

O.V. Sheshukova

Diagnostic Criteria in Choosing a Method of Deciduous Teeth Periodontitis Treatment

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Abstract. The study involved 38 children at the age of 5 to 9 years with chronic periodontitis of deciduous teeth. Extracted teeth on account of chronic periodontitis were evaluated according to the level of resorption using the developed classification of resorption of deciduous teeth roots.

According to the analysis of the research data chronic periodontitis

of deciduous teeth led to faster resorption of their roots earlier by 2.5-4.5 years. Extraction of deciduous tooth is advisable in determining of the "very early primary" and "very early progressive" pathological resorption. Considering the degree of pathological resorption may be an additional diagnostic criterion when choosing a method of treatment of deciduous tooth chronic periodontitis.

Keywords: deciduous tooth, chronic periodontitis, pathological resorption.

Надійшла 07.09.2015 року.

УДК 616-071+616-08+616.12-008.313

Якубовська І.О., Офори Ірмаель Нії, Курилів Г.М., Лібрик О.М.

Особливості перебігу фібриляції передсердь у хворих на гострий міокардит

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. У патогенезі, діагностиці та лікуванні фібриляції передсердь (ФП) залишається багато відкритих питань, одним з яких є роль запалення. Тому метою нашого дослідження було вивчення передумов виникнення та перебігу пароксизмальної та персистуючої форм ФП у хворих із гострим міокардитом. Робота базується на ретроспективному аналізі історій хвороб 60 хворих, які проходили лікування з приводу гострого міокардиту (ГМ), зумовленого внутрішньоклітинними інфекціями (вірус герпеса 1, 2, 4, 5 типів). У 11 з них діагностовано пароксизмальна або персистуюча форми ФП – основна група. 49 осіб з ГМ без порушень ритму склали контрольну групу. Усі особи дослідної та контрольної груп порівнювали за віковим та гендерним розподілом. Оцінювали клінічний перебіг, дані ЕхоКГ, імунологічну картину до та після лікування. Виявлено, що у хворих із аритміями серця гірший клінічний перебіг та подовжені терміни одужання. Також в групі ФП достовірно нижча фракція викиду ЛШ та вищі його об'єми показники (КСО та КДО). У хворих з ФП достовірно зменшена кількість лімфоцитів, а також кількість CD4⁺CD25^{high} лімфоцитів, та вищі рівні С-реактивного протеїну. У хворих з ФП після лікування відзначено недостатнє повернення рівня ІЛ-6 до норми.

Таким чином, у когорті міокардитів, зумовлених внутрішньоклітинними інфекціями, необхідно виділяти окрему групу з ФП. Для таких пацієнтів характерне формування синдрому хронічного запалення низької інтенсивності, яке проявляється важчим клінічним перебігом та сповільненими темпами одужання. Одним з його маркерів може бути присутність аритмії, у даному випадку ФП. До показників об'єктивізації несприятливого перебігу можна також віднести знижену фракцію викиду, вищі КДО і КСО ЛШ, а також схильність до гіперкоагуляції, гіперагрегації, неадекватності імунної відповіді.

Ключові слова: фібриляція передсердь, хронічне запалення низької інтенсивності, внутрішньоклітинні інфекції.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Фібриляція передсердь (ФП) – одна з найбільш поширених аритмій зі складним та багатофакторним патогенезом, що вражає близько 1% всієї популяції [1]. Поширеність асоційована з віком. Якщо в групі до 65 років вона фіксується у 0,9% осіб, то у старших – вже в 5% [13]. Незважаючи на пароксизмальний початок в більшості випадків, близько 25% випадків ФП завершується хронічною формою; практично у половини осіб аритмія має рецидивуючий характер [15]. Значна частка таких епізодів стає причиною виникнення інвалідизуючих ускладнень, високої смертності, а також погіршення якості життя [9, 12, 14].

Недосконалість своєчасної діагностики та лікування фібриляції передсердь пов'язані зі складним та не до кінця зрозумілим патогенезом даної недуги. В останні роки активно вивчається також і роль запалення. Зокрема показано зв'язок цілої низки цитокінів (CRP, TNF, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 та ін. з виникненням, прогресуванням і/або частотою виникнення ускладнень [18]. Проте залишається відкритим запитання: запалення при ФП – це причина чи його наслідок та наскільки важливою є роль запального процесу у виникненні та прогресуванні недуги. З'ясування цих запитань могло б, змінити парадигму клінічних підходів до діагностики та лікування ФП.

Тому метою нашого дослідження було вивчення передумов виникнення та перебігу пароксизмальної та персистуючої форм фібриляції передсердь у хворих із гострим міокардитом.

Матеріал і методи дослідження

Відбір пацієнтів у дослідження відбувався відповідно до критеріїв включення: вік від 18 до 75 років, згода пацієнта на участь у дослідженні та підписання ним наданої форми інформованої згоди, комплаєнс хворого, наявність клінічних, лабораторних та інструментальних критеріїв гострого міокардиту (ГМ) та фібриляції передсердь відповідно до протоколу надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія». До критеріїв виключення були віднесені: хворі з ІХС та серцевою недостатністю вище II класу важкості, наявність у хворих вірусного гепатиту В чи С, або позитивні маркери вірусних гепатитів В чи С, підтвердженого цирозу чи раку печінки, наркотична та алкогольна залежність, ВІЛ-інфекція, соматична патологія у стані декомпенсації, онкологічні захворювання були виключені також з дослідження.

Робота базується на ретроспективному аналізі історій хвороб 60 хворих, які проходили лікування в ОККД м. Івано-Франківськ з приводу гострого міокардиту (ГМ), зумовленого внутрішньоклітинними інфекціями, в 2005-2006 роках. У 11 з них діагностовано пароксизмальна або персистуюча форми ФП, верифіковані за загальноприйнятими клінічними та функціональними методиками, – основна група. 49 осіб з ГМ без порушень ритму склали контрольну групу. Усі особи дослідної та контрольної груп були порівнювані за віковим та гендерним розподілом. Лікування пацієнтів обох груп тривало в середньому 23±5 днів. У всіх досліджуваних, окрім скарг та особливостей клінічного перебігу, аналізували особливості біохімічного та загального аналізів крові, ехокардіографічні та імунологічні дані. Окремо оцінювали динаміку утворення антитіл

Таблиця 1. Розподіл хворих контрольної та дослідної груп за частотою виникнення скарг до та після лікування

Скарги	Контрольна група (n=49)		Дослідна група (n=11)	
	до	після	до	після
Біль в грудній клітці	31 (63,3)	7 (14,3)	6 (54,6)	5 (45,5)
Дискомфорт в ГК	20 (40,8)	4 (8,2)	3 (27,3)	3 (27,3)
Задишка	31 (63,3)	11 (22,5)	9 (81,8)	7 (63,6)
Задуха	8 (16,3)	2 (4,1)	-	-
Кашель	12 (24,5)	3 (6,1)	1 (9,1)	1 (9,1)
Запаморочення	26 (53,1)	9 (18,4)	-	2 (18,2)
Серцебиття	28 (57,2)	6 (12,3)	9 (81,8)	3 (27,3)
Аритмія	7 (14,3)	2 (4,1)	4 (36,4)	1 (9,1)
Дискомфорт в пр. підріб.	5 (10,2)	2 (4,1)	2 (18,2)	1 (9,1)
Головний біль	10 (20,4)	7 (14,3)	1 (9,1)	3 (27,3)
Головокружіння	10 (20,4)	6 (12,3)	2 (18,2)	2 (18,2)
Слабкість	26 (53,1)	16 (32,7)	3 (27,3)	5 (45,5)
Зниження працездатності	8 (16,3)	2 (4,1)	1 (9,1)	4 (36,4)
Втомлюваність	11 (22,5)	6 (12,3)	2 (18,2)	3 (27,3)
Шум у вухах	14 (28,6)	7 (14,3)	-	1 (9,1)
Розлади пам'яті	-	-	-	4 (36,4)
Порушення сну	1 (2,1)	-	-	2 (18,2)
Сонливість вдень	1 (2,1)	-	-	-
Дратівливість	8 (16,3)	3 (6,1)	-	4 (36,4)
Тривожність	28 (57,2)	12 (24,5)	-	5 (45,5)
Набряки н/к	4 (8,2)	1 (2,1)	2 (18,2)	-

Примітки: 1. Вказані абсолютні числа; 2. В дужках вказаний відсоток осіб до кількості обстежених

IgG до вірусів герпесу 1,2,4, 5 типу. Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням стандартного пакету програми "Statistica 7.0 for Windows". Вірогідність відмінностей між залежними та незалежними варіантами оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента; відмінність вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі частоти виникнення скарг в обох групах виявлені суттєві відмінності як на початку лікування, так і на момент виписки (табл. 1). Так, на момент поступлення в осіб контрольної групи частіше виникали дискомфорт в грудній клітці (40,8%), кашель (27,3%), що суттєво відрізнялось від частоти вказаних скарг у дослідній групі, 24,5% і 9,1% відповідно. В цій же групі удвічі частіше у пацієнтів фіксували головний біль і слабкість. Варто відзначити переважання скарг щодо емоційної сфери у хворих даної групи.

Так, якщо дратівливість та тривожність були зафіксовані у 16,3% і 57,2% випадків, то на момент поступлення хворі дослідної групи (з порушенням ритму) не подавали означених скарг взагалі. Також для хворих контрольної групи було характерно частіше виникнення втомлюваності і зниження працездатності. Для осіб дослідної групи переважали відчуття серцебиття, порушення ритму серця, задишки та відчуття дискомфорту у правому підребер'ї. Удвічі частіше у хворих з виникнення пароксизмальної або персистуючої форм ФП фіксувалися набряки нижніх кінцівок, 18,2% проти 8,2% – в контрольній.

Цікавою була динаміка скарг на момент виписки хворих. Можна констатувати, що процес одужання відбувався значно повільніше саме в осіб дослідної групи, і за більшістю скарг вони переважали пацієнтів контрольної. Так, для прикладу, утрічі частіше в дослідній групі фіксувалися скарги на задишку та дискомфорт у грудній клітці, 63,6% і 22,5% та 27,3% і 8,2% відповідно. Хоча відсоток хворих, у яких спостерігалось серцебиття і зменшився істотно за час лікування в цій групі (з 81,8% до 27,3%), все ж він переважав такий в контрольній групі (12,3%). Виникнення упродовж стаціо-

Таблиця 2. Розподіл хворих контрольної та дослідної груп за клінічними ознаками до та після лікування

Ознаки	Контрольна група (n=49)		Дослідна група (n=11)	
	до	після	до	після
В анамнезі: МЕС	-	-	1 (9,1)	-
дефі/кардіоверсія	-	-	4 (36,4)	-
Кровотечі	1 (2,1)	-	-	-
Загальний стан задовільний	42 (85,7)	47 (95,9)	6 (54,6)	8 (72,7)
-середній	6 (12,3)	2 (4,1)	4 (36,4)	2 (18,2)
-важкий	1 (2,1)	-	1 (9,1)	1 (9,1)
Підвищення температури	14 (28,6)	2 (4,1)	6 (54,6)	3 (27,3)
Блідість шкіри	7 (14,3)	4 (8,2)	2 (18,2)	3 (27,3)
Акроціаноз	2 (4,1)	-	4 (36,4)	2 (18,2)
Ціаноз	4 (8,2)	-	2 (18,2)	1 (9,1)
Іктеричність	2 (4,1)	1 (2,1)	2 (18,2)	1 (9,1)
Набряклість вен шії	2 (4,1)	-	2 (18,2)	2 (18,2)
Пітливість	17 (34,7)	7 (14,3)	4 (36,4)	2 (18,2)
Жорстке дихання	7 (14,3)	3 (6,1)	2 (18,2)	1 (9,1)
Застійні хрипи з одного боку	2 (4,1)	-	3 (27,3)	1 (9,1)
ЧД 18-25/хв.	40 (81,6)	45 (91,8)	8 (72,7)	9 (81,8)
ЧД 26-35/хв.	4 (8,2)	4 (8,2)	3 (27,3)	2 (18,2)
ЧД більше 36/хв.	2 (4,1)	-	-	-
SaO ₂ 95-100%	42 (85,7)	48 (97,9)	6 (54,6)	8 (72,7)
SaO ₂ 85-94%	4 (8,2)	1 (2,1)	4 (36,4)	3 (27,3)
SaO ₂ < 85%	-	-	1 (9,1)	-
Ослаблені тони серця	14 (28,6)	6 (12,3)	7 (63,6)	7 (63,6)
Аритмія	13 (26,5)	2 (4,1)	11 (100)	6 (54,6)
ЧСС 50-70/хв.	6 (12,3)	3 (6,1)	1 (9,1)	-
ЧСС 71-90/хв.	32 (65,3)	39 (79,6)	4 (36,4)	8 (72,7)
ЧСС > 90/хв.	11 (22,5)	7 (14,3)	6 (54,6)	3 (27,3)
АТ > 139/89 мм.рт.ст.	17 (34,7)	11 (34,7)	8 (72,7)	3 (27,3)
Гіпотензія	2 (4,1)	-	2 (18,2)	-
Збільшення печінки	10 (20,4)	4 (8,2)	4 (36,4)	2 (18,2)

Примітки: 1. Вказані абсолютні числа; 2. В дужках вказаний відсоток осіб до кількості обстежених

нарного лікування порушень ритму викликало, якщо можна так сказати «реверсію» і більшість інших скарг, в основному за рахунок повільного одужання. Так, для прикладу, якщо головний біль та слабкість частіше виникали на момент госпіталізації саме в контрольній групі, то вже на момент виписки ці феномени були характерні для більшої частини осіб дослідної групи. Схожі закономірності були відзначені і для скарг, що відображали стан емоційної сфери. Так, якщо на початку лікування дратівливість та тривожність переважали у хворих контрольної групи, то вже на момент виписки – у хворих дослідної групи. Окремо варто відзначити наростання частоти скарг когнітивного характеру, а саме стан пам'яті, сну та працездатності. На момент виписки зі стаціонару в осіб контрольної групи не було відзначено означених клінічних феноменів взагалі. Натомість 36,4% дослідної групи вказували на розлади пам'яті, і 18,2% – порушення сну.

Характерні закономірності були стверджені і під час аналізу даних об'єктивного обстеження (табл. 2), (рис. 1). Так, для прикладу, якщо в контрольній групі від цукрового діабету страждали 4,1%, то в дослідній таких осіб було більше третини (36,4%). Така сама кількість осіб мала в анамнезі епізоди порушень ритму, які були успішно проліковані шляхом хімічної і/або електричної кардіоверсії. Близько 20% осіб дослідної групи (з порушеннями ритму серця), на відміну від контрольної, мали супутні захворювання внутрішніх органів.

При аналізі особливостей клінічного перебігу міокардиту виявлено, що пароксизмальні чи персистуючі епізоди ФП істотно його погіршують. Для прикладу, якщо на момент виписки в контрольній групі було 95,9% осіб, що характеризували свій загальний стан як задовільний, то в дослідній їх було тільки 72,7%; 18,2% хворих мали середній стан важкості, а одна особа була переведена у важкому стані для подальшого лікування в інший лікувальний заклад. Ознаки вираженої серцевої недостатності (акроціаноз, ціаноз, неадек-

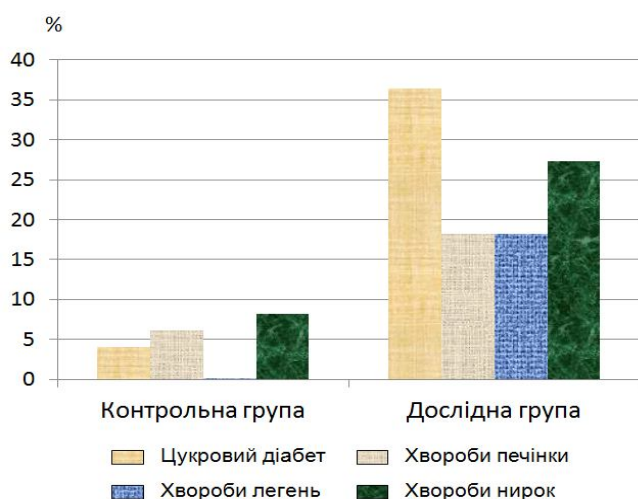


Рис. 1. Розподіл осіб контрольної та дослідної груп за частотою супутніх захворювань, %

ватна пітливість та набряклість шийних вен) зберігалися на момент виписки чи переведення в інший лікувальний заклад для 18% хворих з ФП.

Вказані закономірності були стверджені при оцінці сатурації крові, виміряної приліжковим пульсоксиметром. Якщо в контрольній групі оптимальної сатурації кисню вдалося досягти практично у всіх осіб, то у хворих з епізодами порушень ритму – тільки у 80%. Більше половини осіб вказували на відчуття порушення ритму серця, що може суттєво погіршувати якість життя. Щоправда, об'єктивно цей показник був удвічі меншим і склав 27,3%.

Для порівняння, в контрольній групі було тільки 14,3% осіб, у яких була відзначена ЧСС вище 90/хв. Були відзначені й інші закономірності, які вказували на важчий клінічний перебіг міокардиту в осіб з порушенням ритму.

Порівняння параметрів біохімічного аналізу крові (який оцінювався одноразово, на момент госпіталізації) не виявив значних відмінностей.

Порівняння параметрів ЕхоКГ виявило, що в дослідній групі вже на момент госпіталізації була достовірно нижча фракція викиду (табл. 3).

До моменту виписки зі стаціонару відзначалась тенденція до збільшення ФВ ЛШ як в контрольній, так і дослідній групах, проте в середньому нижчі значення були характерні для осіб з порушенням ритму. Достовірних змін зазнали також об'ємні параметри ЛШ. Як на початку, так і після лікування значення КСО та КДО ЛШ хворих дослідної групи були достовірно вищі, ніж у хворих контрольної групи. Значення лівого передсердя та величина легеневої гіпертензії мали тенденцію до переважання в осіб дослідної групи, проте різниця не була достовірною. Інші параметри ЕхоКГ в обох групах були схожі.

У цілому можна констатувати, що для хворих на гострий міокардит, зумовлений внутрішньоклітинними інфекціями та ФП, характерний важчий клінічний перебіг та сповільнений темп одужання.

Ряд цікавих закономірностей було виявлено також при аналізі показників імунологічного захисту (табл. 4). Насамперед варто відзначити, що у хворих контрольної групи зміни імунологічного статусу впродовж лікування характеризувалися позитивною динамікою. Більшість показників повернулися до нормальних значень упродовж трьох тижнів. У хворих із порушенням ритму (дослідна група) навіть на момент виписки ряд ключових параметрів були порушеними, зокрема:

- відносна лімфопенія в периферичній крові;
- знижений рівень CD4⁺, CD8⁺, лімфоцитів;
- знижений імунорегуляторний індекс CD4⁺/CD8⁺;

Таблиця 3. Розподіл хворих контрольної та дослідної груп за клінічними ознаками ЕхоКГ до та після лікування (M±m)

Параметри	Контрольна група (n=49)		Дослідна група (n=11)	
	до	після	до	після
Ао	3,0±0,2	3,0±0,1	3,5±0,3	3,4±0,3
ЛП	3,6±0,4	3,4±0,3	4,3±1,8	4,2±1,2
КДР	5,0±0,9	4,9±0,7	5,9±0,6	5,6±0,5
КСР	3,6±0,5	3,5±0,4	4,9±0,5	4,6±0,5
КДО	148,7±7,9	147,2±4,6	190,1±11,3*	183,4±9,4
КСО	73,5±3,4	69,2±2,8	109,6±4,6*	102,7±3,8
ЛШ	2,8±0,2	2,7±0,2	3,2±0,3	3,1±0,4
Тмшп	1,0±0,1	1,1±0,1	0,8±0,1	0,7±0,1
Тзлшп	0,9±0,1	0,9±0,1	0,75±0,1	0,8±0,1
Сепарація	0,7±0,1	0,7±0,1	1,3±0,2	1,2±0,1
Гіпокінез дифузний ЛШ	+	-	++	+
ФВ	52,2±2,5	53,2±1,7	41,6±2,8*	43,4±2,7
Легенева гіпертензія	27,4±5,4	12,6±3,6	34,3±4,9	27,4±3,8

Примітки: 1. Вказані середні значення показників по групах; 2. * - вказано стандартне відхилення даних між контрольною та дослідними групами на початку лікування, p<0,05; 3. ◊ - вказано стандартне відхилення даних між контрольною та дослідними групами на момент виписки, p<0,05

- знижений рівень CD4⁺CD25^{neg} лімфоцитів;
- недостатні показники гуморального імунітету;
- вищий рівень СРП і ІЛ-6 як до, так і після курсу лікування.

У хворих з ФП достовірно зменшена кількість лімфоцитів може свідчити про виснаження клітинного імунітету на тлі супутньої патології та персистенції внутрішньоклітинної інфекції. Для прикладу, на початку лікування в контрольній групі кількість лімфоцитів складала 3,72±0,3x10⁹/л, в дослідній групі – 1,12±0,1x10⁹/л, p<0,05. Після лікування дана закономірність зберігалася: в контрольній групі цей

Таблиця 4. Розподіл хворих контрольної та дослідної груп за імунологічними параметрами крові до та після лікування (M±m)

Ознаки	Контрольна група (n=49)		Дослідна група (n=11)	
	до	після	до	після
Лейкоцити x 10 ⁹ /л	6,7±0,7	5,8±0,6	7,5±0,5	5,9±0,6
Нейтрофіли x 10 ⁹ /л	2,78±0,1	2,30±0,1	2,82±0,2	2,60±0,6
Лімфоцити x 10 ⁹ /л	3,72±0,3	2,6±0,2	1,12±0,1*	1,26±0,2
Моноцити x 10 ⁹ /л	0,9±0,3	0,11±0,2	0,12±0,1	0,10±0,2
ШОЕ, мм/год	16,3±1,2	8,9±1,4	19,2±1,4	12,6±1,2
СРП, мг/л	9,18±1,3	4,3±1,2	17,12±1,2*	11,1±1,1
ІЛ-6 крові, пг/л	8,4±0,9	5,8±0,6	13,6±0,8*	9,4±0,6
Ступінь агрегації тромбоцитів, %	84,5±4,7	83,2±3,3	98,2±3,8*	94,5±4,2
Час агрегації тромбоцитів, с	496,3±23,5	476,2±17,4	561,9±18,6*	501,6±14,7
Швидкість агрегації тромбоцитів, %/хв.	22,4±3,6	19,1±2,4	27,6±2,6	24,8±2,8
Фібриноген, г/л	3,9±0,7	4,1±0,6	4,7±0,5	4,6±0,3
IgA, г/л	0,7±0,1	0,8±0,1	0,9±0,2	0,8±0,1
IgG, г/л	7,5±0,8	7,7±0,1	8,4±0,5	8,5±0,2
IgM, г/л	1,8±0,1	1,7±0,2	1,6±0,1	1,7±0,1
CD3 ⁺ , %	42,3±2,4	38,5±2,6	56,5±1,8*	50,3±2,2
CD22 ⁺ , %	14,6±1,8	12,2±2,2	12,5±1,3	13,6±1,9
CD4 ⁺ , %	22,5±1,2	29,3±1,6	18,8±1,5	19,6±1,6
CD8 ⁺ , %	20,1±1,4	18,3±1,7	17,3±1,2	16,2±1,4
CD4 ⁺ CD25 ^{neg} , %	22,3±1,7	21,3±1,5	16,9±1,8*	15,3±1,5
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,1±0,2	1,6±0,3	1,1±0,2	1,2±0,2

Примітки: 1. Вказані середні значення показників по групах; 2. * - вказано стандартне відхилення даних між контрольною та дослідними групами на початку лікування, p<0,05; 3. ◊ - вказано стандартне відхилення даних між контрольною та дослідними групами на момент виписки, p<0,05

показник склав $2,6 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$, а в дослідній залишався низьким – $1,26 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$. Імунорегуляторний індекс ($\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$) виявився зниженим на початку захворювання у всіх хворих обох груп. Після лікування відзначилась його нормалізація в контрольній групі (без порушень ритму) і не змінився в групі хворих з ФП.

При вивченні кількості $\text{CD4}^+\text{CD25}^{\text{reg}}$ лімфоцитів виявлено їх нижчий рівень у групі хворих з ФП як до, так і після лікування. Для прикладу, в контрольній групі як на початку, так і наприкінці лікування їх число хоча і було дещо знижене, проте знаходилося в рамках нормальних коливань: $22,3 \pm 1,7\%$ і $21,3 \pm 1,5\%$, відповідно. В дослідній групі вже на момент госпіталізації число регуляторних клітин даного класу було достовірно нижчим, $16,9 \pm 1,8\%$, $p < 0,05$. Наприкінці перебування в стаціонарі їх кількість ще дещо знизилась, що може свідчити про пролонгований перебіг запального процесу в даній групі хворих, адже саме ці регуляторні Т-хелпери здійснюють контроль за інтенсивністю запального процесу. Недосконалість імунної відповіді в даному аспекті може бути причиною затяжного запального процесу в міокарді, що в свою чергу дає підстави до виникнення пароксизмів аритмії. Разом з тим виникає запитання чи є ФП маркером несприятливого перебігу міокардиту чи, навпаки, присутність аритмії підтримує хронічне запалення? В цьому відношенні рядом вчених показано, що саме група внутріклітинних міокардіальних інфекцій часто є причиною прямої цитопатичної дії в кардіоміоцитах міокарду та, особливо, в елементах провідної системи з їх дегенерацією та локальним розростанням сполучної тканини. В такому випадку тривало персистуючі інфекції є прямою причиною виникнення аритмій серця [19]. Це ще один доказ на користь хронізації запалення, адже саме цей тип клітин відповідає за протизапальні механізми та репарацію. Дефект роботи $\text{CD4}^+\text{CD25}^{\text{reg}}$ є предрисункією і до формування аутоімунних порушень [2, 4, 16].

Стосовно гуморального імунітету. Низький рівень активованих В-лімфоцитів (CD22^+) – плазматичних клітин – спостерігався в обох групах і фактично не відрізнявся. Це корелювало з недостатнім рівнем продукції антитіл IgG. Тобто, можна відзначити неадекватність гуморальної імунної відповіді у хворих на міокардит, спричинений внутріклітинними інфекціями. Можливими причинами можуть бути генетичні дефекти різних ланок імунної відповіді саме у таких хворих. Проте адекватна оцінка значення, яке вони можуть відігравати в даному контексті, потребує подальших досліджень.

Динаміка СРП також була характерною. Так, концентрація даного протеїну на початку лікування закономірно підвищувалась у відповідь на запалення в обох групах, але у дослідній удвічі вища, ніж у контрольній групі. Наприкінці лікування в дослідній групі хоч і була тенденція до зниження, СРП залишався високим: $11,1 \pm 1,1$ мг/л, на відміну від контрольної $4,3 \pm 1,2$ мг/л ($p < 0,05$), що є нормою. Синтез СРБ тісно пов'язаний і регулюється ІЛ-6, тому динаміка рівнів ІЛ-6 була подібною. Найвища його концентрація була в осіб з порушенням ритму на початку лікування, що достовірно відрізнялась від хворих контрольної групи. У хворих з порушеннями ритму серця (ФП) після лікування відзначено недостатнє повернення даного показника до норми. На момент виписки він склав в середньому по групі $9,4 \pm 0,6$ пг/л, достовірно вище, ніж у хворих з контрольної групи $5,8 \pm 0,6$ пг/л ($p < 0,05$).

Такий імунний профіль є характерним для хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ), яке має свої клінічні особливості, і може бути в подальшому причиною несприятливого перебігу гострого міокардиту з порушеннями ритму. Ця тема широко обговорюється в сучасній літературі. Зокрема, в ряді інших досліджень також було показано, що підвищені рівні СРП є предиктором як рецидиву аритмії після вдалої кардіоверсії [8], так і її виникнення [13]. Окрім

того, було показано, що вищі рівні СРП асоційовані з частотою спонтанного контрастування вушка лівого передсердя і/або тромбу [1]. З іншого боку, є і контрверсійні думки, зокрема інші дослідники, не виявили таких асоціацій [17, 11]. Це може бути пов'язано з різним дизайном досліджень, а також різними характеристиками хворих. Marcus і ін. показали, що у хворих з ФП є різниця концентрації СРП в лівому передсерді та коронарному синусі, а аритмія є результатом секвестрації цитокинів в тканинах серця [11]. Місцевий синтез СРБ в тканинах іноді на кілька порядків вищий, ніж у периферійній крові, тому достовірно його значення при міокардиті може бути визначено тільки в міокарді, але ця методика поки що є недоступною для загального використання. Але якщо його рині є високими в периферійній крові, то це означає, що запалення наявне. Також варто відзначити іншу цікаву закономірність. У групі з порушенням ритму достовірно вищими були у порівнянні з контролем рівні антитіл класу IgG проти внутрішньоклітинних інфекцій. Це може свідчити про їх провідну роль у формуванні та прогресуванні ХЗНІ та виснаженні імунної відповіді.

У хворих з порушенням ритму відзначалася ще одна особливість – схильність до гіперкоагуляції та гіперагрегації, що свідчать про вищу схильність до тромбоутворення у групі порушень ритму серця. Вважається, що первинно саме ендотеліальна дисфункція є тим фактором, що ініціює і підтримує запальний процес з розвитком стану гіперагрегації та тромбування [6, 7]. Важливу роль в цьому процесі відіграє ІЛ-6, рівень якого був підвищений в обох групах хворих і залишався на високому рівні після лікування у хворих з порушенням ритму. З високими рівнями ІЛ-6 пов'язують не тільки порушення ендотеліальної функції та пряме пошкодження клітин ендотелію, але й підвищення агрегації тромбоцитів і чутливості до тромбіну [10]. Варто в даному контексті також відзначити, що особи з гострим міокардитом, спричиненим внутрішньоклітинними інфекціями та порушеннями різних ланок імунної відповіді можуть бути в подальшому кандидатами для розвитку ДКМП, що відкриває цілком інші перспективи для діагностики та лікування. Хочеться акцентувати увагу і на хронічній супутній патології у хворих, у котрих виник гострий міокардит. Нами встановлено вищий відсоток супутніх захворювань у групі хворих з ФП. На нашу думку, попередня тривало існуюча хронічна патологія також є причиною формування фону ХЗНІ.

Отже, нашим дослідженням показано, що хворі на міокардит, викликаний внутріклітинними інфекціями, можуть мати два варіанти перебігу, залежно від компетенції імунної системи. Перший варіант – за умов повноцінної імунної відповіді – завершується одужанням. Другий варіант – при неадекватній імунній відповіді – завершується формуванням ХЗНІ з його несприятливим клінічним перебігом, ендотеліальною дисфункцією, схильністю до тромбоутворення, постійною персистенцією збудника. При другому варіанті ймовірність розвитку аритмій, зокрема ФП є значно вищою.

Висновки та перспективи подальших досліджень

Таким чином, проведений аналіз показав, що у когорті міокардитів, зумовлених внутрішньоклітинними інфекціями, необхідно виділяти окремо групу з ФП. Для таких пацієнтів характерне формування ХЗНІ, яке проявляється важчим клінічним перебігом та сповільненими темпами одужання. Одним з його маркерів може бути присутність аритмії, у даному випадку ФП, внаслідок як прямого ураження провідної системи, так й опосередкованих подій. До показників об'єктивізації несприятливого перебігу можна також віднести знижену фракцію викиду, вищі об'ємні параметри (КДО і КСО) лівого шлуночка, а також схильність до гіперкоагуляції і гіперагрегації, неадекватність імунної відповіді. Для даного контингенту хворих, на нашу думку, необхідно розглянути варіанти розширення існуючих схем лікування для корекції окремих ланок імунітету.

Література

1. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / A.J. Camm, G.Y. Lip, R. De Caterina [et al.] // *Eur Heart J.* — 2012. — № 33. — P. 2719—2747.
 2. CD4+ Foxp3+ regulatory T cells suppress T-cell effector functions in a model of T-cell-induced mucosal inflammation / E. Yurchenko, M.K. Levings, C.A. Piccirillo [et al.] // *Eur J Immunol.* — 2011. — № 41 (12). — P. 3455—3466.
 3. C-reactive protein and transesophageal echocardiographic markers of thromboembolism in patients with atrial fibrillation / S. Ederhy, E. Di Angelantonio, G. Dufaitre [et al.] // *Int J Cardiol.* — 2012. — № 159. — P. 40—46.
 4. Decreased frequencies of CD4+CD25+Foxp3+ cells and the potent CD103+ subset in peripheral lymph nodes correlate with autoimmune disease predisposition in some strains of mice / C.F. Tucker, D.L. Nebane-Ambé, A. Chhabra [et al.] // *Autoimmunity.* — 2011. — Vol. 44(6). — P. 453—464.
 5. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population / S.C. Marott, B.G. Nordestgaard, J. Zacho [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2010. — № 56. — P. 789—795.
 6. Endothelial dysfunction and atrial fibrillation: what is the relationship? / A. Raviele, F. Ronco J. [et al.] // *Cardiovasc Electrophysiol.* — 2011. — № 22. — P. 383—384.
 7. Enhanced levels of soluble cd40 ligand exacerbate platelet aggregation and thrombus formation through a cd40-dependent tumor necrosis factor receptor-associated factor-2/rac1/p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway / D. Yacoub, A. Hachem, J.F. Theoret [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2010. — № 30. — P. 2424—2433.
 8. Hypertension and paroxysmal atrial fibrillation: a novel predictive role of high sensitivity C-reactive protein in cardioversion and long-term recurrence / I. Rizos, A.G. Rigopoulos, A.S. Kalogeropoulos [et al.] // *J Hum Hypertens.* — 2010. — № 24. — P. 447—457.
 9. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E.J. Benjamin, P.A. Wolf, R.B. D'Agostino [et al.] // *Circulation.* — 1998. — № 98. — P. 946—952.
 10. Inflammation and thrombosis in atrial fibrillation / J.C. Kaski, A.L. Arrebola-Moreno [et al.] // *Rev Esp Cardiol.* — 2011. — № 64. — P. 551—553.
 11. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation / G.M. Marcus, L.M. Smith, K. Ordovas [et al.] // *Heart Rhythm.* — 2010. — № 7. — P. 149—154.
 12. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) Study Investigators. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation: results from a prospective randomized study / G.C. Gronefeld, J. Lilienthal, K.H. Kuck [et al.] // *Eur Heart J.* — 2003. — № 24. — P. 1430—1436.
 13. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population based estimates / W.B. Kannel, P.A. Wolf, E.J. Benjamin [et al.] // *Am J Cardiol.* — 1998. — № 82. — P. 2—9.
 14. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience / M. Lehto, S. Snapinn, K. Dickstein [et al.] // *Eur Heart J.* — 2005. — № 26. — P. 350—356.
 15. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation / C.R. Kerr, K.H. Humphries, M. Talajic [et al.] // *Am Heart J.* — 2005. — № 149. — P. 489—496.
 16. The role of regulatory T cells in the development of autoimmune process in multiple sclerosis / D.D. Eliseeva, I.A. Zavalishin, A.V. Karaulov [et al.] // *Vestn Ross Akad Med Nauk.* — 2012. — Vol. 3. — P. 68—74.
 17. Type III procollagen-N-peptide as a predictor of persistent atrial fibrillation recurrence after cardioversion / M. Kawamura, Y. Munetsugu, S. Kawasaki [et al.] // *Europace.* — 2012. — № 14. — P. 1719—1725.
 18. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation / P. Prage, D. Hisham, T. Peter [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* — 2010. — № 21. — P. 1064—1070.
 19. Юлиш Е.И. Хронические внутриклеточные инфекции и сердечно-сосудистая патология / Юлиш Е.И., Нагорная Н.В. // *Журнал «Здоровье ребенка».* — 2007. — № 2(5). — С. 17—21.
- Якубовская И.О., Офори Ишмаэль Нии, Курьилив Г.М., Либрык О.М.*
- Особенности течения фибрилляции предсердий у больных с острым миокардитом**
- Ивано-Франковский национальный медицинский университет
- Резюме.** В патогенезе, диагностике и лечении фибрилляции предсердий (ФП) остается много неразрешенных вопросов. Один из них это роль воспаления. Целью нашего исследования было изучение условий возникновения и течения пароксизмальной или персистирующей форм ФП у больных с острым миокардитом (ОМ). Работа базируется на ретроспективном анализе историй болезни 60 больных, которые проходили лечение по поводу ОМ, вызванного внутриклеточными инфекциями (вирус герпеса 1,2,4, 5 типа). У 11 из них диагностировано пароксизмальная или персистирующая формы ФП – основная группа. 49 больных с ОМ без нарушений ритма вошли в контрольную группу. Все исследуемые обеих групп были сравнимы по возрасту и гендерному распределению. Оценивали клинические особенности, ЭхоКГ, иммунологическую картину до и после лечения. Установлено, что у больных с аритмиями сердца заболевание протекает тяжелее, а выздоровление требует более длительного периода. Также в группе ФП достоверно ниже фракция выброса ЛЖ и выше его объемные показатели (КСО та КДО). У больных с ФП достоверно уменьшено количество лимфоцитов, количество CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов, и выше уровни С-реактивного протеина. Показано, что у больных с нарушениями ритма сердца после лечения недостаточно быстрое возвращение уровня IL-6 к норме.
- Таким образом, в когорте ОМ, обусловленных внутриклеточными инфекциями, необходимо выделять отдельную группу с ФП. Для таких пациентов характерно формирование синдрома хронического воспаления низкой интенсивности, которое проявляется худшим клиническим течением и замедленными темпами выздоровления. Одним из его маркеров может быть наличие аритмии, в данном случае ФП. Показателями объективизации неблагоприятного течения могут быть сниженная ФВ ЛЖ и увеличенные КСО и КДО, а также склонность к гиперкоагуляции, гиперагрегации и неадекватность иммунного ответа.
- Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, хроническое воспаление низкой интенсивности, внутриклеточные инфекции.
- I.O. Yakubovska, Ofori Ishmael Nii, H.M. Kuryliv, O.M. Libryk*
- Peculiarities of Atrial Fibrillation in Patients with Acute Myocarditis**
- Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine
- Abstract.** There are till now many unanswered questions regarding pathogenesis, diagnostics and treatment of atrial fibrillation (AF), one of which is a role of chronic inflammation.
- Objective.** To study the peculiarities of development and progressing of AF in patients with acute myocarditis (AM), caused by intracellular infections (Herpes virus 1, 2, 3, 4, 5). We retrospectively analyzed the history cases of 60 with AM: 11 persons with concomitant paroxysmal or persistent AF – main group, 49 without rhythm disorders – control group. All patients were comparable by age and gender. We analyzed the clinical issues, echo and immunology data on admission and discharge. It was found that those with rhythm disorders are characterized by worse clinical symptomatic and prolonged recovery period. They have lower LV EF and increased ESV/EDV. Patients with AF have lower lymphocytes count (including subpopulation CD4⁺CD25⁺) and increased level of CRP in comparison to the control group. The level of interleukin-6 in this group didn't also return on discharge day to normal values.
- As conclusion, in cohort of AM, caused by intracellular infections, one has to recognize separate group of patients with AF. A low-intensity chronic inflammation is characteristic of such patients, and worse clinical symptomatic and prolonged recovery period could be signs of it, supported by non-adequate immune response. One of its markers could be also AF itself.
- Keywords:** atrial fibrillation, low-intensity chronic inflammation, intracellular infections.

Надійшла 08.06.2015 року.