

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАРТОВОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ***У.И.Марусык, Л.В.Яценко, Л.А.Иванова*

**Резюме.** У 32 детей, больных бактериальным менингитом, проведено сравнение эффективности пенициллинов и цефалоспоринов III поколения в качестве препаратов стартовой эмпирической антибиотикотерапии. При отсутствии достоверных отличий в показателях клинической эффективности данных вариантов стартовой антибиотикотерапии, лечение цефалоспорином III поколения положительно влияет на сроки госпитализации, а использование бензилпенициллина – на нормализацию клеточного состава ликвора.

**Ключевые слова:** дети, гнойный менингит, лечение, цефалоспорины.

**EFFICACY OF STARTING EMPIRIC THERAPY OF PURULENT MENINGITIS IN CHILDREN***U.I.Marusyk, L.V.Yashchenko, L.A.Ivanova*

**Abstract.** The efficacy of penicillins and cephalosporins of the III<sup>rd</sup> generation as preparations of starting empiric antibioticotherapy has been compared in 32 children, suffering from bacterial meningitis. In the absence of reliable distinctions in the parameters of the clinical efficacy of indicated variants of starting antibioticotherapy, the treatment with cephalosporins of the III<sup>rd</sup> generation influenced positively on the terms of hospitalization, whereas the use of benzylpenicillin exerted its effect on the normalization of the liquor cellular composition.

**Key words:** children, purulent meningites, treatment, cephalosporins.

Bukoninian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В.Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12. № 2. – P. 5-8

Надійшла до редакції 22.01.2008 року

УДК 616.127-005.4-036.11-071-072.7-092:612.172.1

*В.К.Тащук***НЕСТАБІЛЬНА СТЕНОКАРДІЯ: ШВИДКІСТЬ ПРОГРЕСУВАННЯ, КЛІНІЧНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ПРОЯВИ**Кафедра кардіології, функціональної діагностики, ЛФК та спортивної медицини (зав. – проф. В.К.Тащук)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** З метою визначити залежність клінічно-функціональних, нейрогуморальних детермінант залежно від швидкості рестабілізації та прогресування дестабілізації обстежено 315 хворих, що надійшли з діагнозом нестабільної стенокардії (НС), з оцінкою стану гемодинаміки, ліпідного спектра та гормональних месенджерів. Доведена більша редукція коронарного резерву при повільно прогресуючій НС, за даними черезстравохідної електрокардіостимуляції, одночасно велоергометрія є більш провокуючим методом у хворих на швидко прогресуючу НС. Максимальний рівень показника тром-

боутворення – тромбоксану – зареєстровано при повільно прогресуючій НС. Показано зменшення рівня вазопресину, кортизолу у хворих на повільно прогресуючу НС при високих рівнях у пацієнтів з швидко прогресуючою НС, що виявлено за зменшення альдостерону у хворих на швидко прогресуючу НС при високих рівнях у пацієнтів з повільно прогресуючою НС.

**Ключові слова:** нестабільна стенокардія, швидкість дестабілізації, нейрогуморальні детермінанти.

**Вступ.** Проблема дестабілізації ішемічної хвороби серця (ІХС) продовжує залишатися актуальною і на початку другого тисячоліття. Клінічні і морфофункціональні детермінанти рестабілізації перебігу гострих форм ІХС є надзвичайно важливими, не зважаючи на велику кількість робіт, що досліджують гострі коронарні синдроми (ГКС), а отже, нестабільну стенокардію (НС) і гострий інфаркт міокарда (ГІМ) [5, 7]. Лікувальні заходи при ГІМ можуть обмежити зону некрозу і оптимізувати якість життя в подальшому [6], що потребує реалізації ще на етапі ГКС. Термін «нестабільна стенокардія» (НС), запропонований

N.O.Fowler і С.R.Conti [3], не позбавлений властивих і решті варіантів діагнозів неоліків, займає чільне місце в більшості робіт, що аналізують проміжні форми ІХС, і вочевидь є складовою ГКС [2].

**Мета дослідження.** Вивчити клінічно- і морфофункціональні детермінанти ре- і дестабілізації ішемічної хвороби серця залежно від швидкості цього процесу.

**Матеріал і методи.** Обстежено піддано 315 хворих на НС, що розподілені в групи легкого перебігу НС з швидкою стабілізацією (ШС) на фоні лікування (група I, 128 (40,6 %) пацієнтів) проти двох груп із тяжким перебігом НС, трива-

лим рецидуванням ангінозних нападів, із різною швидкістю дестабілізації ІХС – а отже, група зі швидко прогресуючою НС (група II, 68 (21,6 %) пацієнтів) та повільно прогресуючою НС (група III, 119 (37,8 %) пацієнтів). Діагностичний комплекс методів дослідження передбачав загальноклінічні та функціональні з використанням стрес-тестів – черезстравохідної електрокардіостимуляції і велоергометрії (ЧСЕС і ВЕМ) з використанням кардіостимулятора «SP-3» (TEMED, Польща) і велоергометра «BE-02» (Україна); стрес-ехокардіографії; лабораторних методів з дослідженням ліпідів крові, у тому числі рівнів загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ); радіоімунним методом проводили дослідження секретії гормонів та нейромоделюляторів із застосуванням оригінальних тест-наборів “Institute of Isotopes” (Угорщина) та “Bühlmann Laboratories” (Швейцарія) для визначення простагліну і тромбоксану, вазопресину і ангіотензину, кортизолу і альдостерону. Статистична обробка отриманих результатів ґрунтується на обрахуванні вибіркового середнього значення, стандартної помилки середнього, визначенні достовірності розбіжностей кількісних параметрів за перевірки „нульової” гіпотези із застосуванням t-критерію Стьюдента, оцінки розбіжності за рівнем значущості p для t-критерію <0,05 та пакетів прикладних програм Microsoft Excel 97 (Microsoft), Statistica for Windows 5.0 (StatSoft Inc., США). При використанні двох залежних вибірок за нормального розподілу масивів застосовували парний t-критерій Стьюдента, при ненормальному розподілі хоча б одного з масивів – t-критерій Вілкоксона.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз отриманих результатів, відповідно до розподілу пацієнтів на групи ШС, швидко та повільно прогресуючої НС, свідчить про наступні клінічно-патогенетичні особливості дестабілізації ІХС. Так, середній вік обстежених хворих менший в I групі (47,4±1,2 року) порівняно з II (55,7±1,3 року, p<0,001) та III (55,0±1,1 року, p<0,001) групами. Результати черезстравохідної електрокардіостимуляції свідчать, що частота припинення ЧСЕС найбільша в групі I (152,3±3,3 імпл/хв) порівняно з групами II (140,0±3,5 імпл/хв, p<0,02) та III (127,0±2,9 імпл/хв, p<0,001), які достовірно (p<0,01) різнилися між собою. Використання показника співвідношення розрахункових (160 імпл/хв) та отриманих результатів для частоти припинення ЧСЕС (Δ% ЧСЕС) свідчив про більший рівень коронарного резерву в групі I (97,9±1,9 %) порівняно з групами II (84,3±1,8 %, p<0,001) та III (79,3±1,4 %, p<0,001), які також достовірно (p<0,05) різнилися між собою.

За результатами велоергометричного обстеження визначено, що досягнуте навантаження максимальне в пацієнтів із ШС (132,7±5,8 Вт) порівняно з швидко прогресуючою НС (51,7±2,2 Вт, p<0,001) та повільно прогресуючою НС (58,5±2,4 Вт, p<0,001), які достовірно (p<0,005) різнилися між собою. Співвідношення між розрахунковим і

досягнутим навантаженням (Δ%ВЕМ) максимальне в групі I (86,6±3,0 %) порівняно з групами II (41,2±1,8 %, p<0,001) і III (45,7±1,3 %, p<0,001), які також достовірно (p<0,05) різнилися.

Аналіз ішемічної реакції під час проведення ЧСЕС за показником середнього зміщення сегмента ST (AST) свідчить про менший його рівень у хворих групи I (0,86±0,05 мм) порівняно з групами II (1,13±0,06 мм, p<0,001) та III (1,15±0,07 мм, p<0,001), достовірної різниці (p>0,5) між якими не виявлено. Рівень AST під час проведення ВЕМ мінімальний у хворих групи I (0,87±0,05 мм) порівняно з групами II (1,05±0,07 мм, p<0,05) та III (1,12±0,05 мм, p<0,001).

Одним з основних показників функціонального стану міокарда є інтегральна величина скоротливості у вигляді загальної фракції викиду (ЗФВ). Найбільший рівень вихідної ЗФВ зареєстровано у стані спокою в пацієнтів групи I (70,2±1,9 %) порівняно з групами II (61,0±1,5 %, p<0,001) та III (60,5±1,4 %, p<0,001). Динаміка ЗФВ на висоті навантажувальних тестів у групах, що вивчали, була наступною. Так, у пацієнтів із ШС, швидко прогресуючою та повільно прогресуючою НС зареєстровано зменшення ЗФВ на висоті ЧСЕС до рівня 55,3±2,1 %; 46,6±2,0 % (p<0,01); 43,7±1,4 % (p<0,001) відповідно. В обох випадках групи II і III достовірно між собою не різнилися. Аналогічні зміни визначені і за результатами ВЕМ: 53,8±2,0 %; 40,7±1,3 % (p<0,001); 44,6±1,4 % (p<0,001). Групи II і III достовірно між собою різнилися (p<0,05).

Рівень загального холестеролу підвищений у всіх трьох групах пацієнтів, максимально збільшуючись у групі II (7,65±0,21 ммоль/л) порівняно з групою I (6,90±0,18 ммоль/л, p<0,01) та III (6,62±0,16 ммоль/л, p<0,001). Для груп II і III достовірно p<0,001. Рівень ТГ максимально підвищений у групі II (2,27±0,18 ммоль/л), I (2,22±0,31 ммоль/л, p>0,5) та значно менший – у групі III (1,68±0,12 ммоль/л, p<0,001), II і III групи достовірно (p<0,01) різнилися між собою. Максимальний рівень ЛПВЩ зареєстрований у пацієнтів групи I (1,77±0,15 ммоль/л) порівняно з групами II (1,39±0,12 ммоль/л, p<0,05) та III (1,29±0,09 ммоль/л, p<0,01).

Одним із завдань дослідження була оцінка змін нейрогуморальних детермінант дестабілізації залежно від форм стенокардії. Збільшення вихідного рівня тромбоксану переважало в групі III (193,2±18,6 пг/мл) порівняно з групами II (166,5±16,4 пг/мл, p>0,2) і I (145,8±14,3 пг/мл, p<0,05). На фоні ЧСЕС при розвитку ішемії міокарда зберігається аналогічна спрямованість – рівень тромбоксану переважає в пацієнтів із повільно прогресуючою НС порівняно з швидко прогресуючою НС та ШС: 185,6±15,8; 160,2±17,5 (p>0,2); 101,5±12,5 пг/мл (p<0,001), відповідно. Найбільший вихідний рівень простагліну зареєстровано у пацієнтів II групи (23,2±4,2 пг/мл) порівняно з I (19,9±3,2 пг/мл, p>0,5) та III (11,3±2,9 пг/мл, p<0,02) групами, різниця між якими була достовірною (p<0,02).

Аналіз початкового рівня вазоактивних гормонів (вазопресину і ангіотензину II) свідчить про наступні особливості їх розподілу в пацієнтів із ШС, швидко прогресуючою та повільно прогресуючою НС.

Так, вихідний рівень вазопресину переважав у хворих груп I ( $3,62 \pm 0,88$  пг/мл) і II ( $3,53 \pm 0,76$  пг/мл,  $p > 0,5$ ) порівняно з групою III ( $1,22 \pm 0,21$  пг/мл,  $p < 0,01$ ). Різниця між групами II і III вірогідна ( $p < 0,01$ ).

На висоті припинення стимуляції реєструється максимальний рівень вазопресину в пацієнтів із ШС ( $4,16 \pm 0,83$  пг/мл), дещо менший - у пацієнтів із швидко прогресуючою НС ( $3,55 \pm 0,82$  пг/мл,  $p > 0,5$ ) та значним зменшенням при повільно прогресуючій НС ( $2,27 \pm 0,39$  пг/мл,  $p < 0,05$ ).

Зміни ангіотензину II свідчать про його зменшення в групі II ( $14,0 \pm 2,5$  пг/мл) порівняно з групою I ( $18,8 \pm 3,2$  пг/мл,  $p > 0,2$ ) та групою III ( $25,8 \pm 4,8$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Динаміка ангіотензину II в умовах ЧСЕС пов'язана з наступними змінами. Максимальні рівні реєструються у хворих на швидко прогресуючу НС ( $31,8 \pm 4,5$  пг/мл) та повільно прогресуючу НС ( $30,6 \pm 4,9$  пг/мл,  $p > 0,5$ ) порівняно з пацієнтами з ШС ( $20,1 \pm 3,3$  пг/мл,  $p < 0,05$ ).

Цільно пов'язаними з розподілом вазопресину і ангіотензину II є рівні кортизолу і альдостерону як висхідні, так і на висоті модельованої ішемії міокарда. У стані спокою зареєстровано зменшення вмісту кортизолу в групі III ( $631,6 \pm 32,9$  нмоль/л) порівняно з групами I ( $739,1 \pm 43,4$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ) та II ( $735,8 \pm 40,8$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Проведене навантаження призвело до змін у розподілі вмісту кортизолу, що зумовлено його максимальним рівнем у групі III ( $924,4 \pm 68,6$  нмоль/л), меншим у групі I ( $778,5 \pm 43,8$  нмоль/л,  $p > 0,05$ ) та значно меншим у групі II ( $520,5 \pm 47,4$  нмоль/л,  $p < 0,001$ ).

Відповідно до змін альдостерону визначено зменшення його рівнів у групі II ( $6,8 \pm 2,1$  пг/мл) порівняно з групами I ( $26,5 \pm 4,8$  пг/мл,  $p < 0,001$ ) і III ( $27,6 \pm 4,7$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). На висоті ЧСЕС зареєстровані зміни пов'язані з максимальним рівнем альдостерону в групі III ( $26,6 \pm 4,2$  пг/мл), дещо меншим - у групі I ( $19,8 \pm 3,5$  пг/мл,  $p > 0,2$ ) і найменшим - у групі II ( $15,0 \pm 2,8$  пг/мл,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, відповідно до результатів клінічно-функціональних обстежень, слід зазначити, що хворі на повільно прогресуючу НС відрізняються зменшенням коронарного резерву стосовно ЧСЕС, на відміну від ВЕМ, порівняно з пацієнтами з швидко прогресуючою НС. Поширення ішемії в умовах ЧСЕС не виявляє суттєвих відмінностей в обмеженні коронарного резерву у хворих на швидко і повільно прогресуючу НС з дещо більшою тенденцією до зростання AST у хворих на повільно прогресуючу НС, за даними ВЕМ. Динаміка висхідної фракції викиду залежно від швидкості прогресування НС відсутня і дещо різнилася на висоті застосування стрес-тестів - зменшення у хворих на повільно прогресуючу НС порівняно зі швидко прогресуючою формою НС при ЧСЕС зі зворотною достовірною

реакцією при ВЕМ: тобто, за даними ЧСЕС, повільно прогресуюча НС характеризується більшою редукцією коронарного резерву і погіршенням функціонального стану міокарда. ВЕМ є провокуючим методом у хворих на швидко прогресуючу НС, що потрібно враховувати в рекомендаціях при застосуванні стрес-тестів у хворих на НС.

Аналіз отриманих результатів свідчить, що рівень загального холестеролу переважає у хворих на швидко прогресуючу НС порівняно з повільно прогресуючою НС і групою ШС з аналогічною тенденцією в розподілі триацилгліцеролів. Зменшення ЛПВЩ односпрямоване у хворих на повільно та швидко прогресуючу НС.

Висхідні показники нейрогуморальної ланки гомеостазу свідчать про різноспрямованість коливань простагліцину, ангіотензину II у хворих на швидко та повільно прогресуючу НС порівняно з групою ШС; відбувається поступове зростання тромбоксану від групи стабільної до швидко і максимально - повільно прогресуючої НС; зменшення вазопресину, кортизолу у хворих на повільно прогресуючу НС при однаково високих рівнях у пацієнтів із швидко прогресуючою НС та групою ШС; зменшення вмісту альдостерону у крові хворих на швидко прогресуючу НС при однаково високих рівнях у пацієнтів із повільно прогресуючою НС і групою ШС.

Зіставлення цих показників на висоті проведеної ішемії міокарда свідчить про різноспрямовані коливання рівнів простагліцину, кортизолу, альдостерону у крові хворих на швидко та повільно прогресуючу НС порівняно з пацієнтами з ШС; поступове зростання тромбоксану від групи з ШС до швидко прогресуючої і максимальний рівень за повільно прогресуючої НС; зменшення вазопресину у хворих на повільно прогресуючу НС при дещо зниженому рівні для пацієнтів із швидко прогресуючою НС відповідно до групи з ШС; зростання ангіотензину II в осіб із швидко прогресуючою і повільно прогресуючою НС відносно пацієнтів із ШС.

Слід зазначити, що стенокардія, яка наростає за типом «крещендо», розвивається у пацієнтів з наявністю попереднього періоду стабільної стенокардії, характеризується раптовим погіршенням перебігу захворювання, наростанням больового синдрому з частішим нападів, збільшенням їх тривалості, зменшенням толерантності до навантаження, зниженням ефективності нітрогліцерину, змінами кінцевої частини шлуночкового комплексу електрокардіограми, має бути виділеною в групу ГКС [1] за необхідної зміни лікувальної тактики. Швидкість процесів рестабілізації проти тривалості і тяжкості дестабілізації, у тому числі, визначає інтенсивність лікування, що має бути обґрунтованим і виявленими нейрогуморальними змінами. Тактика лікування ГКС для запобігання ГІМ, згідно з останніми рекомендаціями, є обов'язковою [1, 4]. Виникає питання - поняття «нестабільність» відноситься до процесу або захворювання і що є домінуючим у лікува-

льній тактиці? Спираючись на отримані результати бажаним напрямом є швидка рестабілізація стану хворих на НС.

#### Висновок

Визначені клінічно- і функціональні детермінанти дестабілізації ішемічної хвороби серця залежать від швидкості цього процесу, супроводжуються більшою редуцією коронарного резерву та несприятливими змінами показників нейрогуморальної ланки, зокрема, збільшенням вазоактивної складової.

**Перспективи подальших досліджень.** Важливою є оцінка впливу медикаментозної корекції з використанням β-адреноблокаторів, антагоністів кальцію, антитромбоцитарних препаратів залежно від швидкості процесів ре- і дестабілізації.

#### Література

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes / The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology / J.-P.Bassand, C.W.Hamm, D.Ardissino [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – V. 28, № 13. – P. 1598-1660.
2. Frequency, determinants, and clinical relevance of acute coronary syndrome-like electrocardiographic

- findings in patients with acute aortic syndrome / E.Biagini, C.Lofiego, M.Ferlito [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – V. 100, № 6. – P. 1013-1019.
3. Conti C.R. The Jeremiah Metzger Lecture: Evolution of management of acute coronary syndromes (unstable angina/non ST elevation myocardial infarction) / C.R.Conti // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* – 2005. – V. 116. – P. 41-53.
4. Gitt A.K. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes / A.K.Gitt, A.Betriu // *Eur. Heart J.* – 2008. – V. 10 (suppl. A). – P. A4-A12.
5. The impact of time and day on the presentation of acute coronary syndromes / T.LaBounty, K.A.Eagle, R.Manfredini [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2006. – V. 29, № 12. – P. 542-546.
6. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process / A.L.Moens, M.J.Claeys, J.P.Timmermans [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – V. 100, № 2. – P. 179-190.
7. Differences in inflammatory and thrombotic markers between unstable angina and acute myocardial infarction / D.Tousoulis, C.Antoniades, E.Bosinakou [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – V. 115, № 2. – P. 203-207.

### НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ: СКОРОСТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ, КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

*В.К. Тащук*

**Резюме.** С целью определения клиничко-функциональных, нейрогуморальных детерминант в зависимости от скорости прогрессирования дестабилизации обследовано 315 больных, поступивших с диагнозом нестабильной стенокардии (НС), с оценкой состояния гемодинамики, липидного спектра и гормональных мессенджеров. Доказана более выраженная редуция коронарного резерва при медленно прогрессирующей НС, по данным чреспищеводной электрокардиостимуляции; показано, что велоэргометрия – более провоцирующий метод для пациентов с быстро прогрессирующей НС. Максимальный уровень показателя тромбообразования – тромбоксана – зарегистрирован при медленно прогрессирующей НС. Показано уменьшение содержания вазопрессина, кортизола в крови больных с медленно прогрессирующей НС при высоких уровнях у пациентов с быстро прогрессирующей НС, что выявлено при снижении альдостерона у пациентов с быстро прогрессирующей НС при высоких уровнях у пациентов с медленно прогрессирующей НС.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, скорость дестабилизации, нейрогуморальные детерминанты.

### UNSTABLE ANGINA: PROGRESSION RATE, CLINICO-FUNCTIONAL AND NEUROHUMORAL MANIFESTATIONS

*V.K. Tashchuk*

**Abstract.** With the purpose of determining the dependence of the clinico-functional and neurohumoral determinants on the rate of restabilization and destabilization progression the author has examined 315 patients who were admitted with the diagnosis of unstable angina (UA) with an evaluation of the state of hemodynamics, lipids spectrum and hormonal messenger. A higher reduction of the coronary reserve with slowly progressing UA has been corroborated according to the findings of transesophageal electrocardiostimulation; bicycle ergometry has been shown to be a more provoking method for patients with rapidly progressing UA at the same time. The maximal level of thrombogenesis – thromboxane – has been registered with slowly progressing UA. A decrease of the content of vasopressin, cortisol in patients with slowly progressing UA and with high levels in patients with rapidly progressing UA that was detected in case of decreased aldosterone in patients with rapidly progressing UA, with high levels in patients with slowly progressing UA.

**Key words:** unstable angina, destabilization rate, neurohumoral determinants.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.В. Білецький

*Buk. Med. Herald.* – 2008. – Vol. 12, № 2. – P. 8-11

Надійшла до редакції 20.02.2008 року