niezamierzone nakłucie tętnicy, odma opłucnowa, reakcja wazowagalna, krwawienie po usunięciu „koszulki” naczyniowej), a reszta — z pozostałą częścią procedury biopsyjnej (zaburzenia rytmu lub przewodzenia, perforacja serca z następczą tamponadą, zgon — bardzo rzadko). Zastosowanie metody ultrasonograficznej do identyfikacji żyły szyjnej wewnętrznej i jej cewnikowania zwiększa odsetek udanych zabiegów, zmniejsza odsetek powikłań i skraca czas uzyskiwania dostępu naczyniowego [22]. Odsetek powikłań podczas biopsji przez żyłę udową jest podobny, jak przy procedurze przez żyłę szyjną. Przeprowadzenie biopsji lewej komory cechuje się podobnym odsetkiem powikłań w postaci perforacji mimo grubszej ściany lewej komory.

ROZPOZNIANIE

Nie ma pewnego kryterium rozpoznania MCI metodami nieinwazyjnymi. Rozpoznanie ostrego MCI ustala się na podstawie szczegółowo zebranego wywiadu oraz obrazu klinicznego. Ostre MCI należy podejrzewać, gdy nagle pojawiają się objawy niewydolności serca, uporczywe arytmie lub zaburzenia rytmu i przewodzenia albo cechy zawału przy prawidłowym obrazie koronarograficznym, szczególnie u osób młodych. U większości chorych wystąpienie pierwszych objawów jest poprzedzone przechorowaniem infekcji, najczęściej wyjściowo wirusowej. Zapalenie mięśnia sercowego można podejrzewać również wtedy, gdy pojawiają się nowe objawy kardiologiczne u chorych leczonych z powodu zakażenia bakteryjnego, wirusowego, grzybiczego lub pasożytniczego. Niekiedy można rozpoznać MCI z nadwrażliwości, gdy po zastosowaniu nowego leku pojawiają się objawy, na przykład w postaci bólu w klatce piersiowej i nieswoistych zmian

ST–T. U chorych z objawami niewydolności serca i niejasnym początkiem choroby rozpoznanie MCI można ustalić jedynie na podstawie EMB. Trzeba również wykluczyć u nich inne przyczyny kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Ostre MCI należy różnicować z ostrym zawałem serca. Nagłe wystąpienie objawów, zwykle u osoby młodej, często z nietypowym bólem w klatce piersiowej, zmianami w EKG w wielu odprowadzeniach oraz podwyższonymi wartościami markerów uszkodzenia serca, przemawiają za zapalną etiologią ostrego zespołu wieńcowego. Zwykle w takich przypadkach wykonuje się koronarografię, stwierdzając prawidłowy stan anatomiczny naczyń wieńcowych.

Zapalenie mięśnia sercowego o piorunującym przebiegu trzeba różnicować z sepsą, ostrą niedomykalnością mitralną, kardiomiopatią tachyarytmiczną oraz innymi przyczynami kardiomiopatii rozstrzeniowej.

LECZENIE

Podstawowym leczeniem chorych z MCI jest leczenie objawowe. Wszyscy pacjenci z tą chorobą powinni ograniczyć aktywność fizyczną. W modelach zwierzęcych znaczny wysiłek w przebiegu aktywnej infekcji wirusowej zwiększa replikację wirusa i skraca czas przeżycia [23]. Nie przeprowadzono badań nad udziałem wysiłku lub odpoczynku w leczeniu pacjentów z MCI. Chorym zaleca się umiarkowane zmniejszenie aktywności do wykonywania jedynie czynności codziennych i zaprzestanie intensywnego wysiłku fizycznego. Praca „w pocie czoła” jest przeciwwskazana.

U większości chorych z ostrym MCI przebiegającym w postaci kardiomiopatii rozstrzeniowej uzyskuje się dobrą odpowiedź na standardową terapię niewydolności serca. Zgodnie z zaleceniami AHA, *American College of Cardiology* (ACC) i *Heart Failure Society* (HFS) [24–26] chorzy z dysfunkcją skurczową lewej komory powinni być leczeni β -adrenolitykiem (bursztynian metoprololu, bisoprolol lub karwedilol), inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*), inhibitorem lub antagonistą receptora angiotensynowego oraz, w razie potrzeby, diuretykiem. Beta-adrenolityki (karwedilol) mogą stabilizować błonę miokardium oraz zapobiegać zaburzeniom rytmu serca, stymulować wytwarzanie przeciwutleniaczy i interleukin [27]. Inhibitory ACE (autorzy pracy w pierwszej fazie leczenia zalecają wybór kaptoprilu) mogą zmniejszać zapotrzebowanie na tlen, syntezę białek, masę mięśniową, zwłóknienie, zapalenie oraz uszkodzenie przez wolne rodniki, a także rozszerzać tętnice wieńcowe

w następstwie wzrostu stężenia bradykininy [28]. Opierając się na własnych doświadczeniach, autorzy proponują w pierwszej fazie rozpoczynać terapię kaptoprilem podawanym 3 razy na dobę w maksymalnie tolerowanych dawkach, który dzięki grupom sulfhydrylowym jako jedyny z inhibitorów ACE może pełnić dodatkową funkcję wymiatacza wolnych rodników. Wolne rodniki mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie MCI. Ponadto kaptopril działa bezpośrednio, bez potrzeby przemiany metabolicznej w wątrobie, w przeciwieństwie do innych inhibitorów ACE, które są prolekami i działają przez metabolity wątrobowe [29]. Na podstawie modeli zwierzęcych postawiono hipotezę, że w MCI korzystnie działają antagoniści wapnia, zapobiegając skurczowi naczyń mikrokrążenia lub zahamowaniu produkcji tlenu azotu, zmniejszając replikację wirusa, hamując aktywację limfocytów T oraz ograniczając produkcję interleukin [30]. Do tej pory nie opublikowano wyników badań o zastosowaniu antagonistów wapnia u pacjentów z rozpoznaniem MCI. Stwierdzono natomiast, że ich zastosowanie (np. werapamil) u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową przebiegającą z łagodną postacią niewydolności serca przynosi korzystne działanie przy łącznej terapii z inhibitorami ACE i spironolaktonem [31].

Jeśli mimo zastosowanego standardowego optymalnego leczenia stan chorego się pogarsza, to należy rozważyć zastosowanie mechanicznego wspomagania krążenia (urządzenia do wspomagania pracy lewej i/lub prawej komory) oraz pozaustrojowej oksygenacji błonowej (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*). Terapia ta pozwala na poprawę stanu klinicznego chorego i tym samym wykonanie w trybie planowym transplantacji serca [32–34]. Przeżycie chorych po transplantacji z powodu MCI nie różni się istotnie od przeżycia chorych po transplantacji z powodu innych przyczyn niewydolności serca [35].

Zaburzenia rytmu i przewodzenia u chorych z MCI powinny być leczone konwencjonalnie; objawowa bradykardia lub zaawansowany blok przedsionkowo-komorowy mogą wymagać czasowej stymulacji serca. Zazwyczaj arytmie te ustępują po kilku tygodniach. W przypadku nasilonych objawów oraz utrwalonych tachykardii komorowych chorzy mogą wymagać długotrwałego leczenia antyarytmicznego (amiodaron) lub wszczepienia kardiovertera–defibrylatora.

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w MCI jest przeciwwskazane, ponieważ wpływały one na zwiększenie stanu zapalnego oraz śmiertelności w badaniach prowadzonych na zwierzętach [36–40].

Biorąc pod uwagę, że najczęstszą przyczyną MCI są infekcje wirusowe, przeprowadzono badania nad zastosowaniem leków przeciwwirusowych oraz przeciwwirusowych szczepionek w leczeniu wirusowego MCI. Stwierdzenie genomu wirusa w biopsji mięśnia sercowego było wykorzystywane jako wskazówka terapeutyczna w ostrej i przewlekłej kardiomiopatii. W badaniach na myszach z wirusowym MCI, w których zastosowano leczenie rybawiryną oraz interferonem α , stwierdzono zmniejszenie ciężkości uszkodzenia mięśnia sercowego oraz śmiertelności [41, 42]. W pojedynczym badaniu opisano zastosowanie rybawiryny u ludzi z piorunującą postacią MCI, ale terapia ta okazała się nieskuteczna [43]. Podobnie w badaniu *Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy* (IMAC) wyniki dożylnego zastosowania immunoglobuliny u chorych z ostrą kardiomiopatią rozstrzeniową nie były lepsze niż w grupie chorych, która otrzymała placebo [43]. Na tej podstawie nie zaleca się stosowania ani leków przeciwwirusowych, ani immunoglobuliny u dorosłych chorych z ostrym MCI. Natomiast dożylne zastosowanie immunoglobulin może odgrywać pozytywną rolę w leczeniu ostrego MCI u dzieci [44–46]. W przypadku dorosłych zastosowanie interferonu u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową i potwierdzonym przewlekłym wirusowym MCI przynosiło korzyści w postaci eliminacji wirusowego genomu z mięśnia sercowego oraz poprawę funkcji lewej komory [47].

W badaniach u dorosłych chorych z ostrym MCI i kardiomiopatią rozstrzeniową, w których stosowano leczenie immunosupresyjne w postaci prednizonu, cyklosporyny i azatiopryny, nie wykazano korzyści albo jedynie niewielkie korzystne efekty takiego leczenia [48, 49]. Z badań tych wynika, że immunosupresja nie przynosi korzyści jako leczenie ostrego limfocytarnego MCI. W przeciwieństwie do tego immunosupresja może być skuteczna u chorych z przewlekłym MCI, którzy nie odpowiadają pozytywnie na standardową terapię stosowaną w niewydolności serca. Opublikowano wyniki kilku badań dotyczących leczenia immunosupresyjnego dorosłych chorych z wirusowo-negatywną postacią kardiomiopatii rozstrzeniowej (w tym ostatnio zakończone badanie *Therapy in Inflammatory Dilated Cardiomyopathy Trial*), które wykazały, że zastosowanie azatiopryny i prednizonu skutkowało poprawą frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) i poprawą klasy w klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA) [50–52]. Z badań tych wynika, że leczenie immunosupresyjne może przynosić korzyści u chorych z utrzymującą się przewlekłą wirusowo-negatywną postacią kardiomiopatii

rozstrzeniowej, u których zastosowano optymalne standardowe leczenie niewydolności serca.

U chorych z olbrzymiokomórkowym MCI terapia cyklosporyną i kortykosteroidami poprawia długoterminowe przeżycie, jednak odstawienie immunosupresji skutkuje czasami zwiększeniem ryzyka nawrotu MCI [53, 54]. U takich chorych szansą na przedłużenie życia jest transplantacja serca.

U dzieci kilka serii przypadków oraz małe próby kliniczne wykazały, że leczenie immunosupresyjne przynosi poprawę funkcji lewej komory i działa korzystnie w arytmiiach [55–57]. Brakuje jednak dużych randomizowanych badań u dzieci, aby obiektywnie ocenić takie doniesienia. Innymi słowy, należy zachować ostrożność w interpretacji wyników tych badań, gdyż uzyskana poprawa może przynajmniej w części wynikać z naturalnego przebiegu choroby i związku z tym spontanicznego wyzdrowienia.

ROKOWANIE

U dorosłych chorych z ostrym limfocytarnym MCI, łagodnymi objawami i zachowaną LVEF rokowanie jest dobre; większość tych chorych osiąga spontaniczną poprawę, bez jakichkolwiek niekorzystnych następstw. W przeciwieństwie do tego śmiertelność dorosłych chorych, u których pojawiły się objawy niewydolności serca i LVEF, obniżyła się poniżej 45%; wynosi aż 56% w 4-letniej obserwacji [47]. Takie rezultaty uzyskano w badaniu *The Myocarditis Treatment Trial* (MTT) jeszcze przed erą rutynowego stosowania β -adrenolityków i należy się spodziewać, że obecnie rokowanie u takich chorych byłoby lepsze. Predyktorami zwiększonego prawdopodobieństwa śmierci lub potrzeby transplantacji serca są: utrata przytomności [57], dysfunkcja skurczowa prawej komory [58], nadciśnienie płucne [59] i zaawansowana klasa według NYHA [60].

Chorzy z piorunującą postacią MCI, którzy przeżyli ostrą fazę schorzenia, mają dobre długoterminowe rokowanie i nawet większe prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej poprawy funkcji lewej komory w porównaniu z chorymi z ostrym MCI [58]. Mediana przeżycia dorosłych i dzieci z olbrzymiokomórkowym MCI wynosi mniej niż 6 miesięcy, dlatego zwykle potrzebują oni przeszczepu serca. Przeżycie chorych poddanych przeszczepieniu serca w ostrym MCI jest podobne do przeżycia pacjentów wymagających przeszczepienia z powodu innych chorób serca. Chorzy z olbrzymiokomórkowym MCI mogą być również z powodzeniem leczeni transplantacją serca, mimo że nawet w ponad 25% przypadków olbrzymiokomórkowe MCI nawraca w przeszczepionym sercu [52]. Przeszczepione

serca z nawrotowym olbrzymiokomórkowym MCI mogą być w wielu przypadkach skutecznie leczone poprzez zwiększoną immunosupresję. Nawrotowe olbrzymiokomórkowe MCI ma zwykle bardziej złośliwy przebieg u dzieci niż w przypadku pacjentów dorosłych [61, 62].

PREWENCJA

Jedyną prewencją przeciwko powstawaniu MCI wydają się szczepienia przeciwko takim infekcjom wirusowym, jak: odra, świnka, różyczka, *poliomyelitis* i grypa. W badaniach na zwierzętach wykazano, że szczepienia zapobiegały infekcjom i były prewencją następczego uszkodzenia mięśnia sercowego [63, 64]. Nie przeprowadzono jednak takich badań w populacji ludzkiej.

PODSUMOWANIE

Mimo postępu w diagnostyce i leczeniu MCI schorzenie to nadal pozostaje jednostką chorobową o niepewnym rokowaniu. Potrzebne są dalsze badania służące zrozumieniu patogenezy i poznaniu przebiegu tego schorzenia, ponieważ umożliwią zastosowanie zarówno prewencji pierwotnej, jak i skuteczniejszego postępowania leczniczego. U chorego z klinicznym podejrzeniem MCI należy wdrożyć w trybie pilnym postępowanie diagnostyczne i lecznicze, ze szczególnym uwzględnieniem spoczynkowego trybu życia w ostrej fazie choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Kuhl U., Pauschinger M., Noutsias M. i wsp. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 887–893.
2. Marholdt H., Wagner A., Deluigi C.C. i wsp. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114: 1581–1590.
3. Yilmaz A., Marholdt H., Athanasiadis A. i wsp. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart* 2008; 94: 1456–1463.
4. Kounis N.G., Zavras G.M., Soufras G.D., Kitrou M.P. Hypersensitivity myocarditis. *Ann. Allergy* 1989; 62: 71–74.
5. Loyer E.M., Delpassand E.S. Radiation-induced heart disease: imaging features. *Semin. Roentgenol.* 1993; 28: 321–332.
6. Kopp S.J., Barron J.T., Tow J.P. Cardiovascular actions of lead and relationship to hypertension: a review. *Environ. Health Perspect.* 1988; 78: 91–99.
7. Mc Meekin J.D., Finegan B.A. Reversible myocardial dysfunction following carbon monoxide poisoning. *Can. J. Cardiol.* 1987; 3: 118–121.
8. Hall J.C., Harruff R. Fatal cardiac arrhythmia in a patient with interstitial myocarditis related to chronic arsenic poisoning. *South Med. J.* 1989; 82: 1557–1560.
9. Januszewicz W., Kokot F. (red.) Interna. Wyd. II rozszerzone, I uaktualnione. PZWL. Warszawa 2005.
10. Caforio A.L., Mahon N.J., Tona F., McKenna W.J. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4: 411–417.
11. Li Y., Heuser J.S., Cunningham L.C., Kosanke S.D., Cunningham M.W. Mimicry and antibody-mediated cell signaling in autoimmune myocarditis. *J. Immunol.* 2006; 177: 8234–8240.
12. Kuhl U., Pauschinger M., Seeberg D. i wsp. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112: 1965–1970.
13. Morgera T., Di Lenarda A., Dreas L. i wsp. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am. Heart J.* 1992; 124: 455–467.

14. Magnani J.W., Danik H.J., Dec G.W. Jr, DiSalvo T.G. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am. Heart J.* 2006; 151: 463–470.
15. Nakashima H., Katayama T., Ishizaki M. i wsp. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn. Heart J.* 1998; 39: 763–774.
16. Mendes L.A., Dec G.W., Picard M.H. i wsp. Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am. Heart J.* 1994; 128: 301–307.
17. Daly K., Monaghan M., Richardson P. i wsp. Significant incidence of mural thrombi in acute myocarditis—indications for early anticoagulation (abstract). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983; 1: 584.
18. Smith S.C., Ladenson J.H., Mason J.W., Jaffe A.S. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163–168.
19. Nishii M., Inomata T., Takehana H. i wsp. Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1292–1297.
20. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M. i wsp. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of Association of the European Society of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1914–1931.
21. Deckers J.W., Hare J.M., Baughman K.L. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in tertiary referral center. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 43–47.
22. Denys B.G., Uretsky B.F., Reddy P.S. Ultrasound-assisted cannulation of the internal jugular vein: a prospective comparison to the external landmark-guided technique. *Circulation* 1993; 87: 1557–1562.
23. Woodruff J.F. Viral myocarditis: a review. *Am. J. Pathol.* 1980; 101: 425–484.
24. Hunt S. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 the Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: e1–e82. [Errata: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1503–1505].
25. Adams K., Lindenfeld J., Arnold J.; Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J. Card. Fail.* 2006; 12: 10–38.
26. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 933–989.
27. Nishio R., Shioi T., Sasayama S. i wsp. Carvedilol increases the production of interleukin 12 and interferon-gamma and improves the survival of mice infected with the encefalomyocarditis virus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 340–345.
28. Rezkalla S.H., Raikar S., Kloner R.A. Treatment of viral myocarditis with focus on captopril. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 634–637.
29. Wojnicz R. Kryteria immunohistologiczne jako nowy standard w rozpoznawaniu przewlekłego zapalenia mięśnia sercowego, przebiegającego pod postacią skurczowej niewydolności serca. Rozprawa habilitacyjna, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach, 2002.
30. Wang W.Z., Matsumori A., Yamada T. i wsp. Beneficial effects of amlodipine in a murine model of congestive heart failure induced by viral myocarditis: a possible mechanism through inhibition of nitric oxide production. *Circulation* 1997; 95: 245–251.
31. Wojnicz R., Nowak J., Lekston A. i wsp. Therapeutic Window for Calcium-Channel Blockers in the Management of Dilated Cardiomyopathy: a prospective, Two-Centre Study on Non-Advanced Disease. *Cardiology* 2010; 117: 148–154.
32. Farrar D.J., Holman W.R., McBride L.R. i wsp. Long-term follow-up of Thoratec ventricular assist device bridge-to-recovery patients successfully removed from support after recovery of ventricular function. *J. Heart Lung. Transplant.* 2002; 21: 516–521.
33. Topkara V.K., Dang N.C., Baril F. i wsp. Ventricular assist device use for the treatment of acute viral myocarditis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131: 1190–1191.
34. Chen Y.S., Yu H.Y. Choice of mechanical support for fulminant myocarditis: ECMO vs. VAD? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 27: 931–932.
35. Moloney E.D., Egan J.J., Kelly P. i wsp. transplantation for myocarditis: a controversy revisited. *J. Heart Lung. Transplant.* 2005; 131: 1103–1110.
36. Constanzo-Nordin M.R., Reap E.A., O'Connell J.B. i wsp. A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 6: 1078–1082.
37. Rezkalla S., Khatib R., Khatib G. i wsp. Effect of indomethacin in the late phase of coxsackievirus myocarditis in a murine model. *J. Lab. Clin. Med.* 1988; 112: 118–121.
38. Khatib R., Reyes M.P., Smith F.E. Enhancement of Coxsackievirus B3 replication in Vero cells by indomethacin. *J. Infect. Dis.* 1990; 162: 997–998.
39. Khatib R., Reyes M.P., Smith F. i wsp. Enhancement of coxsackievirus b4 virulence by indomethacin. *J. Lab. Clin. Med.* 1990; 116: 116–120.
40. Okada I., Matsumori A., Matoba Z. i wsp. Combination treatment with ribavirin and interferon for coxsackievirus B3 replication. *J. Lab. Med.* 1992; 120: 569–573.
41. Matsumori A., Crumpacker C.S., Abelmann W.H. Prevention of viral myocarditis with recombinant human leukocytes interferon alpha A/D in murine model. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987; 9: 1320–1325.
42. Ray C.G., Icenogle T.B., Minnich L.L. i wsp. The use of intravenous ribavirin to treat influenza virus-associated acute myocarditis. *J. Infect. Dis.* 1989; 159: 829–836.
43. Mc Namara D.M., Holubkov R., Starling R.C. i wsp. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 2254–2259.
44. Ambile N.F., Fraise A., Bouvenot A. i wsp. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart* 2006; 92: 1269–1273.
45. Drucker N.A., Colan S.D., Lewis A.B. i wsp. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994; 89: 252–257.
46. Kuhl U., Pauschinger M., Schwimmbeck P.L. i wsp. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2793–2798.
47. Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A. i wsp. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 269–275.
48. Parillo J.E., Cunnion R.E., Epstein S.E. i wsp. A prospective randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 1061–1068.
49. Wojnicz R., Nowalany-Kozielska E., Wojciechowska C. i wsp. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001; 104: 39–45.
50. Frustaci A., Chimenti C., Calabrese F. i wsp. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus non responders. *Circulation* 2003; 107: 857–863.
51. Frustaci A., Russo M.A., Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1995–2002.
52. Cooper L.T. Jr, Berry G.J., Shabetari R. Idiopathic giant-cell myocarditis natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis study Group Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1860–1866.
53. Cooper L.T. Jr, Hare J.M., Tazelaar H.D. i wsp. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 1535–1539.
54. Chan K.Y., Iwahara M., Benson L.N. i wsp. Immunosuppressive therapy in the management of acute myocarditis in children: a clinical trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 458–460.
55. Camargo P.R., Smitcowsky R., da Luz P.L. i wsp. Favorable effects of immunosuppressive therapy in children with dilated cardiomyopathy and active myocarditis. *Pediatr. Cardiol.* 1995; 16: 61–68.
56. Balaji S., Wiles H.B., Sens M.A. i wsp. Immunosuppressive treatment for myocarditis and borderline myocarditis in children with ventricular ectopic rhythm. *Br. Heart J.* 1994; 72: 354–359.
57. Magnani J.W., Dec G.W. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006; 113: 876–890.
58. Mendes I.A., Dec G.W., Picard M.H. i wsp. Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am. Heart J.* 1994; 128: 301–307.
59. McCarthy R.E., Bochmer J.P., Hruban R.H. i wsp. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 690–695.
60. Kindermann I., Kindermann M., Kandolf R. i wsp. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008; 118: 639–648.
61. Cooper D.K., Schlesinger R.G., Shrago S. i wsp. Heart transplantation for giant cell myocarditis. *J. Heart Lung. Transplant.* 1994; 13: 555.
62. Singh T.P., Rabah R., Cooper L.T. i wsp. Total lymphoid irradiation: new therapeutic option for refractory giant cell myocarditis. *J. Heart Lung. Transplant.* 2004; 23: 492–495.
63. Fohlman J., Ilback N.G., Friman G. i wsp. Vaccination of balb/c mice against enteroviral mediated myocarditis. *Vaccine* 1990; 8: 381–384.
64. Fontanella G.H., de Vusser K., Laroy W. i wsp. Immunization with an engineered mutant trans-sialidase highly protects mice from experimental *Trypanosoma cruzi* infection: a vaccine candidate. *Vaccine* 2008; 26: 2322–2334.