

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Філатова Ганна Анатоліївна

УДК: 616.2-008.64-036.882-085:616.24-002-02:[616.98:578.834]

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ І ДІАГНОСТИКИ ГОСТРОГО
СЕРЕДНЬОГО ОТИТУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІНСУЛІННЕЗАЛЕЖНИМ
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ**

222 «Медицина»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Г.А.Філатова

Наукові керівники:

Почуєва Тетяна Віталіївна - доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар
України, професор кафедри онкології, радіології і радіаційної медицини
Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна

Тишко Федір Олексійович - доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч
науки і техніки України, професор кафедри оториноларингології Національного
медичного університету імені О.О.Богомольця

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Філатова Г.А. «Особливості клінічного перебігу і діагностики гострого середнього отиту у пацієнтів із інсуліннезалежним цукровим діабетом» - кваліфікаційна праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, 2023.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності ранньої діагностики ускладненого перебігу гострого середнього отиту (ГСО) у пацієнтів із інсуліннезалежним цукровим діабетом та транзиторними порушеннями метаболізму глюкози .

В основу ідеї дисертаційної роботи було покладено досліджену нами на прикладі пацієнтів із внутрішньочерепними ускладненнями відмінність клінічного перебігу і патоморфологічних змін в клітинах соскоподібного відростку (СВ) при ГСО на тлі гіперглікемії. Доведено, що на тлі гіперглікемії існує розбіжність та невідповідність клініко-анамнестичних даних і об'єктивних симптомів результатам інструментального дослідження пірамід скроневих кісток і інтраопераційним даним. Визначено також, що патогенетичною передумовою розвитку внутрішньочерепних ускладнень на тлі гіперглікемії майже в 92% випадків є формування нетипового перебігу мастоїдиту. Означені 37 пацієнтів із ГСО та внутрішньочерепними ускладненнями на тлі гіперглікемії, які знаходились на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії КНП «Міська клінічна лікарня швидкої і невідкладної медичної допомоги ім.проф. О.І.Мещанінова» ХМР були включені для подальшого порівняння в процесі дисертаційної роботи в VI групу.

Визначення вагомих для розвитку нетипового перебігу ГСО на тлі гіперглікемії патофізіологічних ланок, зумовлених і залежних від порушення метаболізму глюкози (ПМГ), було проведено у 45 хворих із інсуліннезалежним цукровим діабетом (ІНЦД) віком від 38 до 75 років без запальної і ЛОР-патології, які знаходились на обстеженні і лікування в ДУ «Інститут проблем ендокринної

патології ім. В.Я.Данилевського» НАМН України і в подальшому дослідженні склали V групу порівняння. У цих пацієнтів було встановлено значення певних клініко-анамнестичних (стать, вік, індекс маси тіла (ІМТ), ендокринологічний анамнез) і лабораторних (рівень глюкози і глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) периферичної крові, вміст паратгормону, ФНП-α і дисліпідемії) параметрів для формування передумов розвитку резорбтивних процесів в соскоподібному відростку.

Дисертаційне дослідження проведено за результатами обстеження 177 пацієнтів із ГСО віком від 18 до 81 року, серед яких було 59 чоловіків і 118 жінок. Серед них 140 хворих із ГСО, які знаходились на лікуванні у КНП «Міська клінічна лікарня №30» ХМР, склали 4 групи клінічного дослідження. Стратифікацію пацієнтів із ГСО в групи клінічного дослідження було проведено за передбачуваним механізмом розвитку ГСО: до I групи увійшли 36 пацієнтів із схильністю до дисфункції слухової труби, II групу склали 29 хворих із ГСО в поєднанні із патологією біляносових пазух (БНП). I і II групи при проведенні подальшого аналізу враховувались як групи порівняння. Основна група пацієнтів із ГСО на тлі гіперглікемії також поділялась на: III групу – 37 хворих із ГСО на тлі цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу) і IV групу, до якої увійшли 38 пацієнтів із ГСО на тлі транзиторних порушень метаболізму глюкози. В основу означеної роздільної стратифікації пацієнтів до різних груп було покладено значення діабету саме 2 типу як коморбідної патології при ГСО і вагомий відсоток хворих із ГСО із вперше виявленими транзиторними проявами ПМГ.

При визначенні показників лабораторного обстеження виходили з їх: інформативності у хворих із ПМГ, доступності і простоти дослідження. З цих же позицій в якості матеріалу дослідження було обрано кров. Обрані показники (HbA1c, паратгормон, остеокальцин, Ca, ІЛ-4,6, ФНП-α і ЛПНЩ) були досліджені і проаналізовані у 73 пацієнтів із ГСО в «фокусних» групах при обов'язковому збереженні їх відповідності клінічним групам (тотожність за гендерним і віковим складом) і в достатній для адекватної екстраполяції статистично розрахованій кількості спостережень.

Дослідження і аналіз клініко-анамнестичних даних у хворих із ГСО виявили достовірну відмінність перебігу запалення в середньому вусі на тлі ПМГ: відсутність у них притаманних ГСО «типових» скарг і об'єктивних ознак ГСО, затверджених в регламентуючих постановку діагнозу ГСО документах. Натомість при відсутності характерного больового синдрому значення у них набувають відчуття «важкості» і «пульсації» у вусі (43,2% і 18,9% проти 6,9% і 3,4% у хворих без ПМГ відповідно), наявність «мутної» або навіть незміненої барабанної перетинки (44,4% проти 3,4% у пацієнтів без ПМГ), одноразове «немотивоване» підвищення температури тіла, а також запаморочення та головокружіння (відношення шансів 7,15), які можуть свідчити про «скриті» вестибулярні порушення, та за нашими підрахунками майже у 7 разів підвищують ризик розвитку ускладненого перебігу ГСО. За даними аудіометрії у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ встановлено характерне асиметричне підвищення порогів звукосприйняття кістково проведених звуків вище 25 Дб при комбінованому ураженні слухового аналізатора і тимпанограмі типу «В», а також високий показник коморбідності (більше ніж 2 захворювання) з наявністю нейропатії, ретинопатії, енцефалопатії.

За результатами проведеного комп'ютерного дослідження (КТ-сканування) визначено характерне поширення запалення на комірочки СВ із гіпопневматозом і часто наявністю рідини у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ при нетривалому анамнезі і переважно вільній барабанній порожнині. Встановлено, що клінічні прояви латентного мастоїдиту на тлі ПМГ у вигляді досліджених скарг і об'єктивних ознак формуються вже на першій (ексудативній) стадії мастоїдиту за відсутності явної деструкції. Але заповнення СВ грануляціями і карієс кістки (досліджені інтраопераційно у пацієнтів із внутрішньочерепними ускладненнями ГСО на другому етапі дизайну дослідження) вказують на перевагу резорбтивних механізмів із «запрограмованим» формуванням деструкції з плином часу.

Було доведено, що на тлі ПМГ у хворих із ГСО відбувається активація процесів резорбції кісткової тканини із зростанням рівня паратгормону і

зменшенням вмісту остеокальцину, підвищення прозапального і атеросклеротичного фону за вмістом прозапальних цитокінів (саме ФНП- α) і дисліпідемії.

Значення саме ПМГ для формування вищевказаного фону підтверджено наявністю кореляції показників рівням глюкози і HbA_{1c} крові не тільки у хворих на ІНЦД, а і за умов транзиторних порушень вуглеводного обміну.

Статистично доведено, що відмінний патогенетичний перебіг ГСО за дослідженими лабораторними показниками детермінується саме наявністю або відсутністю ПМГ, показана інформативність кластерного аналізу для перевірки гіпотези дослідження.

Аналіз «хибної» стратифікації в кластери відмінного патогенетичного перебігу саме у хворих із ГСО на тлі ПМГ виявив і обґрунтував необхідність доповнення лабораторних критеріїв клінічними предикторами відмінного перебігу ГСО у означених пацієнтів. Проведенням регресійного аналізу з цією метою були обрані найбільш інформативні із встановлених клінічним дослідженням вагомих предикторів. На основі ранжування предикторів і визначення їх бальної оцінки розроблена діагностично-прогностична шкала вірогідності формування латентного мастоїдиту у хворих із ГСО на тлі ПМГ. За результатами оцінки ефективності шкали статистична прогностична модель продемонструвала відмінну і дуже добру якість за критеріями оцінки прогностичної моделі діагностичного бінарного класифікатора у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ. Статистично доведена інформативність деяких лабораторних показників (рівнів глюкози, вмісту HbA_{1c}, паратгормону, ФНП- α і ЛПНЩ) в якості маркерів формування ускладненого латентним мастоїдитом перебігу ГСО на тлі ПМГ і визначені їх критичні значення.

Практичну значимість має показана і статистично підтверджена достовірна відмінність ($p < 0,001$) патогенетично вагомих показників (паратгормон, ЛПНЩ, ФНП- α) у хворих із ГСО як на тлі інсуліннезалежного цукрового діабету (ІНЦД), так і за умов транзиторних порушень вуглеводного обміну порівняно до пацієнтів із ГСО без ПМГ. В той же час достовірної різниці у хворих із ГСО без ПМГ (між І

та II групами) і у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ (між III та IV групами) не виявлено ($p > 0,05$). Тому із загального контингенту дорослих хворих із ГСО слід виділяти для подальшого обстеження і нагляду не тільки пацієнтів із встановленим ІНЦД, а і хворих із транзиторними порушеннями метаболізму глюкози.

Ключові слова : середній отит, латентний мастоїдит, цукровий діабет 2 типу, гіперглікемія, кісткова резорбція, карієс кістки, паратгормон, фактор некрозу пухлин α , цитокіни, коморбідна патологія, дисліпідемія, КТ скроневих кісток, ускладнення середнього отиту, вестибулярні порушення, дорослі.

SUMMARY

Filatova G.A. Features of the clinical course and diagnosis of acute otitis media in patients with insulin-independent diabetes mellitus – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree Doctor of Philosophy in the specialty 222 "Medicine" (22 Health Care) - Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2023.

The dissertation is devoted to improving the effectiveness of early diagnosis of complicated course of acute otitis media (AOM) in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and transient disorders of glucose metabolism.

The idea of the dissertation was based on the difference in the clinical course and pathomorphological changes in the mastoid process in AOM with hyperglycemia, which we studied on the example of patients with intracranial complications. It is proved that in the setting of hyperglycemia there is a discrepancy and inconsistency between clinical and anamnestic data and objective symptoms and the results of instrumental examination of the temporal bone pyramids and intraoperative data. It was also determined that the pathogenetic basis for the development of intracranial complications in the setting of hyperglycemia in almost 92% of cases is the formation of latent mastoiditis. These 37 patients with AOM and intracranial complications on the background of hyperglycemia, who were treated in the intensive care unit of the Municipal Clinical Hospital of Emergency Medical Care named after Prof. O.I.

Meshchaninov of the city of Kharkiv, were included in group VI for further comparison in the course of the dissertation work.

Determination of pathophysiological links important for the development of excellent AOM on the background of hyperglycemia was performed in 45 patients with insulin-dependent diabetes mellitus aged 38 to 75 years without inflammatory and ENT pathology, who were examined and treated at the State Institution "V.Y. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine and in the subsequent study formed the V comparison group. In these patients, the values of certain clinical and anamnestic (sex, age, body mass index, endocrinological history) and laboratory (glucose and glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels in peripheral blood, parathyroid hormone, TNF- α and dyslipidemia) parameters were determined to form the prerequisites for the development of resorptive processes in the mastoid process.

The dissertation study was conducted based on the results of an examination of 177 patients with AOM aged 18 to 81 years, including 59 men and 118 women. Among them, 140 patients with AOM who were treated at the Municipal Clinical Hospital No. 30 of the City of Kharkiv made up 4 groups of the clinical trial. Patients with AOM were stratified into clinical trial groups according to the leading etiological factor of AOM: group I included 36 patients with a predisposition to auditory tube dysfunction, group II included 29 patients with AOM in combination with ENT pathology. Groups I and II were taken into account as comparison groups in the further analysis. The main group of patients with AOM on the background of hyperglycaemia was also divided into: Group III - 37 patients with AOM on the background of type 2 diabetes mellitus and Group IV, which included 38 patients with AOM on the background of transient disorders of glucose metabolism. The basis for this separate stratification of patients into different groups was the importance of type 2 diabetes as a comorbidity in AOM and a significant percentage of patients with AOM with newly diagnosed transient manifestations of glucose metabolism. In determining the indicators of laboratory examination, we proceeded from their informativeness in patients with impaired glucose metabolism, accessibility and simplicity of the study. For the same reasons, blood was

chosen as a research material. The selected parameters (HbAlc, parathyroid hormone, osteocalcin, Ca, IL-4,6, TNF- α and low-density lipoprotein) were studied and analysed in 73 patients with AOM in "focus" groups, with the obligatory preservation of their compliance with clinical groups (identity in terms of gender and age) and in a statistically calculated number of observations sufficient for adequate extrapolation.

The study and analysis of clinical and anamnestic data in patients with AOM revealed a significant difference in the course of inflammation in the middle ear against the background of glucose metabolism disorders: they did not have "typical" complaints and objective signs of AOM, approved in the documents regulating the diagnosis of AOM. Instead, in the absence of a characteristic pain syndrome, they have a feeling of "heaviness" and "pulsation" in the ear (43.2% and 18.9% vs. 6.9% and 3.4% in patients without glucose metabolism disorders, respectively), the presence of a "unclear" or even unchanged tympanic membrane (44.4% vs. 3.4% in patients without glucose metabolism disorders), and a single "unmotivated" increase in body temperature.

According to audiometry data, patients with AOM against the background of carbohydrate metabolism disorders have a characteristic asymmetric increase in the thresholds of sound perception of bone-conducted sounds above 25 dB with a combined lesion of the hearing analyser and type B tympanogram, as well as a high rate of comorbidity (more than 2 diseases) with the presence of neuropathy, retinopathy, and encephalopathy.

The results of the CT scan revealed a characteristic spread of inflammation to the mastoid cells with hypopneumatosis and often the presence of fluid in patients with AOM against the background of carbohydrate metabolism disorders with a short history and a predominantly free tympanic cavity. It has been established that clinical manifestations of latent mastoiditis in the setting of carbohydrate metabolism disorders in the form of investigated complaints and objective signs are formed already at the first (exudative) stage of mastoiditis in the absence of overt destruction. However, the filling of the mastoid process with granulations and bone caries (examined intraoperatively in patients of group VI) indicate the predominance of resorptive mechanisms with "programmed" destruction over time.

It has been shown that against the background of glucose metabolism disorders in patients with AOM, there is an activation of bone resorption processes with an increase in parathyroid hormone levels and a decrease in osteocalcin content, an increase in proinflammatory and atherosclerotic background in terms of proinflammatory cytokines (TNF- α) and dyslipidaemia.

The significance of carbohydrate metabolism disorders for the formation of the above background is confirmed by the presence of a correlation between blood glucose and HbA1c levels not only in patients with type 2 diabetes mellitus, but also in conditions of transient carbohydrate metabolism disorders.

It has been statistically proven that the different pathogenetic course of acute otitis media according to the studied laboratory parameters is determined by the presence or absence of glucose metabolism disorders, and the informative value of cluster analysis for testing the study hypothesis has been shown.

The analysis of "false" stratification into clusters of different pathogenetic course in patients with acute otitis media on the background of carbohydrate metabolism revealed and substantiated the need to supplement laboratory criteria with clinical predictors of different course of AOM in these patients. For this purpose, the most informative of the significant predictors identified by the clinical trial were selected by regression analysis.

Based on the ranking of predictors and determination of their scores, a diagnostic and prognostic scale of the probability of latent mastoiditis formation was developed. According to the test results, the statistical prognostic model based on the application of the developed scale demonstrated excellent and very good quality of the diagnostic binary classifier in patients with AOM with carbohydrate metabolism disorders.

The informativeness of some laboratory parameters (glucose levels, HbA1c, parathyroid hormone, TNF- α and low-density lipoprotein) as markers of the formation of acute otitis media complicated by latent mastoiditis against the background of glucose metabolism disorders was statistically proven and their critical values were determined. Of practical importance is the demonstrated and statistically confirmed significant difference ($p < 0.001$) in pathogenetically important parameters (parathyroid

hormone, low-density lipoprotein, TNF- α) in patients with acute otitis media both in the setting of type 2 diabetes mellitus and in the setting of transient carbohydrate metabolism disorders compared with patients with acute otitis media without metabolism disorders. At the same time, no significant difference was found in patients with OSA without carbohydrate metabolism disorders (between groups I and II) and in patients with OSA with glucose metabolism disorders (between groups III and IV) ($p > 0.05$). Therefore, not only patients with established type 2 diabetes mellitus, but also patients with transient disorders of glucose metabolism should be singled out for further examination and follow-up.

Key words: otitis media, latent mastoiditis, type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia, bone resorption, bone caries, parathyroid hormone, tumor necrosis factor α , cytokines, comorbidity, dyslipidemia, CT scan of temporal bones, complications of otitis media, vestibular disorders, adults.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Почуєва Т.В., Філатова І.В., Філатова Г.А., Ієвлева В.І. Патогенетична значущість гіперглікемії у формуванні особливостей перебігу гострого середнього отиту та його ускладнень. Міжнародний медичний журнал. Том 28; № 1(109); 2022 : 71-78. <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-15> (Здобувач проводила збір клінічного матеріалу, його аналіз, написання статті).
2. Почуєва Т.В., Філатова І.В., Філатова Г.А., Мірошніченко О.С. Клінічний портрет пацієнта з цукровим діабетом 2 типу як основа формування особливого перебігу гострого середнього отиту. Отоларингологія. № 6(4); 2021: 14-25. <https://doi.org/10.37219/2528-8253-2021-6-14> (Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір та обстеження хворих, забір крові для лабораторних досліджень, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті).
3. Почуєва Т.В., Філатова Г.А. Особливості метаболізму кісткової тканини у хворих на гострий середній отит на тлі порушення вуглеводного обміну. –

Отоларингологія.№3-4(5); 2022 : 23-35. <https://doi.org/10.37219/2528-8253-2022-3-23> (Здобувач проводила збір клінічного матеріалу, його аналіз, написання статті).

4. Філатова Г.А. Вплив порушень метаболізму глюкози і проявів дисліпідемії на цитокіновий профіль і особливості кореляційних плеяд у хворих на гострий середній отит.Отоларингологія. №5 (5); 2022 : 10-22. <https://doi.org/10.37219/2528-8253-2022-5-10> (Здобувач проводила збір клінічного матеріалу, його аналіз, написання статті).
5. Почуєва Т.В., Філатова Г.А., Самусенко С.О., Філатова І.В., Бобрусь А.Б. Кластерний аналіз як метод перевірки гіпотези про наявність впливу порушень метаболізму глюкози на перебіг гострого середнього отиту у дорослих. Медична наука України. Т18. №3; 2022 : 3-14. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2022.01> (Дисертанту належить ідея статті, проведення статистичної обробки та аналіз отриманих результатів, а також написання та оформлення статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Filatova H.A., Filatova I.V, Zhulai T.S Some features of acute otitis media course in patients with comorbid type 2 diabetes mellitus : treatment tactic choise (тези). Науково-практична конференція з міжнародною участю “Відкриваємо нове сторіччя : здобутки та перспективи” . 2021 : 446-447.
2. Філатова ІВ, Кармазіна ІС, Філатова АА Исследование функции слухового анализатора у больных острым средним отитом на фоне инсулиннезависимого сахарного диабета (тезисы). Фізіологія – медицині, фармації та педагогіці:актуальні проблеми та сучасні досягнення. Матеріали ІV Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю. 2017 : 132-133.
3. Філатова ІВ, Шевченко ТІ, Арнольдї ВМ, Мирошніченко ОГ, Філатова ГА Інформативність деяких кісткових маркерів у хворих з гострим середнім отитом на тлі інсуліннезалежного цукрового діабету (тези). Матеріали щорічної

традиційної весняної конференції Українського наукового товариства отоларингологів. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2016 ; 3-с. : 140-141.

4. Філатова ІВ, Шевченко ТІ, Філатова ГА Особливості клінічного перебігу гострого середнього отиту у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет (тези). XII з'їзд отоларингологів 18-20 травня 2015р. Львів ; 2015 : 245-246.

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації :

1. Pochuieva, T., Filatova, A., Filatova, I. (2022). Features of the clinical course of acute otitis media in patients with impaired carbohydrate metabolism. EUREKA: Health Sciences, 2022; 1 : 17–29. *(Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь в обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

Зміст

Перелік умовних позначень, символів, скорочень	15
Вступ.	16
Розділ I Сучасний стан проблеми діагностики гострого середнього отиту та його ускладнень у дорослих в умовах коморбідності (огляд літератури)	23
1.1. Сучасні відомості про етіологію, патогенез і діагностику ГСО та його ускладнень у дорослих	23
1.2. Дискутабельні питання сучасної діагностики атипичних і ускладнених варіантів ГСО у дорослих	34
1.3. Цукровий діабет як коморбідна патологія	36
1.4. Вплив цукрового діабету на особливості перебігу гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів	41
Розділ II Матеріал та методи дослідження	46
2.1. Дизайн дослідження	46
2.2. Методи дослідження	49
2.3. Матеріал дослідження	52
Резюме до розділу II	62
Розділ III Клініко-патогенетичні особливості перебігу ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози (власні дослідження)	64
3.1. Вплив гіперглікемії на особливості перебігу ГСО у хворих із внутрішньочерепними ускладненнями	64
3.2 «Клінічний портрет» хворого на цукровий діабет 2 типу, як сприятлива передумова розвитку ускладненого перебігу ГСО	74
3.3. Особливості клінічного перебігу ГСО у дорослих на тлі ПМГ	82
3.4. Стан метаболізму кісткової тканини у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ	91
3.5. Особливості цитокінового профілю у пацієнтів із ГСО в умовах коморбідності із порушеннями метаболізму глюкози	99
3.6. Визначення кореляційних плеяд показників метаболізму кісткової тканини, цитокінового профілю і ліпідного обміну у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ	105
Резюме до розділу III	108
Розділ IV Перевірка гіпотези про наявність впливу порушень метаболізму глюкози на патогенез ГСО у дорослих	114
Резюме до розділу IV	126
Розділ V Удосконалення ранньої діагностики ускладненого перебігу ГСО на тлі ПМГ	127
5.1. Розробка діагностично-прогностичної шкали вірогідності розвитку ускладненого перебігу ГСО при ПМГ і перевірка її ефективності	127
5.2. Особливості формування нетипового перебігу ГСО на тлі ПМГ	145

Резюме до розділу V	158
Розділ VI Аналіз та узагальнення результатів дослідження	162
Висновки	184
Практичні рекомендації	187
Список використаних джерел	189
Додаток А Список опублікованих автором праць на тему дисертації	223
Додаток Б Акти впровадження	225

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

СО	Середній отит
ГСО	Гострий середній отит
ХСО	Хронічний середній отит
ССО	Секреторний середній отит
ЦД	Цукровий діабет
ІНЦД	Інсуліннезалежний цукровий діабет
ПМГ	Порушення метаболізму глюкози
БНП	Біляносові пазухи
ЛПНЩ	Ліпопротеїди низької щільності
HbA _{1c}	Глікозильований гемоглобін
ДПШ	Діагностично-прогностична шкала вірогідності розвитку ускладненого перебігу ГСО
ОК	Остеокальцин
ПГ	Паратгормон
ФНП	Фактор некрозу пухлин
ІІ	Інтерлейкін
СтА	Статистичний аналіз
ДСТ	Дисфункція слухової труби
СКТ	Спіральна комп'ютерна томографія
КпКТ	Конусно-променева комп'ютерна томографія
МРТ	Магнітно-резонансна комп'ютерна томографія
ВЧУ	Внутрішньочерепні ускладнення
ВП	Відношення правдоподібності
ВДШ	Верхні дихальні шляхи
СВ	Соскоподібний відросток
ПК	Прогностичний коефіцієнт

ВСТУП.

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Загально визнано, що проблема діагностики і лікування гострого середнього отиту (ГСО) як складова загальної проблеми запальних захворювань верхніх дихальних шляхів залишається однією з найактуальніших в сучасній клінічній медицині [1]. На протязі тривалого часу і за останні роки відбувається збереження і навіть зростання як абсолютних (поширеність, захворюваність), так і відносних (питома вага в структурі отоларингологічної захворюваності) показників захворюваності вуха [2,3]. Лікарі в усьому світі одностайно вважають, що ГСО є перш за все дитячою інфекцією, оскільки він набагато частіше зустрічається у дітей, ніж у дорослих із зменшенням показників із зростанням віку з від 40%-60% у менших за 5 років до 1,5%-2,3% у осіб від 25 до 80 років [4]. Хоча захворюваність на ГСО у дорослих за даними [5] становить менше 1%, ряд авторів [6,7] визнають, що ГСО у дорослих становить більш серйозну проблему, ніж у дітей.

Незважаючи на суттєві досягнення сучасної медичної науки, показники ускладнень захворювань середнього вуха залишаються вагомими [7,8]. Встановленою тенденцією є зменшення показників ускладненого перебігу ГСО на користь переваги в якості чинників хронічних форм середнього отиту, однак значимість ГСО зберігається в структурі етіологічних чинників внутрішньочерепних ускладнень [9,10,11].

Слід звернути увагу на визнаний мультифакторний характер етіології і патогенезу (зокрема вродженого імунного захисту середнього вуха) ГСО [12]. Теоретично це призводить до можливої безлічі варіантів перебігу ГСО в залежності від індивідуальної комбінації факторів. Якщо враховувати показану рядом досліджень [13,14] можливість негативної ролі факторів імунного захисту в залежності від виду, часу та сили імунної відповіді на отопатоген, то проблема діагностики і лікування середнього отиту перетворюється на завдання з багатьма невідомими.

Не варто залишати поза увагою факт формування у дорослих пацієнтів з віком певної супутньої (коморбідної) патології, за наявності якої слід враховувати взаємообтяжливий вплив патологічних процесів для планування ефективної тактики лікування [1]. За даними досліджень [15,16] другою за частотою коморбідною патологією у дорослих пацієнтів із ГСО є цукровий діабет. При тому, що показники захворюваності на цукровий діабет мають стійку тенденцію до зростання, значимість можливого впливу діабету на перебіг ГСО залишається значною.

Сучасною тенденцією клінічного перебігу ГСО визнана поява «стертих» «атипових» і безсимптомних форм, навіть на тлі розвитку ускладнень [17,18]. Ускладнений перебіг ГСО характеризується формуванням мастоїдиту із нетиповим «латентним» перебігом, який за описами клінічних випадків, більш ніж у 50% пацієнтів формується на тлі цукрового діабету 2 типу [15] при тому, що активізація резорбції кістки притаманна хворим з означеною коморбідною патологією [19].

Усі зазначені фактори сприяють тому, що, за відсутності «золотого стандарту» при встановлених клінічних критеріях діагностики ГСО у дорослих виникають сприятливі передумови формування ускладненого перебігу, що поглиблює тягар хвороби і суттєво впливає на якість життя [7,16].

Отже, обмежена (або недостатня) кількість досліджень по проблемі ГСО у дорослих, мультифакторний характер його етіології і патогенезу, сучасна тенденція до атипового перебігу захворювання, невизначений патогенез впливу цукрового діабету як коморбідної патології, клінічні засади діагностики за відсутності «золотого стандарту» при схильності до «очікувальної тактики» лікування гострого мастоїдиту зумовлюють (або визначають) актуальність дослідження особливостей клінічного перебігу, діагностики і лікування (або тільки особливостей клінічного перебігу і діагностики) ГСО у дорослих на тлі цукрового діабету 2 типу (або порушень метаболізму глюкози).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в межах планової науково-дослідної роботи кафедри отоларингології і дитячої

отоларингології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Функціональні зміни в системі верхніх дихальних шляхів і вуха на тлі запальних захворювань різного генезу» (реєстраційний №0122U000023) та науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця «Розробка та удосконалення нових технологій у діагностиці та лікуванні гострих та хронічних захворювань органів голови та шиї» (реєстраційний №0120U100813).

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: підвищення ефективності ранньої діагностики формування ускладненого перебігу гострого середнього отиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та на тлі транзиторних порушень метаболізму глюкози.

ОБ'ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ: гострий середній отит у дорослих пацієнтів на тлі порушень метаболізму глюкози.

ПРЕДМЕТ ДОСЛІДЖЕННЯ: особливості клінічного перебігу ГСО, метаболізму кісткової тканини, цитокінового профілю крові і їх кореляції, стан структур соскоподібного відростка, діагностична значимість клінічних і лабораторних предикторів розвитку ускладненого перебігу ГСО і можливість їх використання в діагностично-прогностичній моделі формування нетипового перебігу мастоїдиту у пацієнтів на тлі порушень метаболізму глюкози.

ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ.

1. Дослідити питому вагу ГСО у дорослих на тлі порушення метаболізму глюкози та визначити існування у них особливостей перебігу запалення середнього вуха.
2. Визначити наявність і охарактеризувати патогенетичний вплив гіперглікемії на особливості клінічного перебігу ГСО у пацієнтів із внутрішньочерепними ускладненнями .
3. Визначити наявність характерних клініко-лабораторних змін у пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози в межах певного «клінічного портрету», який сприяє відмінному перебігу ГСО.

4. Дослідити стан метаболізму кісткової тканини і особливості цитокінового профілю сироватки крові у пацієнтів із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози.
5. Визначити корелятивні взаємозв'язки показників метаболізму кісткової тканини і досліджуваних цитокінів у пацієнтів із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози і статистично перевірити вірність сформованої «нульової» гіпотези.
6. Розробити клінічно орієнтовану діагностично-прогностичну бальну шкалу вірогідності ускладненого перебігу ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози і перевірити її ефективність.

НАУКОВА НОВИЗНА.

В науковому дослідженні на основі комплексного аналізу клінічних, лабораторних і інструментальних показників отримані нові дані про особливості перебігу ГСО у дорослих на тлі порушень метаболізму глюкози. Вперше з позицій патогенезу ГСО досліджений і охарактеризований «клінічний портрет» хворого на цукровий діабет 2 типу як основа формування ускладненого перебігу ГСО, зокрема визначено значення глікозильованого гемоглобіну, рівня паратгормону, прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП- α і дисліпідемії. Встановлено, що сучасна коморбідність цукрового діабету становить 6% у хворих, які надходять на стаціонарне лікування з приводу ГСО. Отримано нові дані про те, що в якості коморбідної патології переважного значення має діабет саме 2 типу і про те, що транзиторні порушення метаболізму глюкози супроводжуються і викликають подібні до цукрового діабету 2 типу зміни метаболізму кісткової тканини і цитокінового профілю. Розширені відомості і на основі встановлених корелятивних взаємозв'язків показників отримані нові дані про патогенез ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози, а саме показано, що перебіг ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози супроводжується залученням кісткової тканини з активізацією процесів резорбції.

Встановлено також, що перебіг ГСО на тлі гіперглікемії має схильність до формування мастоїдиту із мінімальними, відмінними від «класичних» клінічними проявами, що в значимій кількості випадків за відсутності вчасної діагностики призводить до розвитку внутрішньочерепних ускладнень.

Вперше визначена діагностична і прогностична цінність досліджуваних клінічних симптомів, лабораторних показників і інструментальних методик обстеження у пацієнтів із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози і на основі отриманих даних розроблена діагностична бальна шкала вірогідності ускладненого перебігу ГСО.

На основі статистичного аналізу вперше показана можливість використання рівня паратгормону, глюкози і глікозильованого гемоглобіну, ФНП- α та ліпопротеїдів низької щільності в якості маркерів вірогідності ускладненого перебігу ГСО при порушеннях метаболізму глюкози і визначені їх порогові значення.

Інформативність та ефективність запропонованої шкали перевірена в прогностичній моделі вірогідності несприятливого перебігу ГСО при порушеннях метаболізму глюкози.

ПРАКТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ.

1. Із загального потоку дорослих хворих із ГСО слід виділяти пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози для до обстеження і динамічного нагляду з метою адекватного лікування та ранньої діагностики вірогідності розвитку ускладнень.
2. В якості вагомого коморбідного чинника несприятливого перебігу ГСО слід розглядати цукровий діабет саме 2 типу, а також виявлені прояви порушень метаболізму глюкози, що розглядаються як переддіабет і обтяжений по діабету сімейний анамнез.
3. При застосуванні бальної діагностично-прогностичної шкали вірогідності ускладненого перебігу ГСО кількість балів більше 58 на тлі будь-яких порушень метаболізму глюкози потребує проведення візуалізації (КТ скроневих кісток для встановлення наявності змін в соскоподібному

відростку) і визначення рівнів маркерних лабораторних показників (рівень HbA_{1c}, паратгормону, ЛПНЩ та ФНП-α).

4. Відсутність явних ознак кісткової резорбції (деструкції) на КТ не виключає формування мастоїдиту. Оскільки на тлі порушень метаболізму глюкози мастоїдит визначається переважно в ексудативній стадії, клініко-патогенетичного значення у них набуває заповнення клітин соскоподібного відростка патологічним вмістом (часто - із білково-зваженою рідиною), тому, у поєднанні із клініко-лабораторними даними, слід враховувати зміни при проведенні як комп'ютерної томографії соскоподібного відростка, так і магнітно-резонансної томографії головного мозку.
5. Пацієнтам із високою вірогідністю «латентного» мастоїдиту (кількість балів 58, рівень HbA_{1c} >6,6%, паратгормону >28,8 пкг/мл, ФНП-α більше 8 пкг/мл, наявність означених змін на КТ) показано проведення раннього довготривалого (більше 3 місяців) шунтування із динамічним наглядом і контролем слухової функції. За відсутності поновлення слухової функції, появою або збереженням ознак запалення та інтоксикації за лабораторними показниками показано хірургічне лікування з метою профілактики внутрішньочерепних ускладнень.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Ідея роботи була сформульована сумісно з науковим керівником професором Т.В.Почуєвою. В інструментальному обстеженні та лікуванні кожного пацієнта з проспективних груп дисертантка брала безпосередню участь. Аспірантом були сформульовані мета та завдання дослідження, проведений патентно-інформаційний пошук, розроблено план проведення дослідження, дисертантка особисто здійснила забір крові для лабораторних досліджень. Здобувачем була створена база даних, проведена статистична обробка отриманих даних, інтерпретація результатів дослідження. Всі розділи дисертації оформлені автором самостійно. Аспірантом сформульовані висновки та запропоновані

практичні рекомендації. Автор самостійно підготувала матеріали для наукових публікацій, забезпечила наукові розробки у практичну діяльність. Здобувач не використовувала ідеї та/або розробки співавторів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були представлені та обговорені на Науково-практичній конференції з міжнародною участю “Відкриваємо нове сторіччя : здобутки та перспективи” 2021, м.Харків, IV Всеукраїнській науковій конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю, 2017, м.Харків, Щорічній традиційній весняній конференції Українського наукового товариства отоларингологів, 2016, м.Одеса, XII з’їзді отоларингологів 18-20 травня 2015р. м. Львів. .

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових праць: 5 статей у наукових фахових виданнях України, 1 з яких одноосібна; 1 стаття у наукових виданнях держави Європейського Союзу (Естонія), 4 тези в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій, конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 222 сторінках друкованого тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Робота ілюстрована 52 рисунками та 25 таблицями. Список літератури містить 259 джерел (30 кирилицею та 229 латиницею).

РОЗДІЛ І. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ГСО У ДОРΟΣЛИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні відомості про етіологію, патогенез та особливості перебігу ГСО.

На теперішній час незаперечно визнано, що гострий середній отит є мультифакторним захворюванням [16], виникненню якого сприяють інфекційні, алергічні та деякі зовнішні фактори [20,21,22].

Загалом причини та фактори ризику виникнення ГСО включають: дисфункцію слухової труби (ДСТ), алергію, вірусну і бактеріальну інвазію, зниження ціліарної функції слизової оболонки, вплив диму, шлунково-стравохідний рефлюкс, аутоімунні, ендокринні (цукровий діабет) і інші соматичні захворювання [23,24,25,26,27,28].

Відомо, що дисфункцію слухової труби оцінюють у відповідності до наявності її захворювань та станів, які спричиняють компресію або обструкцію вихідного отвору [29,30]. Порушення її прохідності залишається найважливішим фактором в патогенезі ГСО в будь-якому віці [5,29,30,31,32], оскільки негативний тиск в середньому вусі із наслідковим фактором відсутності аерації і накопичення рідини створює середовище, сприятливе до розвитку запалення. У дорослих в цьому плані звертали увагу на інфекційні захворювання ВДШ, алергічну риносинусопатію, гнійні синуси, новоутворення порожнини носу, носоглотки, парафарингеального простору [33,34,35,36,37].

Останніми дослідженнями Limb S.J. et al. (2022) виділяють імунну ДСТ, вважаючи, що єдність слизової оболонки органів дихання як імунологічного захисного бар'єру здатно призводити до наслідкових негативних змін інших відділів в разі наявності аномалії означеного бар'єру сусідніх ланок [5]. Так ціліарна дискінезія респіраторного епітелію порушує як функцію імунологічного захисту середнього вуха, так і сприяє формуванню і прогресуванню ДСТ [38,39]. В 2020 році [40] проведено масштабне дослідження мешканців мегаполісу, із середнім віком опитуваних $31,3 \pm 11,75$ років і питомою вагою старших за 40 років для визначення ДСТ. Встановлена більша схильність до ДСТ у жінок порівняно із

чоловіками, у респондентів з позитивною сімейним анамнезом втрати слуху (47,9%), ніж з негативним, при «наявність вушних симптомів при застуді чи синуситі».

Особливостям мікробіоти приділялась пильна увага на протязі всього часу дослідження проблеми [41,42,43]. Експериментальними дослідженнями [44] встановлено, що характер перебігу запального процесу в середньому вусі і зміни основних клінічних симптомів пов'язані з біологічними властивостями етіологічно значимих мікроорганізмів. Зокрема доведено, що ексудативний етап перебігу СО зумовлений в 71% випадків *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* сприяє катаральним змінам, персистенція *Staphylococcus aureus* у 33,8% хворих супроводжує формування холестеатоми, *Ps. Aeruginosa* викликає токсичне пригнічення нейрорецепторного апарату звитки у 24,6% пацієнтів, а персистенція ентеробактерій і нейссерій супроводжується виразними явищами мукозиту в 62% випадків. Виявлена також зміна отопатогенів в залежності від тривалості середнього отиту. Традиційні для ГСО збудники ідентифіковані на першому тижні захворювання, на другому тижні збільшувалась доля гемофільної палички до 53%, яка за рахунок притаманної їй ендотоксину ціліотоксичної дії посилювала дезорганізацію структур миготливого епітелію, призводила до стійких морфо функціональних змін і вторинного бактеріального суперінфікування. В цей час для клініки була характерною млява субклінічна симптоматика. А вже з 3-4 тижня формується виразний бактеріальний поліморфізм з перевагою золотистого стафілококу, ентеробактерій і гемофільної палички. При більш тривалому перебігу мали місце переважно бактерії, добре пристосовані до тривалого існування в умовах хронічного запального процесу: *Staphylococcus aureus* (28%). *Ps.aeruginosa* (23%), ентеробактерії (12%). Значні кістково-деструктивні зміни мали місце у 24% хворих при персистенції *Staphylococcus aureus* і *Ps.aeruginosa* (12%).

На теперішній час одностайно вважають, що типовою мікрофлорою в етіології ГСО є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. В той же час, певний відсоток випадків (від 12 до 25%) завжди

залишався негативним [45]. За даними досліджень Гінькут В.Н. (2007) у 61,1% випадків ГСО мікрофлору виділити не вдається, а у 39,9% хворих неможливо ідентифікувати мікрофлору, яка вважалась патогномонічною для етіології ГСО [46].

За іншими даними встановлено, що *Staphylococcus aureus* може бути значним патогеном у дорослих, а *Streptococcus* групи А - важливий збудник у пацієнтів із важким перебігом ГСО, який потребує госпіталізації [47].

Відмінну структуру отопатогенів наводить Laulajainen H. et al. (2016) на основі аналізу рідини середнього вуха: *Staphylococcus aureus* (21%), *Streptococcus pneumoniae* (16%), *Haemophilus influenzae* (5%), *Ps. Aeruginosa* (8%), *Klebsiella* (5%) [48]. У дорослих пацієнтів із важким ГСО майже 50% були негативними при культуральному дослідженні, стрептокок групи А мав місце у 15%, *Streptococcus pneumoniae* (10%), *Ps. Aeruginosa* (8%), *Staphylococcus aureus* (5%).

За статистичними даними кількість ускладнень ГСО мастоїдитом за останні десятиріччя після 2000 року зростає, що пояснюють розвитком антибіотикорезистентних штамів бактерій і збільшенням їх вірулентності, а також невчасним призначенням адекватної антибактеріальної терапії [5,48].

Так А.І.Крюков та співавтори (2007) вважають, що викликаний гемофільною паличкою та *Moraxella catarrhalis* ГСО рідко ускладнюється мастоїдитом, тоді як при пневмококовому ГСО ризик розвитку мастоїдиту значно вищий [49]. За звітами баз даних Pub. Med. з 1970 по 2014 про мікробіологію гострого, в тому числі ускладненого мастоїдитом ГСО переважаючими бактеріальними патогенами визнані пневмокок та гемофільна паличка. Гемофільна паличка верифікована переважно у хворих із хронічними запаленнями середнього вуха і рецидивуючими середніми отитами із невдачею лікування [50]. Найчастіше ускладнений мастоїдитом перебіг ГСО викликають мукозний пневмокок (29%), пневмокок (29%), *Str. Pyogenes* (19%) і *Haemophilus influenzae* (14%) [51,52]. На думку Bessen D.E. et al (2015) розвиток мастоїдиту найбільш часто спостерігається при ГСО, викликаному β -гемолітичним стрептококом [53].

Розвиток ГСО можуть спричинити різноманітні віруси, які викликають симптоми ГРВІ: респіраторно-синцитіальний вірус, риновірус, аденовірус, корона вірус, бокавірус, вірус грипу, парагрипу, ентеровірус і метапневмовірус людини [54,55]. З впровадженням в практику нових методів дослідження встановлено, що певну роль в патології середнього вуха відіграють віруси, на частку яких припадає 4-6% [56].

М.І.Безега (2018) при визначенні отопатогенів в разі ГСО, ускладненого мастоїдитом у дорослих позитивний результат отримав лише у 7,5% - 8,19% пацієнтів [18]. Проведене автором ретельне морфологічне дослідження слизової оболонки структур СВ та антруму під час операції у хворих із мастоїдитом на тлі ГСО довело, що сукупність морфологічних змін дозволяє припустити гіпотезу про вірусну етіологію запалення. Сукупність певних морфологічних рис була визнана специфічними ознаками запалення вірусної етіології. В сукупності із аналізами гемограм – наявність лімфоцитозу у 72,8% хворих і позитивною ПЛР-реакцією на герпесвірус I та II типу, цитомегаловірус та вірус Епштейн- Барр у 67% пацієнтів підтвердили значення вірусної інфекції в формуванні мастоїдиту у дорослих хворих із ГСО.

Великого значення у схильності до розвитку нетипового перебігу ГСО приділяють вродженим та адаптивним імунним механізмам. Вроджена імунна відповідь реалізується єдиною біологічною системою середнього вуха, яка здійснює функціональний та імунний захист. Слід наголосити, що практично всі морфологічні структури середнього вуха залучені до різних реакцій і механізмів виявлення і знешкодження отопатогенів. Серед них виявляють отопатогени епітеліальні клітини з Toll-подібними рецепторами [57,], нейтрофіли, макрофаги, дендритні клітини, природні клітини-кілери [58,59] , бета – дефензини –захисні молекули епітеліальних клітин з широкою антимікробною дією [60,61], молекула SPLUNC1 - основа функціонування мукоціліарного апарату і механізм перешкоджання утворення біоплівки [62,63,64], лізоцим – фактор руйнування пептидогліканів бактеріальних клітинних стінок [58,65,66], цитоплазматичні рецептори розпізнавання патернів, які розпізнають не ідентифіковані Toll-

рецепторами отопатогени [58]. Особливо слід наголосити, що Toll-подібні і плазматичні рецептори розпізнавання патернів здатні розпізнавати не тільки отопатогени мікробного походження, але і інші (в тому числі метаболічні) сполуки і вуглеводи з наступною типовою активізацією внутрішньоклітинних сигнальних шляхів активації імунної відповіді [67].

Отже, тригерами запалення в середньому вусі можуть бути різні сполуки і речовини, окрім бактеріальних та вірусних. Підтвердженням наведеного припущення є експериментальні дані про розвиток запальної реакції в середньому вусі в групі фіктивного контролю на введення в барабанну порожнину шляхом пункції фізіологічного розчину. При цьому запальна реакція була менш виразною, але аналогічною наслідкам інокуляції в середнє вухо гемофільної палички [68].

Нейтрофіли в середньому вусі для очищення від отопатогенів здатні утворювати так звані позаклітинні пастки [69]. Дендритні клітини барабанної перетинки за рахунок потенціалу до міграції і активної сенсibiзiлaції Т-клітин приймають активну участь в імунному захисті середнього вуха [70]. Фібробласти - «вартові клітини» сполучної тканини значною мірою визначають архітектурні зміни слизової оболонки (гіперплазію, розвиток грануляцій, тощо) [71]. Участь тучних клітин зумовлює вивільнення гістаміну, характерного для I фази запалення, що підтверджено в клініці і в експерименті [71,72].

Однак кожному з означених факторів розгалуженої багаторівневої системи вродженого імунного захисту середнього вуха притаманна можливість негативного впливу, що залежить від сили, часу та тривалості дії фактору. Дефензини, попри антимікробну дію, здатні стимулювати продукцію прозапальних цитокінів і хемоатрактантів [60]. Підвищена активація Toll-подібних рецепторів може супроводжуватись надмірною активацією запального каскаду [73]. Цитоплазматичні рецептори розпізнавання через активацію ядерного фактору NF- κ B і зростання прозапальних цитокінів в деяких випадках, при значному дисбалансі останніх, сприяють розвитку асептичного остеомієліту [74,75]. Позаклітинні пастки нейтрофілів спроможні створювати в середньому

вусі стабільні бактеріальні спільноти, підвищувати в'язкість випоту і знижувати проникність антибіотиків у випіт [69]. Фібробласти за умов підвищення ангіогенезу збільшують проникність судин і випоту в середньому вусі [71]. Тучні клітини при надмірній кількості здатні суттєво впливати і брати участь в резорбції кістки [76,77].

З патогенетичної точки зору, при ГСО до запального процесу долучаються секреторні елементи (келихоподібні клітини) слизової оболонки, метаплазія епітелію в нові келихоподібні клітини відбувається не тільки в барабанній порожнині, а і у системі комірок СВ [78]. На молекулярному рівні під час запалення в середньому вусі існує потенціал для змін в експресії багатьох генів, оскільки слизова оболонка середнього вуха піддається значним змінам [68]. Отже молекулярна реакція, яка виникає в слизовій оболонці в цей час є складною і надає багато можливостей для відмінностей у фенотипах і індивідуальних варіантах середнього отиту серед осіб із молекулярними особливостями, наприклад, із поліморфізмом у кількох компонентах імунної системи (Toll-подібному рецепторі+пектині+системі прозапальних цитокінів) [79]. При подальшому перебігу запалення на тлі лімфо- і гемостазу до трансудату додаються продукти діяльності келихоподібних клітин і тканинного розпаду, що супроводжується асептичним або гнійним запаленням [68]. При асептичному запаленні доведена роль *Str. pneumoniae*, тоді як при хронічних отитах і отитах з невдачею лікування показана роль поліморфізму інших відмінних генів, які погіршують загоєння після попередніх епізодів середнього отиту. Мутації деяких генів можуть призводити до хронічного середнього отиту через зміни в розвитку слизової оболонки середнього вуха [80].

З цих позицій був проведений комплексний експеримент оцінки одночасної експресії генів в слизовій оболонці середнього вуха при ГСО і участі уже відомих генів в сигнальних мережах запалення при порівнянні зразків в 2 групах тварин: щеплених гемофільною паличкою і при введенні в порожнину стерильного фізіологічного розчину [68]. За типовістю змін були виділені відмінні фази запалення : ранньої індукції, бактеріоцидна фаза і фаза дозволу. В першій фазі

відбувалась активізація вродженого імунітету та сигнальних мереж інтерлейкіну : отопатоген активізував Toll-рецептор з наслідком індукції NF- κ B і поєднаною експресією залежного від нього гену імунної відповіді CREB, сприяючого апоптозу і імунній відповіді [81]. Ця фаза характеризується підвищенням майже в 500 разів прозапального інтерлейкіна 6. В другу (бактеріоцидну) фазу відбувається зміна провідних пулів інтерлейкінів за рахунок зниження вмісту ІЛ-6 і зростання ІЛ-1 та ФНП- α в 60 та 130 разів відповідно [68]. Наприкінці 1 доби максимально зростає індукція нейтрофільних маркерів, що збігається з максимальною кількістю нейтрофілів за гістологією. Бактеріоцидне середовище фази формується хемокінами, які приваблюють макрофаги (їх маркери і гени фагоцитозу максимально зростають між 2 та 3 добою. Через 5 – 7 днів настає фаза дозволу, коли означені вище гени змінюються на пов'язані із ремоделюванням тканин. В цей час слизова оболонка повертається до початкового вигляду, а клітини запалення виходять із середнього вуха, незважаючи на наявність запалення та морфологічні зміни [68,82,83].

Збільшення апоптозу лімфоцитів при відмінному перебігу ГСО був доведений дослідженнями О.І.Хоружого (2015) [84].

За даними М.В.Гордієнко (2019), було отримано також відповідні клінічні дані про етапність реакцій клітинного імунітету при ГСО [44]. Нею встановлено закономірність адекватної реакції місцевого імунітету на чужорідний агент на першому тижні запалення, прояви важкого запального процесу за реакціями клітинного імунітету на другому тижні і ознаки початкового етапу хронізації запалення із принциповими патоморфологічними змінами слизової оболонки середнього вуха на третьому тижні у вигляді вогнищевих скупчень фібробластів і появи молоді грануляційної тканини з кровоносними судинами по типу капілярів. Грануляційне запалення зберігалось протягом четвертого тижня, завершуючись формуванням зрілої сполучної тканини в умовах тривалого хронічного запалення через 6 місяців.

Як свідчать наведені дані, запалення при ГСО опосередковано і формується на тлі змін продукції цитокінів – глікопротеїнів, які виробляються клітинами

запалення і епітеліальними клітинами та моделюють імунну відповідь [82,83]. Цитокіни активно впливають на міжклітинний зв'язок, але можуть здійснювати і паракринний вплив, а також відповідають за багато запальних змін, викликаних отопатогенами під час СО [85]. Розуміння ефектів цитокінових реакцій, роль яких дотепер активно вивчається, необхідно для об'єктивізації параметрів запалення, адекватного подальшого прогнозу і розробки тактики лікування, оскільки різні цитокіни мають значення на різних стадіях запалення [58,83,86]. Найбільш дослідженими із цитокінів є ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α .

ФНП- α виробляється переважно стимульованими макрофагами, він виконує багато функцій, притаманних ІЛ-1. Так ФНП- α активує поліморфноядерні нейтрофіли, стимулює проліферацію фібробластів, пригнічує проліферацію ендотелію судин і В-лімфоцитів, а також стимулює резорбцію хряща та кістки [87,88]. ФНП- α здатен викликати розвиток СО із випотом незалежно від інфекційного стану [89]. ФНП- α стимулює метаболізм арахідонової кислоти, активує виробництво простагландинів і лейкотрієнів, важливих в патогенезі СО, а також молекул міжклітинної адгезії [90,91]. Доведено, що вища експресія ФНП- α в середньому вусі у людини корелює з вищим ризиком наступних епізодів СО, більш тривалим його перебігом та хронізацією [90,92,93].

Дослідженнями визначено також, що цитокіни ранньої відповіді ІЛ-1 та ФНП- α були присутніми в більшому відсотку випотів у дітей, ніж у дорослих, що свідчить про меншої сили ранній імунний відгук у дорослих при СО [94,95,96]. За даними П.В.Начарова (2015) ФНП- α корелює із пролонгацією запального процесу в середньому вусі [97].

ІЛ-6 – глікопротеїн, який виробляють нейтрофіли, макрофаги, тучні клітини, епітеліальні клітини, фібробласти і основною функцією якого є регуляція реакції гострої фази запалення [98,99]. В реакції гострої фази ІЛ-6 індукує секрецію С-реактивного білка - маркера бактеріальної інфекції [100]. Kerschner J.E. et al (2004) встановили значну кореляцію між концентрацією ІЛ-6 та ступенем втрати слуху [101]. Рівень ІЛ-6 в сироватці крові пацієнтів із ГСО на тлі *Str. Pneumonia* був значно вищим, ніж у пацієнтів, інфікованих іншими бактеріями

або без бактерій [102]. Діагностично значимо, що інокуляція грам негативними бактеріями викликає більш швидку відповідь ІЛ-6, ніж грам позитивними патогенами. Деякі дослідники виявили, що чим коротший період перебігу ГСО, тим вища концентрація ІЛ-6 у випоті [94,103].

ІЛ-4 є глікозильованим поліпептидом, який продукується Т-хелперами, тучними клітинами та базофілами і який, на відміну від попередніх, відноситься до протизапальних цитокінів. Він підтримує вироблення антитіл в гуморальній імунній відповіді, контролює молекулярні процеси дезактивації запальних макрофагів, пригнічення запалення, зниження продукції прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8). Вважають також, що означені інтерлейкіни приймають участь в регуляції метаболізму муцина в слизовій оболонці середнього вуха [95,97].

Однак цитокіни, як і фактори вродженого імунного захисту, здатні нести протилежні основним функції, що залежить від індивідуальної комбінації певних патофізіологічних та часових умов. Так рівень ФНП- α попри свої прозапальні властивості, має вирішальне значення для обміну клітин при здорових станах та хворобі і успішне ремоделювання слизової оболонки середнього вуха на заключних етапах ГСО відбувається за певного рівня цитокіну [44]. В той же час протизапальний ІЛ-4 може індукувати перехід від гострого запалення до хронічного тому, що внаслідок регулювання ним експресії рецептора манози на активованих макрофагах, активується і злиття макрофагів з утворенням гігантських багатоядерних клітинклітин – клітинного фону початку хронічного запалення [94].

Особливістю дослідження цитокінів при середньому отиті є переважне визначення їх вмісту у випоті середнього вуха, що обмежує діагностичне використання показника в разі відмови пацієнта від інвазивних місцевих маніпуляцій (тимпанопункції при неперфоративному перебігу). Cureoglu S. et al (2005) високі рівні ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8 в сироватці крові були встановлені у всіх пацієнтів з середнім отитом порівняно до здорових осіб. Ними також було доведено, що пряма експресія генів цитокінів відбувається і в кохлеарній тканині

внаслідок середнього отиту [104]. Клінічним підтвердженням наведеного факту є результати дослідження Хоружого О.І. (2015) про розвиток сенсоневральної приглухуватості при ГСО [84].

За дослідженнями Kuczkowski J. et al. (2011) існує зв'язок між рівнями певних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1,6,10) та ступенем руйнування кістки [76]. Було встановлено сильну кореляцію між вмістом ІЛ-10 та руйнуванням кістки і значне підвищення (в 5,6 і 2,6 раз) рівня ІЛ-10 в грануляційній тканині порівняно до нормальної шкіри і холестеатоми відповідно. Рівень ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-1 збільшувались пропорційно до ступеня руйнування та інвазії кістки, що відповідає літературним даним про роль означених цитокінів в остеокластичній активності [105,106].

При ГСО у дорослих в переважній більшості (80%) у пацієнтів розвиваються екстракраніальні ускладнення, з меншою питомою вагою (11%) – внутрішньочерепні ускладнення і в 9% випадків формуються множинні поєднані ускладнення [107]. Найчастішими екстракраніальними ускладненнями визнані: мастоїдит (23,2%), субперіостальний абсцес (25,8%), лабіринтит (13%), серед внутрішньочерепних ускладнень частіше діагностувався менінгіт (29,6%). Слід зазначити, менінгіт частіше зустрічався внаслідок саме гострого середнього отиту.

За даними Dongol K. et al (2020) ускладнення стосовно соскоподібного відростка варіювались від стадії мастоїдиту до формування субперіостального абсцесу і субперіостальної нориці при тому, що у пацієнтів із ХСО та холестеатоною найчастіше розвивався коалесцентний мастоїдит із субперіостальним абсцесом та норицею, а у хворих із ГСО частіше діагностувалась саме ексудативна клінічна стадія мастоїдиту [107].

Слід зазначити, що на думку деяких авторів діагноз гострого мастоїдиту є спірним . Luntz M. et al (2001) так описують гострий мастоїдит: ГСО при отоскопії з локальними запальними ознаками СВ (біль, еритема, опущення задньо-верхньої стінки зовнішнього слухового проходу та випинання вушної раковини) або запальними змінами СВ з радіологічним або хірургічним

втручанням [108]. Інші автори вказують, що для діагностики потрібні всі отоскопічні дані ГСО, запальних змін в СВ та рентгенологічні результати гострого мастоїдиту [109,110]. Клінічно важливою відмінністю гострого мастоїдиту, порівняно до інфекцій середнього вуха, є розвиток періоститу або оститу [108]. Початковий мастоїдит передбачає періостит без будь-якого руйнування кісткових перегородок, тоді як коалесцентний мастоїдит включає кісткову ерозію вторинну по відношенню до остеїту, що залучає всі кісткові структури СВ з утворенням субперіостальних абсцесів [110,111].

Донгол та співавтори (2020) виявили «хвилю» ГСО в геріатричній популяції, що, на думку авторів, спростовує відношення до ГСО як до суто дитячої проблеми [107]. Penido Nde O et al. (2016) вважають, що слід бути уважними до пацієнтів старшого віку, оскільки такий бімодальний розподіл захворюваності спотворює середній вік пацієнтів із внутрішньочерепними ускладненнями від ГСО, що здатно ввести в оману [112]. Деякі дослідники зосереджують увагу на тому, що прогноз і лікування зокрема гострих запалень подекуди непередбачуване та різнопланове особливо зараз, коли поліморбідність як явище набуває глобального значення із зростанням поширеності поєднання кількох захворювань від 39% у хворих молодого віку до 93-98% у осіб середньої та старшої вікової групи [113,114,115,116]. Лікарі будь-якої спеціальності частіше зустрічаються із комбінацією 2-3 нозологій, але в 2,7% випадків фоновими можуть виявитись 6-8 хвороб [117,118]. Враховуючи, що транссистемна поліморбідність передбачає залучення в патологічний процес різних фізіологічних систем, несприйняття фонових факторів призводить до зниження ефективності діагностики стану в цілому, успішності лікувальних заходів і прихильності пацієнта до лікування, що негативно впливає на якість життя [115].

«Клінічними рекомендаціями.....» (2021) закріплений означений підхід: "...за наявності у пацієнта супутньої патології враховують взаємо обтяжливий вплив патологічних процесів і відповідно планують тактику ведення пацієнта. Остаточне рішення стосовно вибору плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта..." [1]. Про наявність існування і

значимість в формуванні перебігу ГСО відмінних від «класичних» етіологічних чинників свідчать дослідження атипového перебігу ГСО, ускладненого мастоїдитом [112], виразність метаболічних порушень у дорослих із ГСО [119], несприятливий перебіг ГСО і особливості внутрішньочерепних ускладнень на тлі порушень вуглеводного обміну і зростання негнійних внутрішньочерепних ускладнень на тлі і внаслідок ГСО у дорослих [17].

1.2. Дискутабельні питання сучасної діагностики атипových і ускладнених варантів ГСО у дорослих

Деякі автори висловлювались стосовно актуальності нетипового перебігу мастоїдиту на тлі ГСО і пропонували виділяти окремі форми мастоїдиту в групу «атипových» [120]. Зокрема – «суху» форму атипového мастоїдиту, перебіг якої відбувається без перфорації барабанної перетинки та приховану або «латентну» форму, із млявим перебігом, можливою перфорацією барабанної перетинки, але без клінічних ознак самого мастоїдиту.

Т.В.Почуєва (2006) встановила невідповідність інтенсивності патологічного процесу у вусі і в спинномозковій рідині, наявності виражених ознак запалення мозкових оболонок і головного мозку за відсутності явного гнійного запалення в ЛОР-органах (зокрема у вусі) [17].

За іншими даними [121], ознаками сучасного ексудативного середнього отиту є латентний характер захворювання, непередбачуваність кінцевих результатів і наслідків. Вони також вказують, що однією із невирішених проблем залишається діагностика ранніх та незворотніх змін в структурах СВ на тлі ексудату в барабанній порожнині.

Окрім урахування скарг пацієнта, анамнезу захворювання і даних скопичного обстеження (отоскопія, отомікро- або ендоскопія), аудіометрії при встановленні ускладненого перебігу ГСО у дорослих, дослідники практично одноставно вважають, що у підозрілих на гострий мастоїдит випадках КТ скроневої кістки стає засобом вибору для обґрунтування діагнозу [122,123]. Попередні дослідження Migirov L. (2003) продемонстрували точність КТ-

зображень для діагностики мастоїдиту на фоні кісткової ерозії із 97% чутливістю і 95% специфічністю [109].

Розуміння результатів КТ є важливим для стратифікації ризику і розробки тактики лікування клініцистом, накопленій певний досвід в цьому напрямку [123,124]. Однак за даними Minks D.P. et al (2013), неможливо легко диференціювати помутніння соскоподібного сегменту скроневої кістки, оскільки причини можуть включати інфекційний ексудат, потовщення – набряк слизової оболонки, стерильну рідину, грануляційну тканину або холестеатому [122]. За даними Maroldi R. et al. (2001), при отиті середнього вуха із випотом, який відображає затримку очищення порожнин середнього вуха, КТ показує помутніння, а не кісткову ерозію, як при коалесцентному мастоїдиті [125].

Pastuszek A. et al. (2020) в дослідженні перевіряли, чи існує зв'язок між клінічними ознаками мастоїдиту (отореєю, лихоманкою, оталгією, отоскопічними змінами, болем соскоподібного відростка), між радіологічним і клінічним діагнозом мастоїдиту, між радіологічним, клінічним діагнозом мастоїдиту і віком суб'єкта, між радіологічним діагнозом мастоїдиту та проведенням лікуванням [126]. За результатами було визначено, що гострий мастоїдит може проявлятися у вигляді континууму від раннього нагноєння СВ і середнього вуха з періоститом та оститом до поширеної кісткової деструкції трабекул СВ, внутрішньої та зовнішньої ерозії кори з поширенням нагноєння за межі СВ та з відповідними потенційними ускладненнями [48,108,110,124].

За даними Migirov L. et al. (2003), у 40% розглянутих випадків мастоїдиту КТ скроневої кістки показала помутніння соскоподібного відростка без ознак руйнування кістки [109]. У цій підгрупі діагноз ґрунтувався на клінічних ознаках запалення соскоподібного відростка або лихоманки. Це свідчить про те, що кісткова ерозія не завжди присутня у пацієнтів, які лікуються від мастоїдита, і що неспецифічне помутніння соскоподібного відростка на КТ може бути єдиним рентгенологічним виявленням при початковому мастоїдиті під час безконтрастного КТ.

Постає питання: чи не є визначена невідповідність КТ-змін соскоподібного відростка відсутності класичних клінічних проявів мастоїдиту особливостями сучасного перебігу запалення в соскоподібному відростку? В публікаціях останніх років все частіше з'являються припущення, що особливістю сучасного плинно-гнійно-запальних захворювань в ЛОР-органах і соскоподібному відростку є нетиповість, стертість перебігу і відсутність повноти симптомокомплексу класичних клінічних ознак.

Наведений огляд літературних джерел висвітлює неабиякі сучасні досягнення в дослідженні етіології і патогенезу ГСО і свідчить про велику кількість анамнестичних, біохімічних, імунних і соматичних факторів впливу на перебіг захворювання, що є підґрунтям до формування безлічі варіантів (або ендотипів) нетипових випадків ГСО і його ускладнень. При цьому недостатньо аналізувались і досліджувались особливості перебігу ГСО у дорослих і вплив коморбідності на розвиток ускладнень. Загалом коморбідність визнана актуальною сучасною світовою медичною проблемою, яка визначає індивідуальний прогноз для кожного пацієнта і формує певні соціальні наслідки на популяційному рівні [118,128,129,130,131]. Слід наголосити, що при створенні і втіленні медичних протоколів і стандартів на основі доказової медицини відбувається детальне вивчення окремих нозологічних форм захворювань, не враховуючи проблему одночасного поєднання різних хвороб в організмі людини [118]. Внаслідок цього пацієнти із супутньою патологією виключаються із складу учасників контрольованих рандомізованих досліджень за винятком невеликого відсотка в окремих країнах (12% клінічних настанов в Австрії і 44% - в США), які враховують наявність і вплив коморбідності [116,132].

1.3. Цукровий діабет як коморбідна патологія.

З огляду на динаміку статистичних показників захворюваності на цукровий діабет, який вражає 8,3% дорослого населення світу і зростає із загрозливою швидкістю до передбачуваної кількості 592 млн осіб в 2035 році, цілком

природньо, що до проблеми лікування хворих на цукровий діабет будуть долучатись лікарі багатьох медичних спеціальностей [133].

Значення коморбідності із цукровим діабетом зумовлена визнаною схильністю пацієнтів із ЦД до інфікування, розвитку гнійно-некротичних запалень та загрозливих для життя ускладнень [134,135].

Наявність цукрового діабету погіршує прогноз при оперативних втручаннях на ЛОР-органах [136]. А.Л.Терехова та співавтори (2011) навіть дійшли висновку, що хворі із ЦД мають певний «клінічний портрет» із формуванням на тлі поліпатії відмінного гомеостатичного фону, який може бути підґрунтям розвитку патогенетичних ланок інших захворювань [137]. Визначено також, що переважною формою діабету є діабет 2 типу, на який припадає майже 90% випадків діабету [136].

Узагальнюючи дані літератури про формування запального стану у хворих на цукровий діабет, можна виділити 2 основних фактора : вплив метаболічних розладів і наслідків атеросклеротичного процесу. За даними Brownlee M. et al (2001) багато факторів свідчать про причинно-наслідковий зв'язок між метаболічним стресом і запаленням, коли відбувається активація імунної системи і численні фактори запускають запальні сигнальні каскади [138]. Так розлади, які лежать в основі метаболічного синдрому, можуть бути регуляторним механізмом патологічної активації імунних систем і ЦД2 типу вважається запальним розладом, викликаним порушенням метаболізму [139,140]. Такі фактори, як порушення секреції інсуліну, судинні ускладнення і резистентність до інсуліну сприяють розвитку запалення. Роль запалення простежується за інтеграцією метаболізму та вродженого імунітету через шляхи сприйняття поживних речовин, спільних із шляхами сприйняття отопатогенів. Компоненти харчування передають сигнали через колективні рецептори та шляхи подібно до патогенів або цитокінів [141].

Клітини імунної системи (макрофаги) і метаболізму (адіпоцити) виконують багато спільних функцій (секреція цитокінів і транс-диференціація в макрофаги). Поживні речовини можуть активувати макрофаги через загальні рецептори, такі,

як TOLL-подібні рецептори. Місцем запалення виступає жирова тканина [142,143]. Збільшення ожиріння пов'язане із посиленням регуляції генів, що продукують прозапальні молекули (ФНП- α) і супроводжується накопиченням імунних клітин [142,144,145]. Адипоцити, накопичуючи надмірне поживне навантаження, стають гіпертрофованими і індукують різні імунні механізми : активують ядерний фактор NF- κ B, певні кінази, збільшують стрес ендоплазматичного ретикулуму. Що призводить до зміни розгорнутості білкової відповіді, гіпоксичного стресу в жировій тканині і активації Toll-подібних рецепторів або надлишком вільних жирних кислот, або, навіть, посиленням опосередкованим хіломікроном транспорту із просвіту кишечника в кровообіг при багатій на ліпіди дієті [140,146]. Стресовані адипоцити виробляють цитокіни і хемокіни, які сприяють активації і накопиченню в жировій тканині імунних клітин [147]. Прозапальний осередок утворюється скупченням декількох макрофагів навколо адипоцитів, утворюючи короноподібні структури [148,149,150]. Такий перекош балансу призводить до збільшення секреції прозапальних молекул, які знову стимулюють адипоцити до прозапальної відповіді [151]. Ключовими індукторами вивільнення цитокінів є тканинно-резидентні макрофаги [152]. Перевантаження поживними речовинами призводить до збільшення макрофагами метаболічних тканин і сприяння прозапальному середовищу на тлі зростання рівнів ФНП- α та ІЛ-1.

Проте дані деяких дослідників є відмінними : зниження цитокінової відповіді (ІЛ-1 та ІЛ-6) на стимуляцію ліпополісахаридами при зменшенні рівня комплементу C4 і поліморфно-ядерній дисфункції вказували Geerlings S.E. et al (1999) та Stoeckle M. et al. (2008) [153,154]. Негативний вплив підвищеного глікозування на секрецію ІЛ-10, ФНП- α та ІФН- γ встановив Price C.L. et al (2010). Гіперглікемія призводить також до зниження мобілізації поліморфноядерних нейтрофілів, хемотаксису та фагоцитарної активності [134,156,157]. Глікація (глікозування), яка відбувається пропорційно до рівня HbA_{1c}, також здатна пошкоджувати біологічні функції антитіл [156]. Активовані адипоцити

стимулюють відповідь Т-хелперів, підвищують секрецію прозапального ІЛ-17, який, в свою чергу, стимулює вивільнення ІЛ-6 із адипоцитів [157,158].

Окрім прозапального впливу метаболічних розладів, діабет визнаний прозапальним станом за схильність до прискореного атеросклерозу [159]. Оскільки запалення є ключовим при атеросклерозі, воно відіграє ключову роль у діабеті та його ускладненнях. В якості маркерів запалення досліджені : підвищення рівня С-реактивного білка в плазмі, підвищення рівня активатора плазміногену, підвищення вивільнення супероксиду моноцитів і прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α), підвищення адгезії моноцитів до ендотелію, підвищення експресії і активності Toll-подібних рецепторів 2 та 4 [156,158,160,161].

Серед численних факторів ризику і посилення запального фону визнають дисліпідемію [162,163,164]. Після міграції моноцитів в субендотеліальний простір через дисфункціональні ендотеліальні клітини вони диференціюються в макрофаги, поглинають ліпіди з окислених ЛПНЩ і перетворюються на пінисті клітини – характерні ранні ознаки при атеросклерозі. Навантажені ліпідами клітини під час некрозу та апоптозу вивільняють металопротеїнази і катепсини, які сприяють розриву ендотелія і утворенню тромбу.

За даними деяких дослідників встановлено, що у пацієнтів із більш ніж 2 ознаками метаболічного синдрому рівень С-реактивного білка та ІЛ-6 сироватки крові був достовірно підвищеним порівняно до контрольних груп і осіб із менш ніж 2 ознаками метаболічного синдрому [166,167,168]. Рівень С-реактивного білка та ІЛ-6, за даними Pfützner A. (2006) корелює із виразністю та наявністю макросудинних ускладнень ЦД [169].

Слід звернути увагу на те, що за результатами деяких досліджень встановлено, що не тільки у пацієнтів із ЦД 2 типу, а і у осіб із підвищенням рівню глюкози натще визначається підвищений рівень СРБ [170]. Показана також і зворотня залежність підвищення маркерів запалення як предиктору розвитку ЦД 2 типу у здорових жінок середнього віку [171,172]. Доведено, що при діабеті відбувається збільшення вивільнення ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α із моноцитів, а при їх

стимуляції ліпополісахаридом зростає секреція ФНП- α [153,157]. Активність ядерного фактору NF- κ B достовірно підвищується у пацієнтів із ЦД і високим рівнем глікозильованого гемоглобіну [173].

Майже патогномонічним для цукрового діабету станом, за даними літератури, є ураження кістково-суглобової системи приблизно у 77,8% хворих [19,174,175]. Вони виникають через певний проміжок часу після дебюту ЦД, частіше при лабільному перебігу захворювання із встановленою кореляцією з наявністю ускладнень діабету: ангіопатій, нефропатій, інсуліновою недостатністю і порушенням білкового і мінерального обміну [176].

Характерними для ЦД особливостями ураження кістки є зниження її міцності за рахунок якості, а не мінеральної щільності і більш раннім ураженням кістки порівняно до м'яких тканин («від кістки до шкіри») [175,177].

Дослідженнями Кривенко В.І., Бородавко О.І. (2018) встановили, що у пацієнтів із остеопорозом за наявності коморбідного ЦД 2 типу відбувалось достовірне зниження рівню остеокальцину на 44%, паратгормону на 28% і дезоксиридиноліну на 24% [178]. Із них у 53% на тлі підвищення рівня HbA_{1c} на 11%, глюкози – на 25% стан метаболізму кісткової тканини характеризувався підвищеною резорбцією при уповільненні кісткоутворення. Доведено в дослідженнях, що при підвищенні рівня HbA_{1c} вище за 7,5% рівень остеокальцину знижується на 12%. Аналогічні дані отримали Shimon V.M. et al. (2015) про збільшення рівня кісткової резорбції у хворих на ЦД 2 типу із переломами вертлюгової ділянки порівняно із здоровими респондентами [179].

Про підвищення показників кісткової резорбції, в тому числі в експерименті, на тлі цукрового діабету як 1 так і 2 типів повідомляли і інші автори при дослідженні тканин пародонту [180,181].

Вивчались і продовжують вивчатись значення та вплив різних факторів на стан метаболізму кісткової тканини на тлі цукрового діабету 2 типу [176,183]. Отримані результати свідчать про вплив посилення вісцерального ожиріння на уповільнення процесів остеосинтезу по зниженню вмісту остеокальцину в крові. Деякі дослідники встановили, що зниження рівню естрогену у жінок в менопаузі є

одним із основних патофізіологічних компонентів ризику виникнення ЦД 2 типу із формуванням так званих «вадних кіл», що викликають підвищення резорбції кістки і взаємообтяжують одне одного і залучають до патологічного процесу нові органи і системи [183,184].

1.4. Вплив цукрового діабету на особливості перебігу гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів

Встановлено, що гнійно-запальні захворювання ЛОР-органів у хворих на цукровий діабет характеризуються більш тривалим млявим перебігом порівняно до пацієнтів без цукрового діабету із розвитком в 13% випадків гнійних ускладнень [185]. Вірогідним фактором можливості розвитку гнійної інфекції ЛОР-органів і ускладнень на тлі цукрового діабету є пригнічення показників специфічної і неспецифічної місцевої резистентності.

На теперішній час встановлено, що патологія ЛОР-органів зустрічається у 59% хворих на цукровий діабет, тому діагноз цукрового діабету вперше в достатньому відсотку випадків встановлює отоларинголог [186,187]. Однак на тлі достатньої кількості досліджень по проблемі уражень сітківки ока, судин кінцівок, нирок, серця і головного мозку запаленням ЛОР-органів на тлі цукрового діабету приділено значно менше уваги .

Дослідники встановили, що не тільки встановлений діагноз цукрового діабету повинен привернути увагу отоларинголога, тому що при порушенні толерантності до глюкози і транзиторній гіперглікемії клінічний перебіг захворювання часто набуває рис, притаманних захворюванню при цукровому діабеті. Порушення окремих патогенетичних ланок захворювань ЛОР-органів на тлі цукрового діабету полягало в достовірному зниженні мукоциліарного кліренсу із збільшенням часу в 2,5 рази і зростанні рН носового секрету до $7,96 \pm 0,75$ у порівнянні з нормою ($6,43 \pm 0,67$) , ці зміни були більшими у пацієнтів із ЦД 1 типу і тривалості захворювання більше 10 років [188,189].

За даними В.С.Зайцева та Т.Н.Монастирської (2015) переважну кількість хворих із захворюваннями ЛОР-органів склали пацієнти із цукровим діабетом 2 типу (83%) проти 17% хворих із цукровим діабетом 1 типу [190].

У більшості пацієнтів з ЦД відзначається атрофія слизової оболонки. Тому у хворих із захворюваннями глотки і гортані були атрофічні зміни слизової із симптомами голосової дисфункції у частки пацієнтів як наслідками прогресуючої діабетичної нейропатії.

Поглиблені дослідження провела О.В.Огнівенко (2007), яка встановила, що хворим на цукровий діабет саме 1 типу притаманне гостре запалення біляносових пазух, яке клінічно має ознаки хронічного (тривалий млявий перебіг, залучення до процесу інших біля носових пазух) [191]. Атипова рентгенологічна картина і частий розвиток ускладнень, відбувається на тлі зменшення активності основних антимікробних факторів імунітету, афінності вироблених антитіл, опонуючих властивостей сироватки, фагоцитарної та бактерицидної активності нейтрофілів за рахунок недостатнього при цукровому діабеті 1 типу глікілювання білків, що потребує імунокорекції [187].

Хворі із ЦД уразливі для швидкого прогресування інфекції та її наступного ускладнення, особливо при паратонзиллярних абсцесах, коли на тлі тривалого атипового перебігу із субфебрильною температурою виникає швидкий неочікуваний розвиток загрозливих гнійно-септичних ускладнень (парафарингіт, флегмона шиї) паралельно із декомпенсацією цукрового діабету [185,192].

Відносно структури захворюваності ЛОР-органів на тлі цукрового діабету визначаються розбіжності різних дослідників. В.С.Зайцев та Т.Н.Монастирська в 59,1% випадків встановили захворювання зовнішнього і середнього вуха із питомою вагою захворювань глотки і гортані та синуситу відповідно в 32,4% та 8,5% випадків [190]. За даними Бірюкової Є.В. (2012) більшість пацієнтів склали хворі із гострим синуситом, а Юшкіна М.А. (2011) при збереженні питомої ваги хворих на цукровий діабет 2 типу (91,2%) в 36,6% випадків діагностувала синусит (в 17,9% - гострий і в 18,7% - хронічний) [185,187].

Питома вага гострого середнього і зовнішнього отиту склала 20% (із них гострий середній отит-11,1%), хронічний середній отит мав місце у 12,9% хворих. Захворювання глотки разом сягали 31,7%, із них паратонзиллярний абсцес -11,1%, хронічний тонзиліт – 10,3%, набряково-інфільтративний ларингіт – 10,3%. Ураження м'яких тканин (фурункул носу) діагностований у 12% пацієнтів.

Низкою авторів був описаний цілий ряд випадків нетипового безсимптомного перебігу ускладненого мастоїдитом ГСО, характерною ознакою яких була наявність більш ніж у 50% хворих коморбідності із цукровим діабетом 2 типу [15,194,195].

У хворих із ускладненнями ГСО в 8,8% випадків ускладнення були множинними і в 66,7% випадків множинних ускладнень діагностовано коморбідна патологія – цукровий діабет 2 типу. Серед досліджуваної когорти хворих летальність мала місце у 1 пацієнта із множинними ускладненнями також на тлі цукрового діабету.

Досліджено, що в біоценозах хворих на цукровий діабет переважає транзиторна умовно-патогенна микрофлора і спектр мікроорганізмів – збудників гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів безпосередньо залежить від рівня гіперглікемії, а 30% діабетиків є носіями *S.aureus* в носовій порожнині в порівнянні із 11% серед загального населення [185].

В певних спостереженнях поширеність ураження ЛОР-органів корелювала з ступенем важкості перебігу ЦД : легкий перебіг (глікемія до 8,0 ммоль/л, добова глюкозурія 20 г/л) відбувався на тлі ураження лише 1 відділу ЛОР-органів, перебіг середньої важкості (глікемія до 14 ммоль/л, добова глюкозурія – до 40 г/л)- ураження поширювалось на 2 відділа і при важкому перебігу (глікемія вища за 14 ммоль/л і добова глюкозурія – більше 40 г/л) ураження охоплювало 3 відділа ЛОР-органів [190]. Загалом визнано, що інфекційні та гнійно-запальні захворювання мають більш загрозливий перебіг і часто непередбачуваний прогноз у хворих на цукровий діабет 2 типу, про що свідчить підвищення летальності на цьому фоні в межах від 23,5% до 53% [196,197].

Незважаючи на наведену інформацію, слід зазначити, що у отоларингологічних хворих питання особливостей перебігу захворювань нечисленні і загалом обмежуються описом клінічних випадків.

Схильність хворих із цукровим діабетом до захворювань зовнішнього вуха із дифузним ураженням стінок зовнішнього слухового проходу у вигляді гіперемії і інфільтрації шкіри з наявністю ділянок десквамації відбувається на тлі встановленої підвищеної секреції сіркових залоз та утворення сірчаних пробок із збільшенням вмісту глюкози в них [198,199]. Зовнішній отит у пацієнтів із цукровим діабетом на ранніх етапах носить прихований характер, супроводжуючись лише свербінням, закладеністю вуха та відчуттям «мокнуття» [200]. Але саме у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу за наявності певного отопатогену –*Ps. Aeruginosa*- зовнішній отит набуває вкрай несприятливого перебігу із залученням скроневої кістки і розвитком на пізніх етапах остеомієліту основи черепа – розвивається так званий злюкисний зовнішній отит [201,202,203,204,205]. У таких пацієнтів провідним симптомом стає постійний нестерпний біль у вусі та половині голови, який не відповідає об'єктивним місцевим проявам зовнішнього отиту .

Отже, за даними літератури, притаманні пацієнтам із цукровим діабетом особливості розвитку і клінічного перебігу гнійно-запальних захворювань визначаються і у отоларингологічних хворих. Схильність до тривалого млявого перебігу з невідповідністю форми захворювання даним і тривалості анамнезу потребують конкретного визначення таких особливостей для проведення ефективної діагностики і індивідуально спрямованого лікування. І хоча встановлена залежність особливостей перебігу хвороб ЛОР-органів від форми діабету (перважно 2 типу), виразності гіперглікемії, ступеню компенсації цукрового діабету, виразності вісцерального ожиріння намагання дослідників охопити весь спектр отоларингологічної патології дещо нівелюють отримані результати. Так, наприклад, вплив гіперглікемії на особливості перебігу і формування ускладнень при гострому середньому отиті на тлі ЦД має переважно описовий характер без дослідження особливостей патогенезу під впливом і на тлі

цукрового діабету, що визначає актуальність їх дослідження для підвищення ефективності діагностики та вчасного лікування.

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1 Дизайн дослідження.

Вимогами до планування дослідження є виділення певних етапів, кожен з яких містить конкретне завдання, що забезпечує системність виконання, узагальнення результатів проведених досліджень і наукове обґрунтування висновків і практичних рекомендацій. Відповідно до цього означене дослідження проводилось в 6 етапів (рисунок 2.1.).

На першому етапі був ретельно опрацьований дизайн - творчий задум майбутнього дослідження. Він був присвячений вибору напрямку дослідження. Формуванню мети, завдань, програми, обґрунтуванню методів та обсягу дослідження. Інформаційною базою дослідження став аналіз світових та вітчизняних літературних джерел визнаних наукометричних баз PubMed, EMBASE, MEDLINE, U.S. National Library of Medicine Clinical Trials, Research Gate та Cochrane Library. Пошук джерел здійснювали за ключовими словами відповідно напрямку і меті дослідження: гострий середній отит, цукровий діабет 2 типу, метаболізм кісткової тканини, паратгормон, остеокальцин, мастоїдит, цитокіни. Проаналізовано 229 джерел англійською та 30 джерел українською мовами, у яких висвітлені сучасні дослідження по проблемі гострого середнього отиту і його ускладнень у дорослих, особливостей кісткового метаболізму і цитокінового профілю на тлі цукрового діабету, за результатами якого визначена низка невирішених питань: наявність переважної кількості досліджень у дітей і недостатньої – у дорослих, особливість перебігу ГСО на тлі цукрового діабету з формуванням «стертих» атипичних форм і латентного мастоїдиту, яка не досліджувалась, а обмежувалась описом клінічних випадків і схильність до активізації кісткової резорбції у хворих на цукровий діабет.

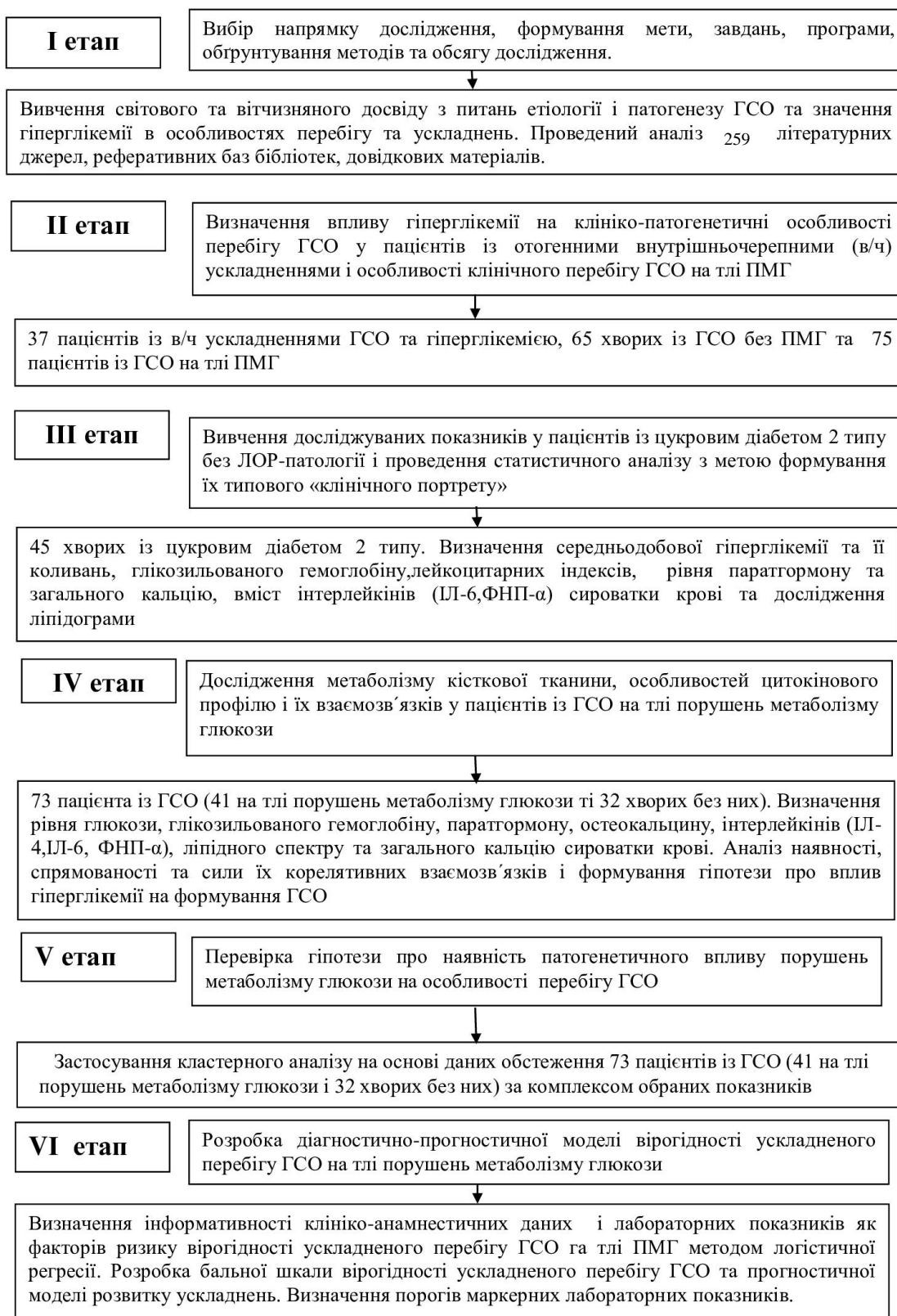


Рисунок 2.1. Схема дизайну дослідження.

Все означене дозволило зробити висновок про актуальність дослідження особливостей перебігу ГСО і його ускладнень на тлі цукрового діабету.

Оскільки кожне дослідження починається не на пустому місці, для забезпечення актуальності і практичної доцільності на другому етапі було продовжено визначення виявлених раніше клініко-патогенетичних особливостей перебігу ГСО у пацієнтів із внутрішньочерепними ускладненнями на тлі гіперглікемії – практичного фундаменту мети дослідження. У відповідності до поставленого дослідницького питання : «Чи є залучення клітин соскоподібного відростка характерним для перебігу ГСО у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу?» проведено спостереження, аналіз документації, даних лабораторних (з урахуванням обраних для досягнення мети методик) досліджень, інструментального обстеження 37 пацієнтів із ГСО та внутрішньочерепними ускладненнями на тлі виразної гіперглікемії, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії КНП «ЛШНМД ім. проф. О.І.Мещанінова» ХМР.

Визначено патогенетичне значення впливу гіперглікемії на формування ускладненого латентним мастоїдитом перебігу ГСО при тому, що у 59,5% хворих діагноз цукрового діабету був відсутнім і у 40,5 % пацієнтів в якості етіологічного чинника мав місце цукровий діабет саме 2 типу (діабету 1 типу не було в жодному випадку).

На третьому етапі було проведено ретроспективне дослідження обраних показників у 45 хворих із цукровим діабетом 2 типу за відсутності ЛОР-патології і проявів запалення. Всі пацієнти знаходились на обстеженні і лікуванні в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського» НАМН України. Після проведеного статистичного аналізу даних і за його результатами був складений «клінічний портрет» хворого на цукровий діабет 2 типу і охарактеризовано значення виявлених змін для сприяння ускладненому перебігу у них ГСО.

На четвертому етапі проведено порівняльне дослідження і аналіз особливостей перебігу ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози в 4 групах пацієнтів (140 хворих). Із них у 73 пацієнтів були досліджені виявлені на 2 та 3 етапах зміни значимих патогенетичних ланок ГСО на тлі гіперглікемії, їх наявність, спрямованість, виразність і кореляції між ними.

На п'ятому етапі методом кластерного аналізу була проведена перевірка і підтвердження гіпотези про наявність впливу гіперглікемії на формування відмінного перебігу ГСО, складеної на підставі спостереження і висновків попередніх етапів.

На шостому етапі були проведені заходи для удосконалення діагностики нетипового перебігу мастоїдиту у хворих із порушенням метаболізму глюкози. Для цього проведено визначення впливу і інформативності низки клініко-анамнестичних факторів і лабораторних показників для включення їх до діагностично-прогностичної шкали вірогідності ускладненого перебігу ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози, перевірка ефективності її використання в прогностичній моделі і визначення порогів маркерних показників.

2.2.Методи дослідження.

Обстеження пацієнтів проводилось на 3 клінічних базах: КНП «ЛШНМД ім.проф.О.І.Мещанінова» ХМР, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім.В.Я.Данилевського» НАМН України і КНП «МКЛ № 30» ХМР.

Всім хворим було проведено загальноклінічне обстеження : клінічний аналіз крові, сечі, визначення рівня глюкози крові, за показаннями проводили біохімічні дослідження крові, досліджували коагулограму, в обов'язковий перелік досліджень було включено дослідження рівня глікозильованого гемоглобіну як інтегрального показника відображення наявності гіперглікемії за тривалий період (3 місяці). Визначення глікозильованого гемоглобіну і інших зазначених в дисертації лабораторних методів дослідження проводилось на базі клініко-діагностичної лабораторії «Алвіс-клас» (договір про співпрацю). При виборі методів дослідження орієнтувались перш за все на можливість визначити показник в будь-якій з акредитованих лабораторій, відповідно до практичної скерованості і завдань дослідження. Такими методами виявились наступні з каталогу досліджень як лабораторії «Алвіс-клас», так і більшості акредитованих в м.Харків на момент проведення дослідження.

Оскільки метою дослідження було підвищення ефективності діагностики вірогідності ускладненого перебігу ГСО на основі визначення доступних і

інформативних лабораторних показників, матеріалом дослідження було обрано сироватку крові. Оскільки раніше цитокіни при ГСО досліджувались переважно у осередку запалення (місцево), це потребувало проведення специфічних маніпуляцій, зокрема тимпанопункції [44,206,207]. Визначення вмісту цитокінів саме в сироватці крові проводиться шляхом загально клінічного обстеження і дає змогу охарактеризувати вплив запалення в середньому вусі на фізіологічні системи організму в цілому в патогенезі ГСО, бо при тривалому безперервному вивільненні цитокінів накопичення токсичних продуктів в порожнині середнього вуха при ГСО, сприяє втраті локального характеру і поширенню за межі запального вогнища, що призводить до розвитку ендогенної інтоксикації.

Остаточний вибір методів патогенетичного дослідження був проведений після і на основі визначення характерних впливових значимих ланок гомеостазу хворих на цукровий діабет 2 типу за даними дослідження «клінічного портрету» означених хворих, яке було проведено на 2 етапі відповідно до дизайну дослідження. Отримані дані дозволили обґрунтувати доцільність і патогенетичну виправданість визначення рівня паратгормону, остеокальцину, кальцію, інтерлейкіну 6 та 4 і фактору некрозу пухлин у хворих на ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози. Означені показники дозволяють охарактеризувати стан і спрямованість метаболізму кісткової тканини [209,210,211,212,213,214], а вміст обраних цитокінів надає підстави для висновку про подальше продовження запалення і вірогідність резорбції кістки та (або) ремоделювання запального вогнища .

Лейкоцитарні індекси (індекс зсуву – ІЗ, лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) Кальф-Каліфа та в модифікації Островського, реактивна відповідь нейтрофілів (РВН)) по загально визнаним формулам розраховувались на калькуляторі лейкоцитарних індексів (<https://myanaliz.info/ua/analiz/info/blood-formulas-leukocytes>). Гликозильований гемоглобін визначали іоннообмінним методом за допомогою набору реагентів High Technology (HT-G130-80). Рівні інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α) визначали «сендвич»-варіантом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою набору реагентів фірми «Вектор-Бест»

(серія А-8768). Вміст паратгормону визначали методом імуноферментного аналізу (метод сандвіч-рівноваги ТИП-2) з використанням тест-системи Accu-Bind ELISA Microwells (USA, серія 9025-300). Ліпідограму досліджували фотометричним методом за допомогою стандартних реактивів із застосуванням автоматичних аналізаторів. Загальноклінічне обстеження проводилось в акредитованих клінічних лабораторіях медичних закладів, в яких знаходились хворі (КНП «ЛШНМД ім.проф.О.І.Мещанінова» ХМР, КНП «МКЛ №30» ХМР, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім.В.Я.Данилевського» НАМН України).

Для постановки діагнозу гострого середнього отиту користувалися сукупністю характерних даних: скарги (біль, зниження слуху, відчуття закладення, шум у вусі, підвищення температури); анамнезу захворювання та життя (перенесене попередньо простудне захворювання, ГРВІ, наявність цукрового діабету в родині); отоскопічної картини (гіперемія, випинання барабанної перетинки різного ступеня, наявності виділень в зовнішньому слуховому ході), даних акуметрії (дослідження слуху шепітною та розмовною мовами, камертональні проби), тональної порогової аудіометрії (характер аудіометричної кривої), тимпанометрії (тип тимпанограми); додаткових методів обстеження (бактеріологічний посів виділень з вуха, рентгенологічне дослідження біля носових пазух та соскоподібних відростків за Шюлером, КпКТ, КТ, МРТ, визначення ліпідного спектру сироватки крові).

Стан слухової функції визначали за результатами аудіометричного обстеження, яке проводилось на базі КНП «МКЛ № 30»ХМР в сурдологічному кабінеті аудіометром МА-31 (Prasitronic, Німеччина), в діапазоні частот 125-8000 Гц, тимпанометрію проводили імпедансним аудіометром AZ26 Interacoustics (Данія). Прилади пройшли перевірку в державному підприємстві «Всеукраїнський державний науково-виробничий центр стандартизації, метрології, сертифікації та захисту прав споживачів» (ДП Укрметртестстандарт), видано свідоцтво № 064836. Аудіометричне обстеження проводилось в звукоізоляційній камері де рівень фонового шуму не перевищував 30 дБ.

Для постановки діагнозу використовували клінічну класифікацію гострого середнього отиту затверджену МКХ-10: гострий серозний середній отит (Н.65.0), гострий гнійний отит середнього вуха. (Н.66.0).

Остаточний діагноз та наявність ускладнень визначали після проведеного дослідження показників слухової функції та стану клітин соскоподібного відростка. Використання різних видів комп'ютерного дослідження скроневих кісток та соскоподібного відростка при тому, що МРТ вважається менш придатним для визначення мастоїдиту і деструкції кісткових балочок, було зумовлене організаційними, медичними та соціальними показаннями, на що вказувала і Т.В.Почуєва (2006) і яке проводилось у пацієнтів із внутрішньочерепними ускладненнями у важкому стані, що перешкоджало їх транспортуванню на СКТ у більш віддалений лікувальний заклад [17,122]. Однак аналіз результатів різних видів КТ дослідження дозволив узагальнити ознаки вірогідного ускладненого мастоїдитом перебігу ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози.

2.3 Матеріал дослідження.

Загалом у дослідженні прийняли участь 222 пацієнта: 177 із ГСО і 45 хворих із цукровим діабетом 2 типу без запальної і ЛОР-патології (рисунок 2.3.1)

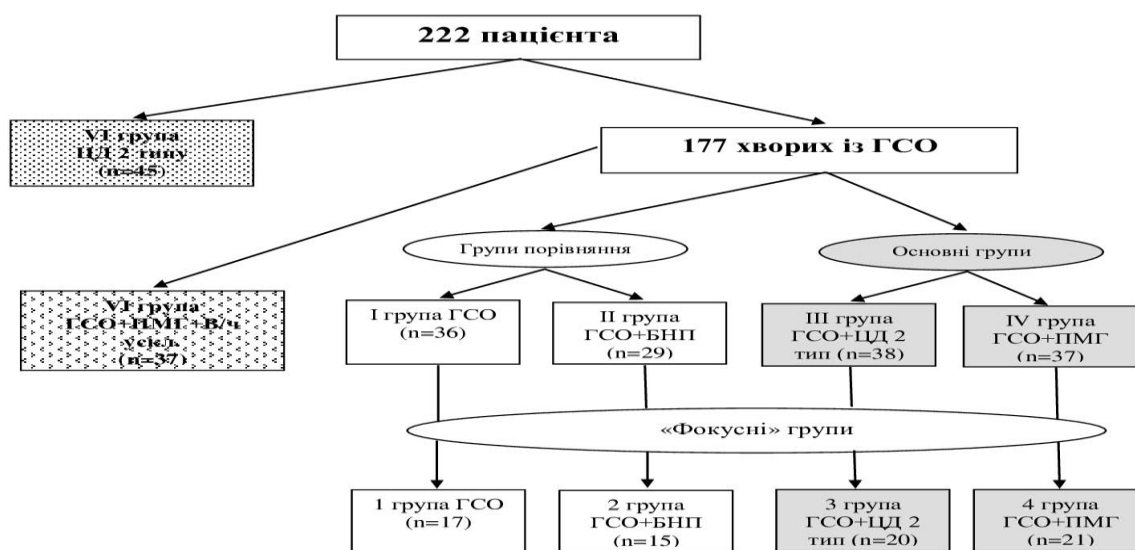


Рисунок 2.3.1 Схема розподілу пацієнтів в дослідженні.

При формуванні генеральної сукупності критеріями включення в дослідження були:

- ✓ Наявність внутрішньочерепних отогенних ускладнень на тлі порушення вуглеводного обміну.
- ✓ Цукровий діабет 2 типу без наявності запалення ЛОР-органів
- ✓ ГСО без супутнього порушення вуглеводного обміну.
- ✓ Наявність ГСО на тлі порушення метаболізму глюкози (в тому числі на тлі цукрового діабету 2 типу).

Критерії виключення передбачали:

- ✓ Вік до 18 років.
- ✓ Вагітність і годування груддю.
- ✓ Перенесені раніше оперативні втручання на середньому вусі.
- ✓ Наявність хронічних гнійних захворювань середнього вуха (мезо- або епітимпаніту).
- ✓ Наявність в анамнезі або в даний час туберкульозу, онкологічного захворювання.
- ✓ Психічні порушення, наркоманія, алкоголізм, які можуть обмежувати законність інформованої згоди, а іноді спотворювати результати дослідження, або відмова від участі у дослідженні.

Загалом пацієнти із ГСО принципово були віднесені нами до 2 основних категорій: хворі із ГСО без порушень метаболізму глюкози (група порівняння) і пацієнти із ГСО на тлі ознак порушень метаболізму глюкози (основна група).

Пацієнти основної групи також були поділені відповідно до проявів порушення метаболізму глюкози : III групу склали хворі (38 осіб) із ГСО на тлі цукрового діабету 2 типу, а до IV групи були віднесені 37 хворих із ГСО та ознаками транзиторного порушення вуглеводного обміну.

Зважаючи на вагомі етіологічні чинники, група порівняння була поділена на 2 підгрупи : до I групи увійшли хворі (36 пацієнтів) із схильністю до ДСТ за відповіддю на питання діагностичної анкети EQTD про наявність вушних скарг під час застуди або грипу [32], а II групу (29 хворих) склали пацієнти у яких перебіг ГСО відбувався на тлі патологічних станів БНП.

Хворі із внутрішньочерепними ускладненнями ГСО склали окрему (VI) групу, а отримані дані були використані лише на етапі створення діагностично-прогностичної бальної шкали вірогідності ускладненого перебігу і перевірки якості на її основі логіт-моделі. Пацієнтам із отогенними внутрішньочерепними ускладненнями було проведено клініко-анамнестичне дослідження, аналіз даних інструментального обстеження і інтраопераційних знахідок, що доводило наявність відмінностей перебігу мастоїдиту та патогенетичну значимість гіперглікемії при ГСО на тлі ПМГ. Оскільки зазначена категорія пацієнтів не відповідала об'єкту роботи, вона, за розробленим дизайном в подальшому не увійшла до основного масиву дослідження лабораторних показників і кореляційних плеяд.

Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу без наявності запальної і ЛОР-патології також склали окрему (V) групу, яка не увійшла до основного масиву дослідження внаслідок відсутності предмету дослідження (ГСО), але отримані характеристики клінічного портрету дозволили оцінити вплив гіперглікемії і встановити діагностичні предиктори особливого перебігу ГСО для включення їх в діагностичну шкалу.

Загалом основним методологічним підходом при формуванні виборок (I, II, III, IV, V групи) було обрано випадкову вибірку як метод, який неупереджено передбачає рівні можливості потрапляння у вибірку для кожного пацієнта.

Особливістю формування генеральної сукупності, яка визначилась за результатами перших етапів дослідження, було включення окремою групою пацієнтів із виявленими ознаками транзиторних порушень метаболізму глюкози. Таким підставами виявились: встановлене на 2 етапі дослідження значення гіперглікемії для формування ускладненого латентним мастоїдитом перебігу ГСО, значима кількість хворих із такими ознаками та ГСО на стаціонарному лікуванні і закріплене документально [215,216] відношення до транзиторних проявів порушень метаболізму глюкози як до переддіабету. Так за даними Американської діабетичної асоціації переддіабет діагностують при зростанні рівня глюкози

капілярної крові натщерце в діапазоні $>5,6<6,1$ ммоль/л і при рівні HbA_{1c} в діапазоні $>5,7<6,4\%$ [216,217].

На відміну від означеного методологічного підходу при формуванні груп, до VI групи пацієнтів із ГСО та внутрішньочерепними ускладненнями на тлі гіперглікемії були включені всі хворі, які знаходились на лікуванні у відділенні РІТ КНП «ЛШНМД ім. проф.О.І.Мещанінова» ХМР за період 2018-2021 роки.

Група пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу без ЛОР-патології була сформована з метою визначення наявності і особливостей змін гомеостатичних ланок- предмету дослідження – як передумови і основи формування особливостей і ускладненого перебігу ГСО. Вибір цукрового діабету саме 2 типу був зумовлений його визначальною перевагою в якості коморбідної патології у пацієнтів із внутрішньочерепними ускладненнями і у хворих із ГСО, які надходили на стаціонарне лікування до КНП «МКЛ №30» ХМР.

При рандомізації пацієнтів із ГСО в групі клінічного обстеження на четвертому етапі враховували: для груп порівняння- відсутність/наявність патології носу та БНП (I-II група відповідно), для основної групи - наявність цукрового діабету 2 типу або транзиторних порушень метаболізму глюкози (III-IV група відповідно).

Відповідно до дизайну для поглибленого вивчення особливостей метаболізму кісткової тканини у хворих на ГСО на тлі ПМГ із груп клінічного дослідження за основним методом формування вибірок були створені відповідні малі, так звані «фокусні» групи (рис.2.3.2), як своєрідна мікромодель всієї генеральної сукупності. Оскільки за визначенням за всіма основними досліджуваними якісними характеристиками та контрольними ознаками вибірка повинна своєю структурою максимально повторювати структуру генеральної сукупності, для коректної екстраполяції результатів і висновків, отриманих в «фокусних» групах проводилось попереднє вивчення і підтвердження тотожності клінічних і «фокусних» груп.

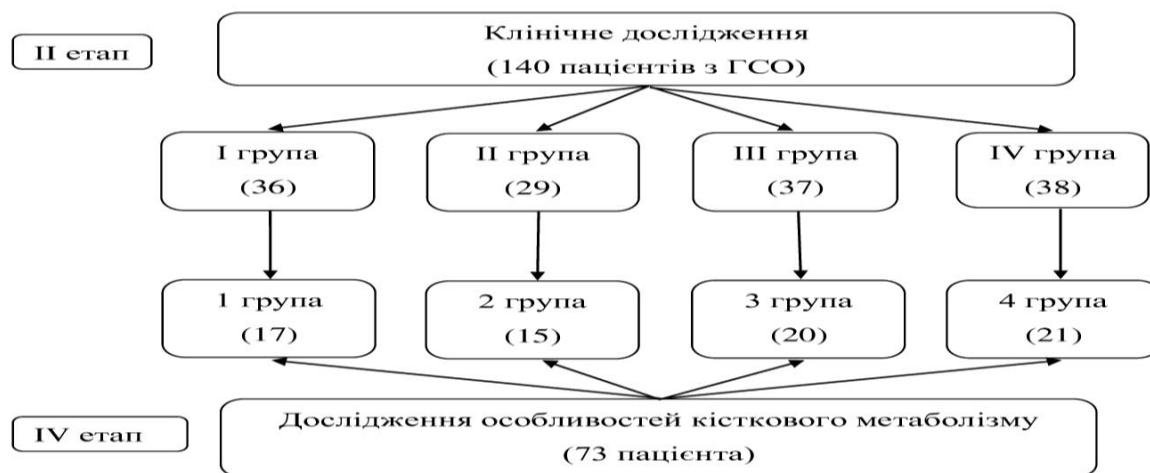


Рисунок 2.3.2. Принцип формування «фокусних» груп в дослідженні.

Для забезпечення репрезентативності отриманих в малих групах результатів було проведено визначення властивості вибірових сукупностей малих груп повно та адекватно відображати основні характеристики клінічних груп. Тому було проведено дослідження відповідності малих груп основним клінічним за низкою показників : вік (рис.2.3.3), стать (рис.2.3.4), вміст глюкози периферичної крові (рис. 2.3.5.).

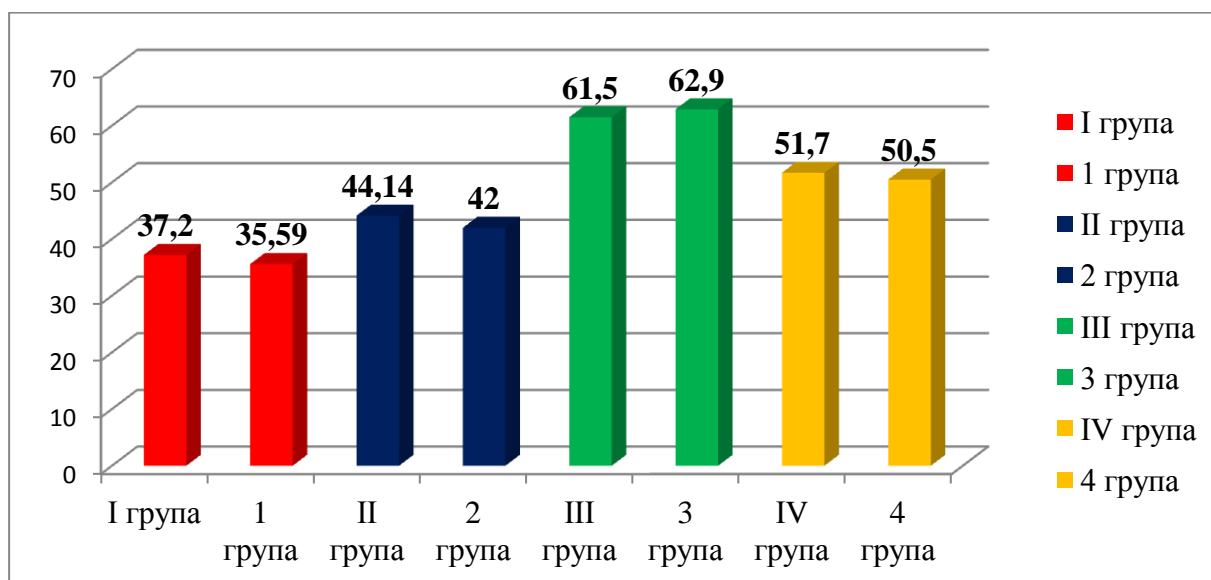


Рисунок 2.3.3 Відповідність «фокусних» та груп клінічного дослідження за віком.

Як видно з наведених даних, має місце відсутність достовірної різниці за віком пацієнтів групи клінічного обстеження і кожної відповідної групи

дослідження кісткового метаболізму ($p < 0,05$). В той же час існує в основній когорті пацієнтів і зберігається у так званих «малих групах» дослідження метаболізму кісткової тканини достовірна відмінність ($p < 0,001$) вікового складу у пацієнтів 1-2 груп від аналогічних показників у пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози (3-4 групи). Пацієнти 1 та 2 групи не відрізняються за віком ($p < 0,05$). Слід зауважити, що пацієнти з порушенням вуглеводного обміну виявились достовірно молодшими, ніж пацієнти з ЦД 2 типу. У цієї категорії хворих мінливі ознаки порушення метаболізму глюкози можуть бути ранніми проявами розвитку ЦД і тому появу «малих» ознак порушення вуглеводного обміну не слід зневажати, особливо при тому, що у таких пацієнтів наразі відсутні діабетичні скарги.

Загалом пацієнти із ГСО за наявності ПМГ виявились достовірно старшими, ніж за відсутності метаболічних змін.

Аналогічні тенденції встановлені при проведенні аналізу статевого розподілу хворих (рис.2.3.4).

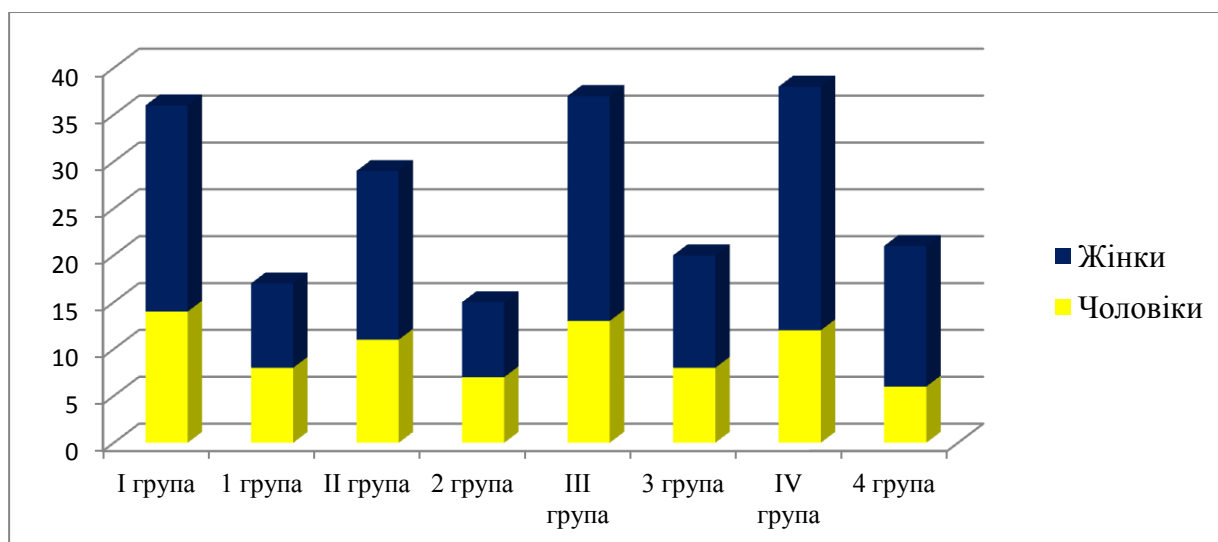


Рисунок 2.3.4. Порівняний гендерний розподіл у «фокусних» та групах клінічного дослідження.

Загалом виявлена перевага осіб жіночої статі серед пацієнтів як в групі клінічного дослідження, так і в «фокусній» групі дослідження метаболізму

кісткової тканини (1:1,8 та 1:1,5 відповідно). Достовірно мала місце перевага пацієнтів жіночої статі із ГСО в групах клінічного дослідження і, зокрема, дослідження кісткового метаболізму при наявності порушень метаболізму глюкози (4 група) в 2,2 та 2,5 разів. Таким чином, «фокусні групи» пацієнтів із ГСО, які були виділені для дослідження особливостей метаболізму кісткової тканини є відповідними основній когорті пацієнтів за віком та статтю як загалом, так і при рандомізації по групах.

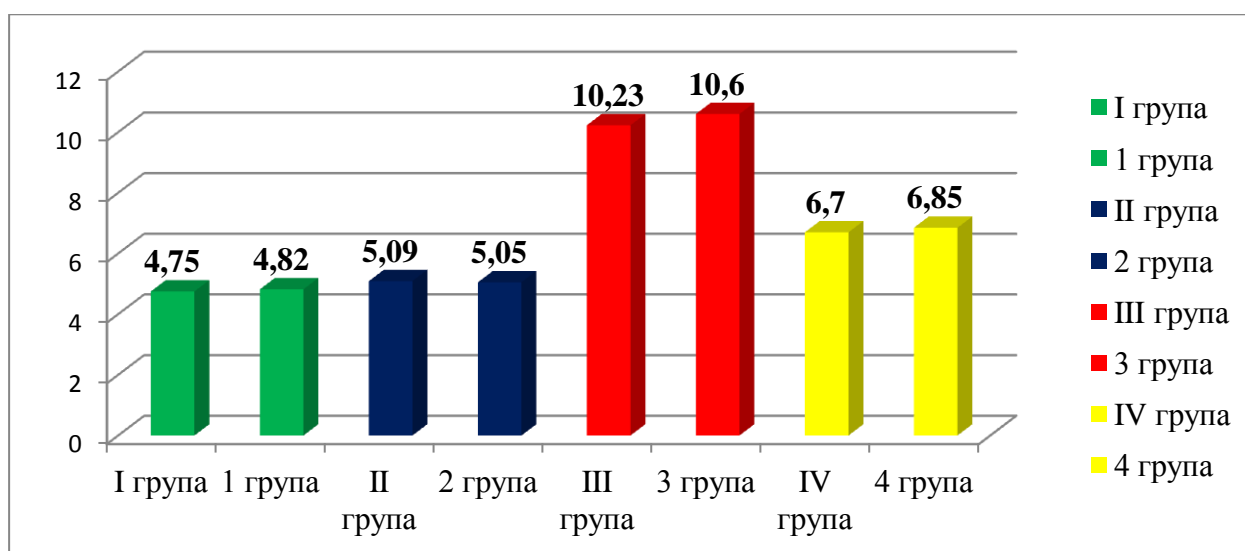


Рисунок 2.3.5. Порівняний вміст глюкози крові у «фокусних» і групах клінічного дослідження.

За вмістом глюкози периферичної крові як однієї з основних клінічних ознак ПМГ достовірної відмінності «фокусних» та груп клінічного дослідження встановлено також не було (рис.2.3.5.). Зберігались загальні попередньо визначені тенденції відмінності між показниками у пацієнтів із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози та без них. Однак між пацієнтами як без порушень метаболізму глюкози (I-II та 1-2 групи), так і за їх наявності (III-IV та 3-4 групи) відмінності показників не встановлено.

Хоча за довільним методом розрахунку обсяг вибірки може визначатись на рівні 5-10% від генеральної сукупності [218], для забезпечення репрезентативності сформованих вибірок був проведений розрахунок мінімальної необхідної кількості спостережень у кожній «фокусній» групі. За основу розрахунку був взятий середній рівень глюкози сироватки крові, як основний

патогенетичний критерій ПМГ. Розрахунок був проведений для досягнення достатньої потужності вибірки на рівні 80 %, що проілюстровано графіком (рис. 2.3.6.). Як видно з наведених даних, вказаний рівень потужності досягається при проведенні від 15 до 22 спостережень. Виходячи з кількості пацієнтів в групах, до «фокусних» груп увійшли : 17, 15, 20 та 21 пацієнт відповідно в 1,2,3 і 4 групи.

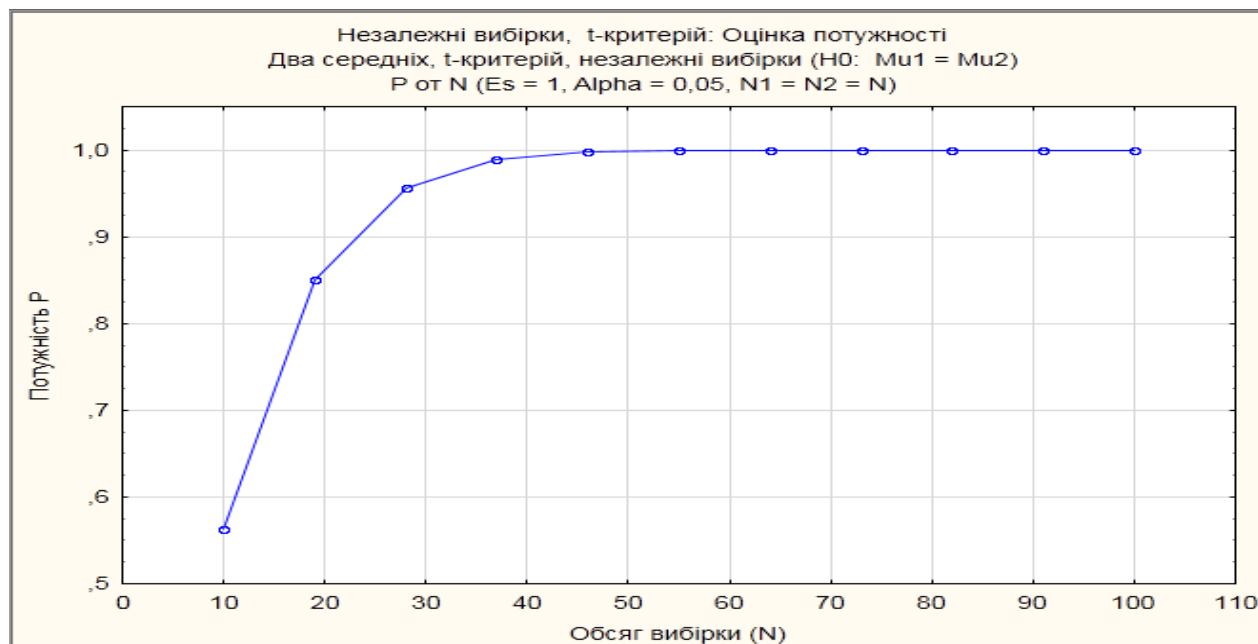


Рисунок 2.3.6 Графік розрахунку мінімального обсягу вибірки при потужності 80-90 %.

	Значення
Середнє по сукупності μ_1	8,5
Середнє по сукупності μ_2	4,92
SD сукупності (Sigma)	3,58
Стандартизований ефект (Es)	1
Похибка 1 роду (Alpha)	0,05
Критичне значення t	2,0369
Необхідна потужність (P)	0,8
Потужність для потрібного N	0,807
Потрібне N (по групах)	15

Таблиця 2.3.1. Показники розрахунку мінімальної кількості спостережень в «фокусній» групі.

Оскільки статистичні дані по проблемі поширеності ГСО у дорослих визначають актуальність проблеми, нами був проведений аналіз поширеності середнього отиту і питомої ваги ГСО в структурі середнього отиту у хворих ЛОР-стаціонару за матеріалами КНП «МКЛ №30» ХМР встановлені наступні показники (таблиця 2.3.2.).

	Питома вага захворювань вуха		Питома вага гострого середнього отиту в структурі захворювань вуха		
	Кількість	% від загальної кількості	Кількість	%	% гострого середнього отиту в структурі захворювань вуха
2018	5890	29,5	360	6,2	27,1
2019	5549	27,8	402	7,2	30,3
2020	3614	18,1	230	6,4	17,3
2021	4907	24,6	336	6,8	25,3
Всього за період дослідження	19960	100	1328	6,65	100

Таблиця 2.3.2. Статистичні показники поширеності захворювань середнього вуха у пацієнтів отоларингологічного стаціонару.

Варто відмітити, що на тлі несприятливого впливу епідеміологічної ситуації в Україні та при зниженні загальної кількості пацієнтів у ЛОР-стаціонарі в 2020 році питома вага пацієнтів з ГСО не зменшилася та становила 6,4% порівняно до 6,2% в 2018 році. Питома вага гострого середнього отиту серед всіх захворювань вуха була значно вище та знаходилась в межах від 17,3% до 30,3%. При цьому частка пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну в 2020 році становила 32,6%

із них у 49,3% діагноз цукрового діабету 2 типу був встановлений до теперішнього епізоду захворювання.

В дослідженні прийняли участь 148 жінок і 74 чоловіки (рисунок 2.3.7) віком від 18 до 81 року із гендерним співвідношенням як 2:1, що відрізнялось від загального уявлення, оснований на показниках у дітей про перевагу при ГСО пацієнтів чоловічої статі [28,30]

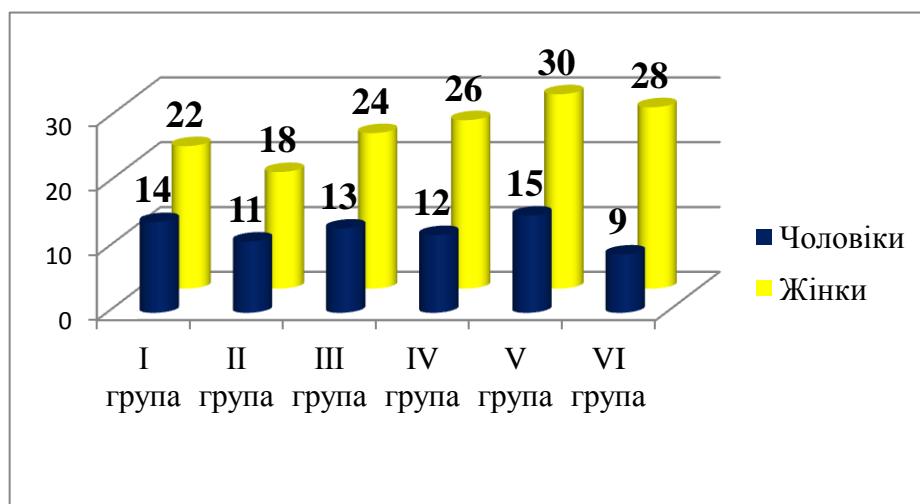


Рисунок 2.3.7
Гендерний розподіл пацієнтів у групах.

Означене гендерне співвідношення було найбільшим (3:1) у пацієнтів VI групи із ГСО, внутрішньочерепними ускладненнями та гіперглікемією та найменшим у хворих із ГСО без порушень метаболізму глюкози (1,5:1) в I та II групі. Відмінними виявились і вікові характеристики в групах (рис.2.3.8).

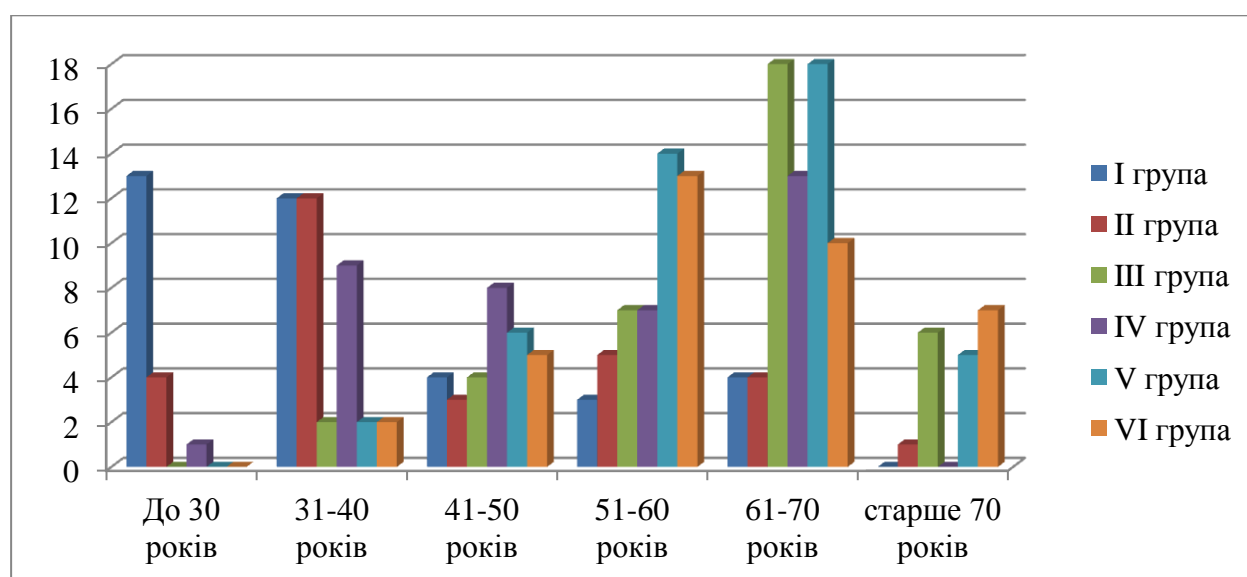


Рисунок 2.3.8. Вікова структура пацієнтів в групах.

Найстаршими були пацієнти III групи із ГСО та ЦД 2 типу, середній вік яких складав 61,57 років і пацієнти із цукровим діабетом 2 типу без ЛОР-патології (V група) із середнім віком 59,8 років. Детальна характеристика пацієнтів і клінічного перебігу ГСО в залежності від наявності порушень метаболізму глюкози наведені в наступних розділах.

РЕЗЮМЕ ДО РОЗДІЛУ II.

Досліджені сучасні статистичні дані про питому вагу СО в структурі отоларингологічної патології стаціонару і показники ГСО в структурі хвороб середнього вуха і захворювань ЛОР-органів за період 2018 – 2022 роки. Встановлено, що питома вага дорослих пацієнтів із захворюваннями середнього вуха в стаціонарі сягає в середньому 25% з такою ж середньою питоною вагою (25%) ГСО в структурі захворювань середнього вуха. Серед всієї патології ЛОР-органів в стаціонарі за означений період частка випадків ГСО знаходилась в межах 6,2% – 7,2% із середнім показником 6,2%, який не знижувався навіть за несприятливої епідеміологічної ситуації в 2020 році.

Визначено також, що більш ніж у третини хворих (32,6%) перебіг ГСО відбувається на тлі проявів порушень вуглеводного обміну при раніше встановленому цукровому діабеті 2 типу приблизно у половини із них (49,3%). Крім того, цукровий діабет 1 типу в жодному випадку не був коморбідним підґрунтям розвитку ГСО у дорослих.

На відміну від даних у дітей, визначено, що в дорослому віці ГСО частіше зустрічається у жінок з найбільш виразною гендерною перевагою як 3:1 серед хворих із отогенними внутрішньочерепними ускладненнями ГСО на тлі гіперглікемії і найменшим розподілом в групі хворих із ГСО без порушень метаболізму глюкози (1,5:1).

Встановлено значення віку для формування особливостей перебігу ГСО на тлі ПМГ : за віковою структурою виявлена перевага пацієнтів, старших за 50 років серед хворих III (ГСО+ЦД), IV(ГСО+ПМГ) і VI (ГСО + внутрішньочерепні

ускладнення) груп, а також серед пацієнтів із ЦД 2 типу без запальної і ЛОР-патології (V група).

Визначено, що досягнення мети дослідження можливо шляхом проведення порівняння змін при ГСО стану основних патогенетичних ланок і впливу на них зміненого метаболізму. Відповідно обґрунтований розподіл пацієнтів основного масиву дослідження на 4 групи. Проведений детальний аналіз і доведена можливість дослідження обраних лабораторних показників у відповідних клінічних «малих групах» і статистично розрахована їх чисельність. Обґрунтована доцільність дослідження певної ланки на окремому етапі, що стало основою дизайну. Крім того, показана і передбачена в дослідженні необхідність статистичної перевірки сформованих гіпотез щодо впливу ПМГ на особливості перебігу ГСО.

Чітко окреслені та обґрунтовані засади вибору методик дослідження і показники, які відображують вплив ПМГ на основні патогенетичні ланки ГСО. Показані переваги обраного матеріалу дослідження.

РОЗДІЛ ІІІ. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГСО НА ТЛІ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ (ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ).

Розділ 3.1. Вплив гіперглікемії на особливості перебігу ГСО у хворих із отогенними внутрішньочерепними ускладненнями.

Клінічним підґрунтям теми теперішнього дослідження була складність в практичній діяльності діагностики отогенної етіології внутрішньочерепних ускладнень у пацієнтів із гіперглікемією, які знаходились на лікуванні у ВРІТ КНП «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» ХМР. В свою чергу, вчасне визначення отогенної етіології було основою адекватності подальшого застосування принципів санації вогнища запалення в середньому вусі із закономірним позитивним ефектом поліпшення плину захворювання і покращенням перспектив одужання.

За період 2018-2021 роки (відповідно до дизайну дослідження) у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) КНП «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» (КНП «МКЛ ЛШНМД ім. проф. О.І. Мещанінова») знаходились 70 пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози на тлі різної патології. Із них пацієнти із ускладненим перебігом ЦД 2 типу без залучення ЛОР-органів склали 47,1%, а відсоток хворих із гнійними внутрішньочерепними ускладненнями запалень ЛОР-органів виявився більшим і сягав 52,9%. Залучення структур середнього вуха на тлі гіперглікемії супроводжувалось підвищенням показників летальності порівняно до хворих у ВРІТ з декомпенсацією цукрового діабету без ЛОР-патології до 43,2% порівняно до 21,8% відповідно.

Надходження пацієнтів на лікування протягом 2018 – 2021 років свідчить про те, що переважна більшість госпіталізована у ВРІТ в 2018 році з аналогічними тенденціями як за наявності отоларингологічної патології, так і без запального

процесу з боку ЛОР-органів. Серед пацієнтів чоловіків було 18 осіб (25,7%), жінок – 52 особи (74,3%) з практично рівним відсотком гендерного розподілу в обох групах .

За аналізом вікової структури пацієнтів встановлено, що визначальну частку пацієнтів із ГСО, внутрішньочерепними ускладненнями та гіперглікемією склали пацієнти з віком від 51 до 60 (35,1%) (рис.3.1.1.).

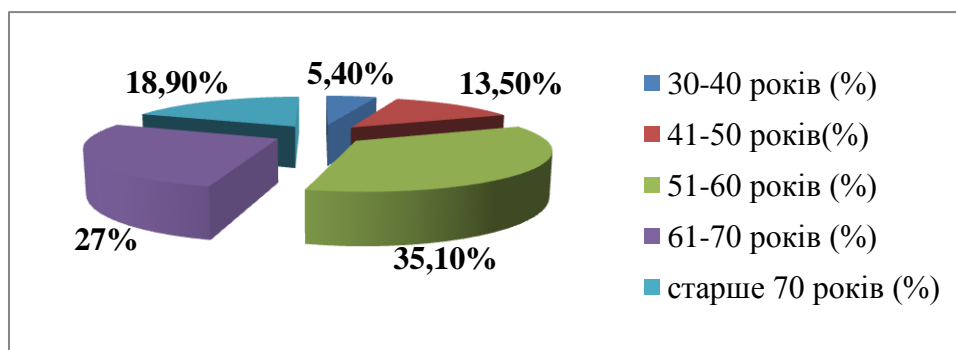


Рисунок 3.1.1. Віковий розподіл пацієнтів із отогенними внутрішньочерепними ускладненнями та гіперглікемією.

Оскільки, на підставі літературних даних, було визначено, що основним фактором негативного патогенетичного впливу є гіперглікемія при аналізі досліджуваного контингенту звертали увагу саме на наявність і виразність останньої. З цих позицій встановлено, що серед пацієнтів із ГСО, внутрішньочерепними ускладненнями і гіперглікемією можна виділити 3 групи, які виявились однорідними за віковими та гендерними показниками:

- I група (15 осіб) - пацієнти із встановленим діагнозом ЦД 2 типу,
- II група (12 осіб) - пацієнти з вираженою гіперглікемією без встановленого попередньо діагнозом ЦД,
- III група (10 осіб) - хворі з транзиторною гіперглікемією.

На першому етапі був проведений аналіз клінічних показників, об'єктивних даних і результатів інструментального обстеження. Всі пацієнти були оглянуті невропатологом і нейрохірургом, діагностований менінгеальний симптомокомплекс. Показники ліквору після люмбальної пункції підтверджували діагноз гнійного менінгіту за враженістю і характером цитозу.

Після аналізу клінічних показників з об'єктивними даними і результатів інструментального дослідження встановлено, що провідною ЛОР-патологією при виникненні гнійних ВЧУ на тлі гіперглікемії виявився ГСО, питома вага якого загалом склала 81,1% (13,12 та 5 хворих відповідно в I, II та III групах), хронічний синусит діагностований в 16,2% випадків (3,1, та 2 пацієнта відповідно у I, II та III групах), але риногенна етіологія менінгіту доведена лише у 8,1% із них (рис. 3.1.2.). Двобічний отит мав місце у 12 пацієнтів, однобічний – у 18 хворих.

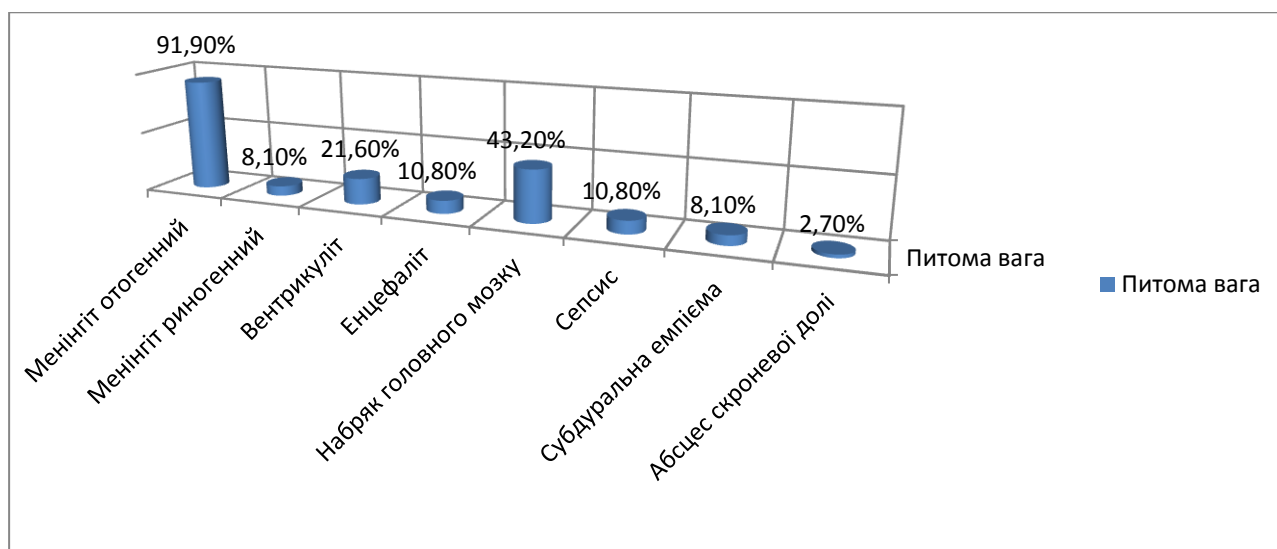


Рисунок 3.1.2. Види ускладнень ГСО у пацієнтів із гіперглікемією.

В 21,6% випадків менінгіт ускладнювався вентрикулітом (4, 3 та 1 пацієнт у групах відповідно), енцефалітом - 10,8% (1,2 та 1 пацієнт в I, II та III групах відповідно) в II набряком головного мозку у 43,2% (6,7 та 3 пацієнта в I, II та III групах відповідно), сепсисом у 10,8% випадків (4 пацієнта в I та II групах), субдуральною емпіємою лобно-скроневої ділянки у 8,1% пацієнтів (2 пацієнта та 1 особа в II і III групах відповідно) та абсцесом скроневої доли мозку (1 пацієнт першої групи).

Перебіг основного захворювання у пацієнтів всіх трьох груп відбувався на тлі поліорганної недостатності (рис.3.1.3). Типовими були: ішемічна хвороба серця, атеросклеротичний кардіосклероз, СН II А ст. у 59,5% хворих, гіпертонічна хвороба II ст. 2 ст. - 43,2% пацієнтів, ожиріння III – IV ступеня та жировий гепатоз – у 11% пацієнтів, негоспітальна пневмонія – в 18,9% випадків та цироз печінки у 6 хворих (16,2%), а також ЦД 2 типу у 15 пацієнтів (40,5 %

серед всіх хворих), із них в 5 випадках – вперше виявлений. Якщо узагальнити коморбідність, то слід визнати, що у кожного з пацієнтів діагностовано більш ніж 6 захворювань із збільшенням кількості в I та II групах і у померлих порівняно до тих, хто одужав.

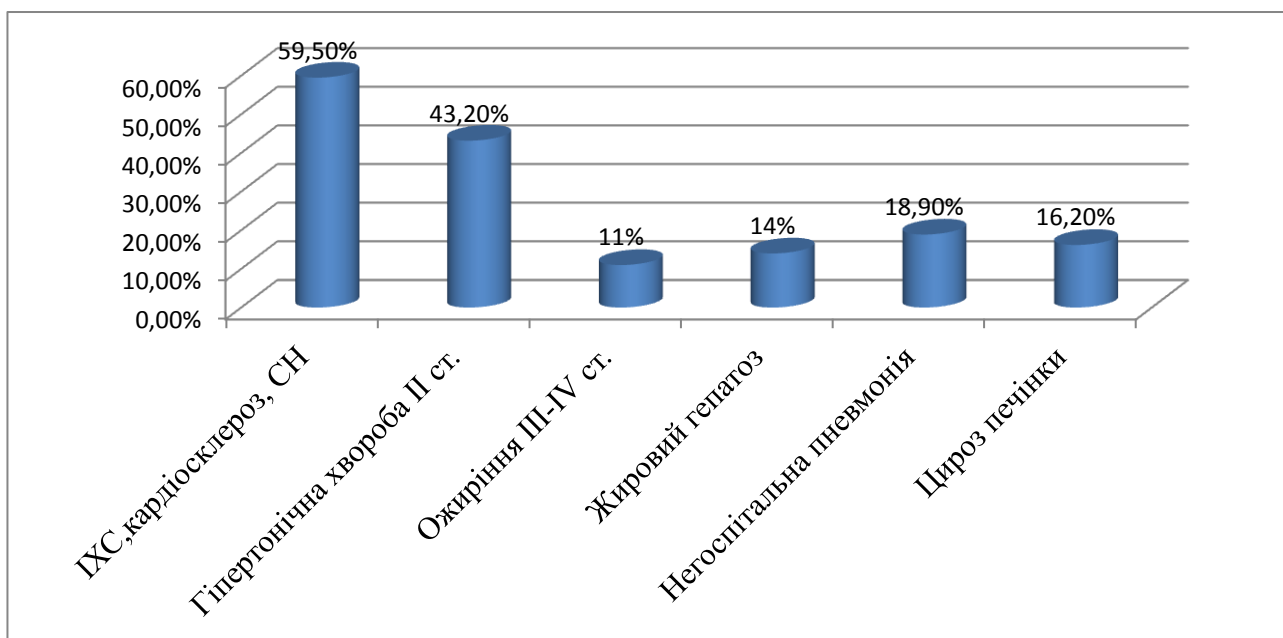


Рисунок 3.1.3. Структура коморбідності у пацієнтів із ГСО, ВЧУ та гіперглікемією.

Переважає більшість хворих доставлена машиною швидкої допомоги або з дому у супроводі, або з вулиці, або з інших лікувальних закладів з порушенням свідомості (кома – 8,1%, оглушення-глибоке оглушення – сопор – 32%, збудження – 8,1%, загальмованість – 27%, порушення мови – 8,1%), тому скарги і анамнез складались з відомостей, які вдавалось з'ясувати у інших осіб. Переважає більшість хворих (64,9%) мала нетривалий анамнез захворювання – від 1 до 4 днів, тривалість захворювання до 10 діб визначена у 27% пацієнтів, і лише 8,1% з них хворіли більше, ніж 10 діб.

Провідними скаргами були головний біль (59,5%), біль у вусі (43,2%), зниження слуху (32,4%). Характерно, що біль у вусі був невиразним і періодичним, зниження слуху – нетривалим, що не спонукало пацієнтів звертатись до отоларинголога. Так за медичною допомогою напередодні захворювання

звертались лише 7 хворих - 18,9% (в I групі - 10,8%, в II - 5,4%, в III - 2,7%). Головокружіння, нудота та блювання мали місце відповідно у 5,4%, 29,7% та 18,9% пацієнтів. Слід також зазначити, що в жодному випадку скарг на біль або інші відчуття в заушній ділянці та/або візуальних змін останньої виявлено не було (рис.3.1.4).

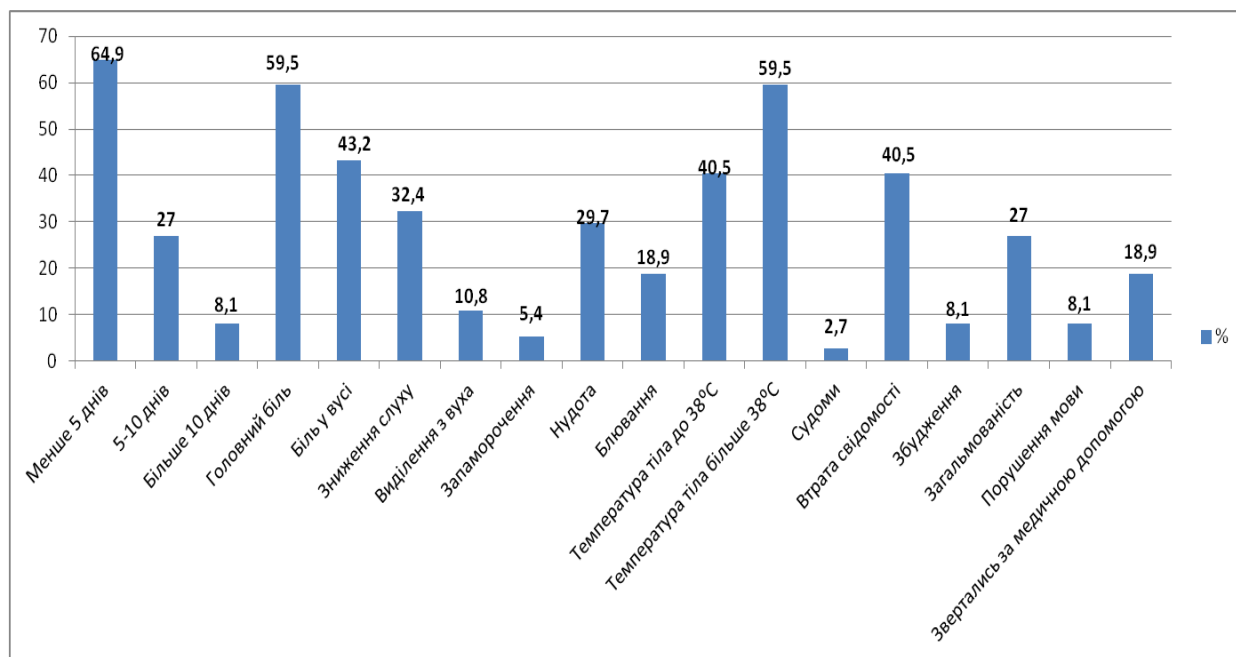


Рисунок 3.1.4. Особливості анамнезу та типові клінічні прояви ускладненого перебігу гострого середнього отиту на тлі гіперглікемії.

Типовий «клінічний портрет» пацієнтів, складений зі слів супроводжуючих, виглядав наступним чином: «захворіла 1-4 дні тому, коли з'явилися ознаки ГРВІ, заболіла голова, піднявся тиск, мало місце переохолодження, тощо. За день (1-4 доби) до цього з'явився біль (неприємні відчуття, зниження слуху, закладеність, свербіж, важкість) у вусі, піднялась температура до – або вище 38⁰С, посилювався головний біль. Сьогодні знайдена без свідомості (втратила свідомість, перестала розмовляти, лягла спати і не прокидається, тощо). В жодному випадку в анамнезі наявності і значення епізодів гострого або хронічного середнього отиту не встановлено.

У переважній більшості пацієнтів барабанна перетинка була цілою (36 осіб – 97,3%), мутною із наявністю подекуди нечітких пізнавальних контурів (29

хворих – 78,4%), випнутою в задньо-верхніх відділах (28 випадків – 75,7% переважно у пацієнтів I -12 осіб та II -12 осіб груп). Розлита гіперемія перетинки виявлена тільки у 2 хворих на тлі ЦД 2 типу (I група). В 9 випадках (24,3%), переважно у пацієнтів III групи, барабанна перетинка виглядала практично незмінною, за винятком відсутності світлового конуса. Тільки в 1 випадку при отоскопії виявлена перфорація барабанної перетинки в задньо-верхніх відділах.

Всупереч клінічним та об'єктивним даним, у 34 пацієнтів (91,9%) при проведенні МРТ-графії головного мозку виявлені певні зміни в соскоподібному відростку (СВ): підвищення МР-сигналу з клітин СВ у 35,1%, підвищення МР-сигналу з клітин СВ та наявність білково-зв'язаної рідини в них у 51,4%, набряк слизової оболонки біляносових порожнин (БНП) в 32,4% випадків з наявністю рідини в них у 8,1%. Тотальне заповнення клітин СВ м'яко-тканинним вмістом та білково-зв'язаною рідиною визначалось переважно на тлі ЦД 2 типу (I група) та у хворих із вираженою гіперглікемією (II група). На тлі транзиторної гіперглікемії (III група) у 90% пацієнтів мало місце підвищення МР-сигналу від структур БНП (переважно верхньощелепних та клітин решітчастого лабіринту) (табл.3.1.1.).

	I група		II група		III група	
	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%
МРТ - дані						
Підвищення МР-сигналу від клітин СВ	4	26,7	3	25	6	60
Підвищення МР-сигналу від клітин СВ + наявність білково-зв'язаної рідини	8	53,3	9	75	2	20
Набряк слизової оболонки БНП	3	20	3	25	6	60
Рідина в БНП	1	6,7	–	–	2	20
Інші знахідки	3	20	–	–	1	10

Таблиця 3.1.1. Дані МРТ-дослідження у пацієнтів із ГСО, ВЧУ та гіперглікемією.

Загалом у пацієнтів із ГСО та гнійними ВЧУ на тлі гіперглікемії відповідно до алгоритму обстеження для визначення тактики лікування були виконані наступні маніпуляції: тимпанопункція – в 70,3% випадків (14,10 та 2 пацієнта

відповідно по групах), парацетез – в 54,1% (5,10 та 5 відповідно у групах), гайморопункція – в 18,9% випадків (переважно в III групі). За даними тимпанопункцій отримано : слизові та слизово-гнійні виділення в 10 випадках (27,1%), серозні виділення у 5 пацієнтів (13,5%), відсутність секрету, або кров'яний вміст у 10 хворих (27,1%).

За життєвими показаннями виконані наступні оперативні втручання: антромастоїдотомія (антромастоїдектомія) – в 54,1% випадків. В тих випадках, коли при попередній тимпанопункції отримували кров'яний вміст або секрет був відсутнім, планувалась діагностична антромастоїдотомія, але за інтраопераційними знахідками та поширенням карієсу виконувався розширений обсяг операції. Оперативні втручання на БНП були проведені 3 пацієнтам (8,1%). Треба відмітити, що санація запального вогнища в СВ була показана всім пацієнтам I та II груп, але через вкрай важкий стан хворих відтермінована в 1 випадку в I-й та 2 випадках - в II-й групі. У більшості пацієнтів III групи достатньо було проведення маніпуляцій (гайморопункція, тимпанопункція) та консервативного лікування.

	I група		II група		III група	
	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%
Інтраопераційні знахідки						
Кровенаповнення, карієс кістки	9	60	10	83,3	1	10
Гнійні виділення	4	26,7	8	66,7	2	20
Серозно - кров'яністі виділення	2	13,3	1	8,3	1	10
Грануляції в СВ	9	60	5	41,7	–	–
Деструкція клітин СВ	–	–	–	–	–	–
Оголення dura mater	4	26,7	5	41,7	1	10
Оголення синуса	1	6,7	2	16,7	–	–
Гній в антрумі	4	26,7	8	66,7	1	10
Грануляції в антрумі	5	33,3	6	50	1	10

Таблиця 3.1.2. Інтраопераційні знахідки у хворих із ГСО, ВЧУ та гіперглікемією.

Інтраопераційно встановлена наявність кровонаповнення клітин СВ та карієсу в 54,1% випадків, що становило 24,3%, 27% та 2,7% відповідно по групах. Розм'якшення кістки комірок та карієс поширювався до dura mater в кутовій зоні

та ділянці tegmen antri, що призвело до оголення останньої при санації вогнища в 27,1% випадках, а у 8,1% пацієнтів каріозним процесом в перісинуозних клітинах був оголений сигмоподібний синус (табл.3.1.2). Гнійний вміст в клітинах СВ знайдено тільки в 35,1% випадків, серозно-кров'яний - в 35,1%, грануляції в антрумі в – 29,7%, грануляції в клітинах СВ – в 37,8% від загальної кількості пацієнтів.

За даними мікробіологічного дослідження ліквору, крові та вмісту середнього вуха під час операції отримано негативний результат (посіви росту мікрофлори не дали) в 86,5% випадках. Лише в 4 випадках з ліквору висіяні : *Str.epidermidis* (3 пацієнта) та *Ps.aeruginosa* (1 пацієнт), а в крові знайдено ДНК пневмокока (1 випадок).

За клінічним дослідженням сечі характерним була наявність білка у 86,5% пацієнтів, глюкози – у 32,4%, кетонів – у 89,1% (переважно у хворих I та II групи). Дані гемограми, її аналіз та порівняння значень досліджуваних лейкоцитарних індексів наведені в розділі 2.3. (Матеріал дослідження).

За наведеними в таблиці 3.1.3. показниками встановлено, що у всіх хворих визначалась ендогенна інтоксикація високого ступеню, більш виражена в I та II групах із статистичною відмінністю між ними та пацієнтами III групи ($p < 0,05$). Статистичної різниці показників важкості інтоксикації у пацієнтів за наявності ЦД 2 типу та на тлі гіперглікемії не виявлено ($p > 0,05$). При цьому індекс зсуву лейкоцитів, як показник вираженості гострої інфекції, визначався в межах середнього ступеню важкості із статистичною різницею між I та II групами ($p < 0,05$) на користь більш важкого перебігу у пацієнтів із гіперглікемією без підтвердженого діагнозу ЦД.

Рівень середньодобової глікемії був вищим у пацієнтів на тлі ЦД 2 типу ($11,89 \pm 0,54$ ммоль/л), ніж у хворих II ($9,63 \pm 0,43$ ммоль/л) та III груп ($6,19 \pm 0,23$) із достовірною різницею між групами ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$). Показники коливання глікемії мали таку ж тенденцію, що і рівень середньодобової глікемії з найбільшим рівнем в I групі ($5,1 \pm 0,4$ ммоль/л) і найменшим в III групі ($2,57 \pm 0,38$ ммоль/л) при $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,001$ та $p_3 < 0,01$.

Вміст глікозильованого гемоглобіну був підвищеним у пацієнтів як за наявності ЦД 2 типу, так і за відсутності діагностованого до того діабету на тлі гіперглікемії (II група). Вміст HbA1c у пацієнтів III групи знаходився в межах припустимої референтної норми, але за отриманими даними, був вищим за 5,7%, що може бути визначеним як переддіабет [34].

Показник	В цілому по групі	I група	II група	III група	Достовірність
Лі інтоксикації в модифікації В.К.Островського	8,69±0,88	10,24±2,22	9,77±1,6	5,27±0,6	p1>0,05
					p2<0,05
					p3<0,05
Лі інтоксикації Я.Я.Кальф-Каліфа	8,69±1,39	9,61±1,4	7,19±0,85	4,3±0,46	p1>0,05
					p2<0,05
					p3<0,05
Індекс зсуву лейкоцитів	0,34±0,054	0,33±0,08	0,5±0,08	0,26±0,08	p1<0,05
					p2>0,05
					p3<0,05
Середньодобова глікемія (ммоль/л)	9,9±1,5	11,89±0,64	9,63±0,43	6,19±0,23	p1<0,01
					p2<0,001
					p3<0,001
Коливання глікемії	4,09±0,6	5,1±0,41	3,85±0,39	2,57±0,38	p1<0,05
					p2<0,001
					p3<0,001
Глікозильований гемоглобін (%)	9,4±0,51	10,87±0,65	10,72±0,74	5,8±0,23	p1>0,05
					p2<0,01
					p3<0,001
Паратгормон (пг/л)	50,0±1,86	54,15±2,2	54,68±3,01	38,52±2,3	p1>0,05
					p2<0,001
					p3<0,001
<i>p1 - різниця між I та II групами, p2 - між I і III групами, p3 - між II та III групами</i>					

Таблиця 3.1.3. Основні лабораторні показники у пацієнтів із ГСО, ВЧУ та гіперглікемією.

Порівняно до пацієнтів I та II груп у хворих із транзиторною гіперглікемією рівень HbA1c був достовірно нижчим (p2<0,01, p3<0,001).

Показники вмісту паратгормону в сироватці крові у пацієнтів всіх трьох груп знаходились в межах припустимих референтних значень для даної методики, однак мало місце достовірне підвищення показника у пацієнтів I та II груп порівняно до пацієнтів із транзиторною гіперглікемією ($p_1 < 0,01$ та $p_2 < 0,01$). Рівень паратгормону сироватки крові у пацієнтів із встановленим ЦД 2 типу та на тлі сталої гіперглікемії був практично однаковим без статистичної різниці.

3.2. «Клінічний портрет» хворого на цукровий діабет 2 типу як сприятлива передумова розвитку ускладненого перебігу ГСО.

Сучасною актуальною світовою медичною проблемою є коморбідність, оскільки саме вона визначає індивідуальний прогноз для кожного пацієнта і формує певні соціальні наслідки на популяційному рівні [128,130,219,221].

В підвищенні ефективності діагностики та лікування коморбідних станів вагомого значення набуває так званий «клінічний портрет» пацієнта, зміни в якому можуть сприяти формуванню можливих «відмінних» ланок патогенезу ГСО [220].

На другому етапі, відповідно до дизайну, до дослідження було залучено 45 хворих віком від 38 до 75 років із ЦД 2 типу без ГСО, які перебували на обстеженні і лікуванні в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського» Національної академії медичних наук України за період з 2019 – 2021 роки.

За гендерним розподілом серед пацієнтів переважали особи жіночої статі (30 пацієнтів) із співвідношенням жінки:чоловіки як 2:1. Таке співвідношення зберігалось в 2019 та 2020 році, а в 2021 році чоловіків та жінок було порівну.

Переважну більшість пацієнтів склали особи від 61 до 70 років – 46,7% та від 51 до 60 років (24,4%) (рис.3.2.1).

Як свідчать отримані дані, 73,3% хворих мали середній ступінь важкості перебігу цукрового діабету в стадії субкомпенсації (88,9%). Слід відмітити, що 62,2% пацієнтів мали обтяжену ендокринологічну спадковість: наявність цукрового діабету 2 типу у матері, батька, або у найближчих родичів.

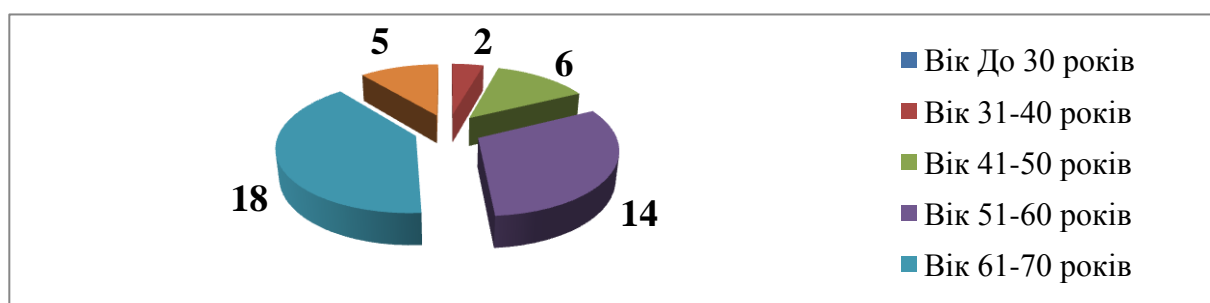


Рисунок 3.2.1. Віковий розподіл пацієнтів в групі.

Оскільки в цілому за клініко-анамнестичними критеріями (стаж цукрового діабету, значення індексу маси тіла, показників глікемії і глікозильованого гемоглобіну, тощо) група виявилась неоднорідною і з урахуванням літературних даних про кореляцію рівня глікозильованого гемоглобіну із низкою показників [222,223], для подальшого аналізу на основі визначеного рівня HbA1c провели розподіл пацієнтів по групам:

I група - 15 хворих із рівнем HbA1c до 7%,

II група - 21 хворий із вмістом HbA1c 7-10%,

III група - 9 пацієнтів із показниками HbA1c вище 10%.

Сформовані групи виявились однорідними за віковим та гендерним розподілом (табл. 3.2.1.). Середній вік хворих знаходився в межах $59,6 \pm 1,35$ років без статистичної відмінності по групам. Стаж ЦД 2 типу у пацієнтів в цілому складав $9,9 \pm 1,03$ роки з великими межами коливань від 1 до 25 років, збільшуючись в III групі пацієнтів. Індекс маси тіла у обстежуваних хворих сягав $31,07 \pm 0,84$ кг/м² з коливаннями від 22 до 44 кг/м² без статистичної різниці між групами ($31,7 \pm 1,15$, $31,3 \pm 1,4$, $29,5 \pm 1,8$ кг/м² в I, II та III групах відповідно). Із них у 11 пацієнтів визначався абдомінальний тип ожиріння, а у 34 хворих мав місце рівномірний розподіл підшкірно-жирової клітковини.

Рівень HbA1c (табл.3.2.1.) сягав в середньому по групі $8,8 \pm 0,29\%$ із коливаннями від 5,0% до 12,5% з достовірною різницею зростання по групам ($p < 0,001$), що підтверджує збереження принципу розподілу пацієнтів. Проведений аналіз не виявив кореляційних зв'язків між показником індексу маси тіла (ІМТ) та рівнем глікозильованого гемоглобіну у досліджуваного контингенту хворих. За даними О.М. Приступюк та співавт. (2018) визначальним є абдомінальний тип ожиріння, а не загальний показник ІМТ. У наших пацієнтів абдомінальний тип ожиріння був зазначений в 24,4% випадків і тому кореляцію не визначали [224].

	Загалом (n=45)	I група (n=15)	II група (n=21)	III група (n=9)	Достовірність
Вік (роки)	59,6±1,35 (38-75)	59,3±1,8	59,6±2,5	60,4±1,8	p1>0,05
					p2>0,05
					p3>0,05
Стаж ЦД (роки)	9,9±1,03 (1-25)	7,16±1,6 (1-20)	10,6±1,64 (1-25)	13±1,8 (3-21)	p1>0,05
					p2>0,05
					p3<0,05
Коморбідність (кількість захворювань)	10,36±0,49 (5-20)	10±0,75	10,9±0,84	9,7±0,8	p1>0,05
					p2>0,05
					p3>0,05
ІМТ (кг/м²)	31,07±0,87 (22-44)	31,7±1,15	31,3±1,4	29,5±1,8	p1>0,05
					p2>0,05
					p3>0,05
Нь1А1с (%)	8,08±0,29 (5,0-12,5)	6,2±0,19	8,15±0,19	11,07±0,26	p1<0,001
					p2<0,001
					p3<0,001
Середньодобова глікемія (ммоль/л)	8,15±0,29 (4,4-13,5)	6,5±0,29	8,4±0,25	10,4±0,63	p1<0,001
					p2<0,05
					p3<0,001
Коливання середньодобової глікемії (ммоль/л)	4,6±0,34 (0,3-11,6)	2,74±0,28	5,08±0,38	6,8±0,84	p1<0,001
					p2<0,05
					p2<0,05
<p>p1 - статистична різниця між I та II групами p2 - статистична різниця між II та III групами p3 - статистична різниця між I та III групами</p>					

Таблиця 3.2.1. Клініко-анамнестичні показники та характеристика глікемії у хворих на цукровий діабет 2 типу

Середньодобова глікемія при загальному рівні $8,15 \pm 0,29$ ммоль/л статистично відрізнялась по групах, зростаючи від першої ($6,5 \pm 0,29$ ммоль/л) до третьої ($10,4 \pm 0,63$ ммоль/л). Аналогічна тенденція мала місце і при визначенні коливань середньодобової глікемії з показниками $2,74 \pm 0,28$ ммоль/л, $5,08 \pm 0,38$ ммоль/л та $6,8 \pm 0,84$ ммоль/л в I, II та III групах відповідно і коливаннями від 0,3 до 11,6 ммоль/л в цілому.

У всіх пацієнтів мала місце виразна поліморбідність. Так, в цілому по групі на одного пацієнта припадало від 5 до 20 захворювань, що склало $10,36 \pm 0,49$ без статистичної різниці по групах, що підтверджує відсутність суттєвого впливу стажу діабету та ІМТ на формування поліморбідності (кореляція між показниками відсутня). Найчастіше діагностувались (табл.3.2.2): метаболічна енцефалопатія з лікворно-венозною дистензією (95,5%) гіпертонічна хвороба та полінейропатія (91,1%), ретинопатія (86,7%), кардіопатія (60%), патологія щитоподібної залози та жировий гепатоз (55,6% та 57,8% відповідно), ожиріння та кардіосклероз (46,7% та 44,4% відповідно).

		2019 рік (n=16)	2020 рік (n=14)	2021 рік (n=15)	Всього	
					Кількість	%
	Енцефалопатія	15	14	14	43	95,5
	Полінейропатія	15	12	14	41	91,1
	Ретинопатія	14	13	12	39	86,7
	Гіпертонічна хвороба	14	14	13	41	91,1
ІХС	Кардіопатія	8	9	10	27	60
	Кардіосклероз	7	6	6	20	44,4
	Стенокардія	5	4	4	13	28,9
	СН 0	3	3	2	8	17,8
	Сн I	4	5	9	18	40
	СН ІІА	2	2	2	6	13,3
	Патологія щитоподібної залози	11	11	3	26	5,6
	Жировий гепатоз	7	8	11	26	57,8
	Ожиріння	6	6	9	21	46,7

Таблиця 3.2.2. Структура коморбідності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Також слід відмітити, що у пацієнтів були діагностовані захворювання, які не увійшли в зазначений перелік і можуть бути позначені як «інші». Серед цієї групи були: астено-невротичний синдром, вестибуло-атактичний синдром, нефропатія, пієлонефрит, гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція, гонартроз, хронічний панкреатит, холецистит, жовчо-кам'яна хвороба, ангіопатія нижніх кінцівок, кіста нирки, остеохондроз, подагра, підкорковий синдром, диссомнія, та інші.

Аналіз показників гемограми у виділених групах не мав суттєвих відхилень і свідчив про відсутність ознак запальної реакції (табл. 3.2.3)

	I група (n=15)	II група (n=21)	III група (n=9)	Достовірність
Індекс зсуву (ІЗ)	0,05±0,009 (0,016- 0,16)	0,048±0,07 (0,015-0,14)	0,09±0,03 (0,017- 0,27)	p1>0,05
				p2<0,05
				p3<0,05
Реактивна відповідь нейтрофілів (РВН)	4,17±0,78 (0,73- 11,92)	2,4±0,53 (0,43-11,83)	5,11±1,37 (0,92-12,3)	p1<0,05
				p2<0,05
				p3>0,05
<p>p1 - статистична різниця між I та II групами p2 - статистична різниця між II та III групами p3 - статистична різниця між I та III групами</p>				

Таблиця 3.2.3. Лейкоцитарні індекси у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Хоча наведені в табл. 3.2.3. показники свідчать про несуттєвий рівень інтоксикації та запального процесу, достовірні різниці між I-II та III групами для ІЗ та РВН між II і I-III групами може вказувати на наявність «прихованих» гомеостатичних процесів, які детермінуються, скоріш за все, особливостями коморбідної патології в групах і, з огляду на принципи розподілу груп за рівнем глікемії, можливо, рівнем глікозування білків.

Метаболічний статус пацієнтів оцінювали за показниками ліпідограми (табл.3.2.4.).

	Загальна кількість (n=45)	I група (n=15)	II група (n=21)	III група (n=9)	Достовірність
Загальний холестерин	5,82±0,18 (4,2-9,58)	5,9±0,28	5,68±0,32	6,02±0,27	p1>0,05
					p2>0,05
					p3>0,05
Ліпопротеїди високої щільності	1,04±0,039 (0,62-1,6)	1,15±0,073	1,02±0,054	0,9±0,065	p1>0,05
					p2>0,05
					p3<0,01
Коефіцієнт атерогенності	4,95±0,23 (3,0-9,73)	4,57±0,37	4,86±0,38	5,77±0,25	p1>0,05
					p2>0,05
					p3<0,05
Тригліцериди	1,78±0,13 (0,67-5,45)	1,56±0,15	1,73±0,23	2,27±0,26	p1>0,05
					p2>0,05
					p3<0,05
Ліпопротеїди низької щільності	4,76±0,15 (3,13-6,8)	4,46±0,22	4,6±0,2	5,6±0,32	p1>0,05
					p2<0,05
					p3<0,05
Ліпопротеїди дуже низької щільності	0,85±0,073 (0,34-2,59)	0,72±0,07	0,78±0,11	1,2±0,2	p1>0,05
					p2>0,05
					p3>0,05

p1 - статистична різниця між I та II групами
p2 - статистична різниця між II та III групами
p3 - статистична різниця між I та III групами

Таблиця 3.2.4. Показники ліпідограми у хворих на цукровий діабет 2 типу

За отриманими даними, у всіх пацієнтів визначалась дисліпідемія із зниженням ліпопротеїдів високої щільності (ЛВЩ) та підвищенням інших складових ліпідограми із максимальною виразністю у пацієнтів III групи при зростанні рівня HbA1c вище 10%.

В цілому по групі мало місце підвищення рівню загального холестерину до 5,82±0,18 ммоль/л без статистично достовірної різниці між групами ($p<0,05$), коефіцієнту атерогенності до 4,95±0,23 із достовірною різницею між I та III групами, ліпопротеїдів низької щільності в 1,8 рази (4,76±0,25 ммоль/л) із достовірною різницею між I-III та II-III групами ($p<0,05$) В той же час вміст ЛВЩ був нижчим за норму, дорівнюючи 0,9±0,065 ммоль/л в третій групі і 1,04±0,039 ммоль/л по групі в цілому.

Результати дослідження тенденцій та стану кісткового метаболізму у 18 хворих із досліджуваного контингенту наведені в табл.3.2.5.

	Значення показника	Референтна норма
Глікозильований гемоглобін	8,47±0,37 (5,4-11,7)	до 6 %
Середньодобова глікемія	8,37±0,37 (5,9-12)	Індивідуально
Коливання середньодобової глікемії	5,26±0,57 (1,8-11,6)	Індивідуально
Ліпопротеїди низької щільності	4,9±0,23 (3,13-6,4)	<2,5 ммоль/л
Інтерлейкін 6	13,08 ± 0,68 (5,9-19,6)	0-10 пкг/мл
Фактор некрозу пухлин α	9,76±0,66 (6,2-16,5)	0,6 пкг/мл
Паратгормон	64,84 ± 6,9 (28,6-168,5)	10,4-66,5 пг/мл
Кальцій	2,06 ± 0,03 (1,9-2,4)	2,10-2,60 ммоль/л

Таблиця 3.2.5. Узагальнені показники метаболічних змін у хворих на цукровий діабет 2 типу.

В цій так званій «фокусній групі» основні показники, які аналізувались (рівень HbA_{1c}, середньодобова глікемія та її коливання, вміст ЛПНЩ), статистично не відрізнялись від загальних по групі (p<0,05), тому, вірогідно, визначені тенденції можна поширювати на групу в цілому. У всіх пацієнтів мало місце підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ФНП-α), за винятком 1 пацієнта, у якого рівень ІЛ – 6 був в межах референтного значення показника. Вміст ФНП - α був підвищеним в 1,9 – 2,3 рази практично у всіх досліджуваних хворих відносно верхньої межі припустимих значень. Рівень паратгормону сироватки крові, знаходився в межах нормальних значень для даної методики, але

статистично був співставимим з верхньою межею. Слід звернути увагу на дуже широкий діапазон коливань показника: від 28,62 пг/мл до 168,5 пг/мл, що підтверджує фізіологічно зумовлений динамічний характер його змін у відповідь на коливання вмісту кальцію сироватки крові. В той же час рівень кальцію визначався в межах 1,9 – 2,4 ммоль/л ($2,06 \pm 0,03$ ммоль/л), що дещо нижче референтних значень. В 9 випадках одночасно визначали вміст іонізованого кальцію, який виявився зниженим навіть тоді, коли загальний рівень кальцію був в межах нормальних референтних значень. Однак через невелику кількість досліджень виявлені зміни можуть бути розцінені лише як тенденція і потребують подальшого визначення.

Проведеним аналізом встановлена наявність кількох корелятивних зв'язків. Прямої лінійної кореляції середньої сили між: рівнем глікозильованого гемоглобіну та коливаннями середньодобової глікемії ($R=0,5$), вмістом кальцію та рівнем ЛПНЩ ($R=0,5$). Виявлені також сильні кореляції: пряма між вмістом паратгормону та ФНП - α і ($R =0,6$) і зворотня між вмістом кальцію та рівнем паратгормону ($R=-0,6$).

3.3. Особливості клінічного перебігу ГСО у пацієнтів на тлі порушень метаболізму глюкози.

Відповідно до завдань другого етапу дослідження була розроблена стратегія визначення особливостей перебігу ГСО на тлі порушення метаболізму глюкози за якої передбачалось виявлення особливостей шляхом порівняння в 4 сформованих клінічних групах, характеристика яких детально наведена в розділі 2.

В цілому серед контингенту хворих із ГСО встановлена перевага пацієнтів жіночої статі (1:1,8) практично з рівною частотою за відсутності порушень вуглеводного обміну (1:1,6) в I та II групах і максимальною перевагою в IV групі (1:2,2). Виявлена також різниця і вікової структури пацієнтів (рис. 3.3.1.) із збільшенням питомої ваги більш молодого контингенту хворих від 19 до 40 років за відсутності порушень вуглеводного обміну (63,1%) в I та II групах та осіб старшого віку від 51 до 70 років в III та IV групах.

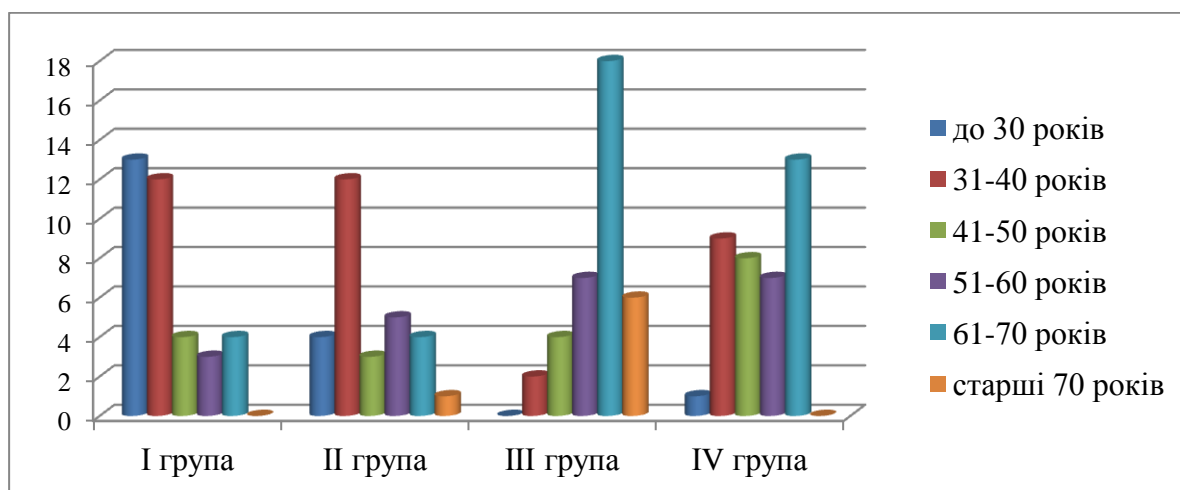


Рисунок 3.3.1. Віковий розподіл пацієнтів в групах.

Про дослідженні анамнезу хвороби (рис.3.3.2.) встановлено, що більш раннє звернення (до 7 днів) було характерним, більш за все, для пацієнтів II групи на тлі основного етіопатогенетичного фактора ГСО – синуситу (62,1%) і для хворих з ГСО на тлі ІНЦД (48,6%).

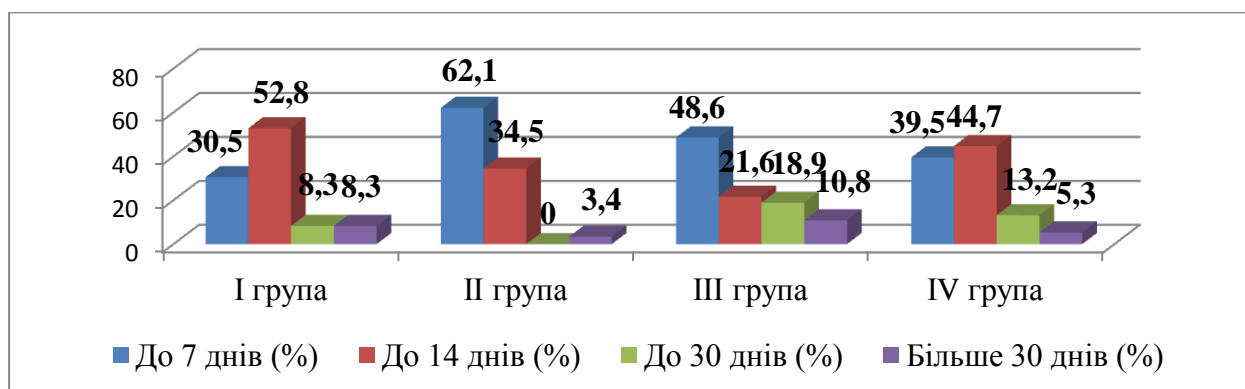


Рисунок 3.3.2. Тривалість анамнезу захворювання у пацієнтів із ГСО.

Практично з рівною частотою до 7 днів захворювання звертались пацієнти I групи (30,5%) і хворі IV групи (36,8%). В строки до 14 днів за спеціалізованою допомогою звернулись 52,8% пацієнтів I, 44,7% хворих IV, 34,5% II і 21,6% хворих III групи. У частки хворих з порушенням вуглеводного обміну (27,9% в III групі і 18,2% в IV групі) анамнез хвороби був більш тривалим і склав від 14 днів до 3 місяців. Слід вказати, що при поглибленому вивченні анамнезу і пацієнтів III та IV груп, які звернулись в строки до 7 днів, мали місце короткочасні епізоди болю – «важкості» - зниження слуху в строки від 10-14 днів до 1-2 місяців перед теперішнім зверненням. І тільки за наявності стійкої симптоматики, на думку пацієнтів – «гострої», вони звертались або були скеровані сімейним лікарем за отоларингологічною допомогою.

Встановлено також, що обтяжений анамнез (наявність ЦД у найближчих родичів) мав місце у 1 пацієнта I групи, 4 пацієнтів II групи, у 13 (35,1%) і 11 хворих (28,9%) III та IV груп відповідно.

Структура основних скарг пацієнтів наведена на рисунку 3.3.3..

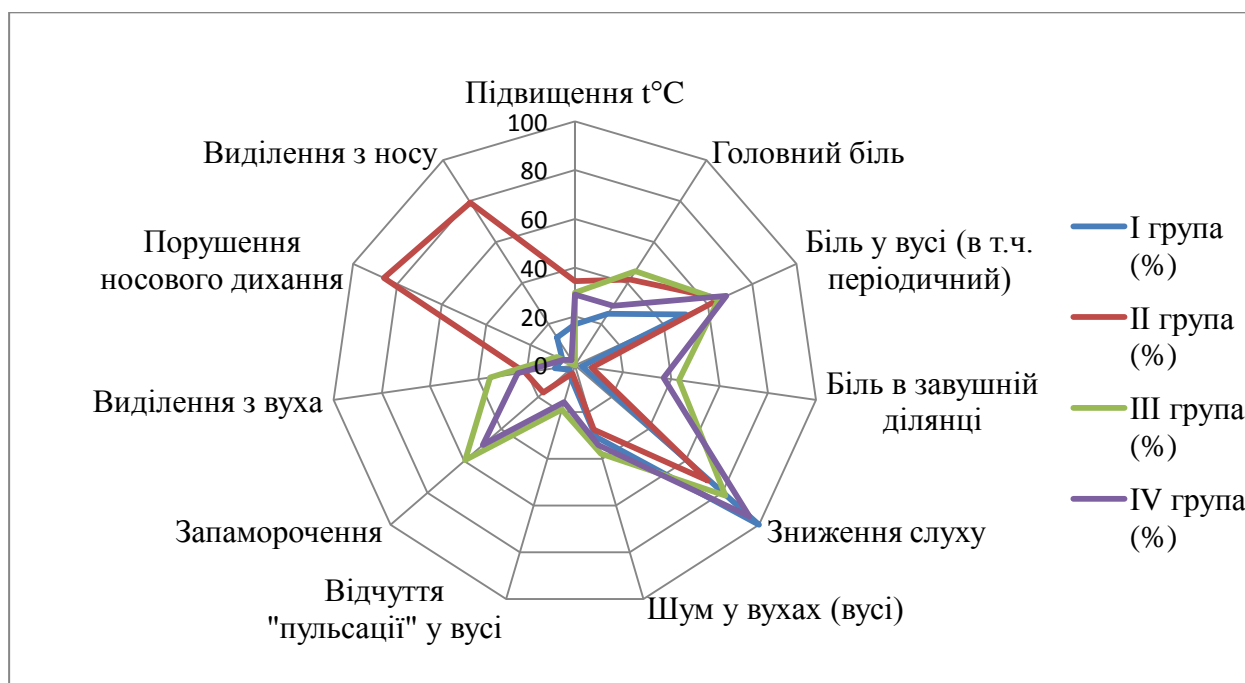


Рисунок 3.3.3. Структура основних скарг у хворих із ГСО.

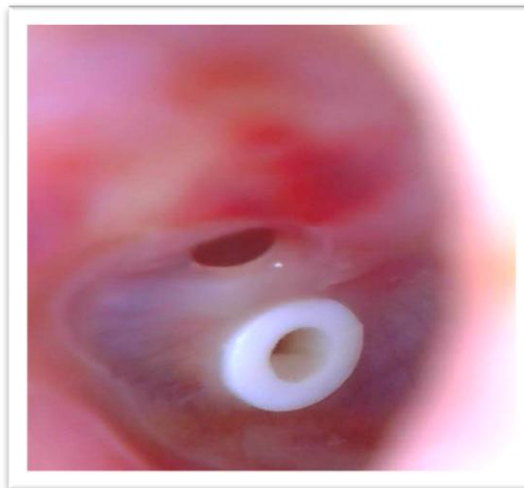
Досить велика питома вага скарг на порушення носового дихання (86,2%) і виділень з носа (73,0%) у пацієнтів II групи зумовлена основним патогенетичним фактором ГСО – синуситом. Відмінною у пацієнтів із ПМГ була питома вага скарг на біль в заушній ділянці (переважно періодичний), відчуття «важкості» в заушній ділянці у 43,2% пацієнтів III та у 36,8% хворих IV групи порівняно до 2,8% і 6,95% в I та II групах відповідно. Збільшувалась також значимість скарг на «пульсацію» у вусі (18,9% і 15,8% в III та IV групах проти 5,6% і 3,4% в I та II групах), запаморочення (59,5% і 50% у хворих III та IV груп проти 2,8% і 17,2% в I та II групах відповідно). Характерним виявилось те, що у 44,7% (17 пацієнтів) IV групи напередодні надходження в стаціонар було одноразове «немотивоване» підвищення температури тіла до 38⁰С без респіраторних симптомів.

При проведенні отоскопії (рис.3.3.4.) як основного критерію ГСО у пацієнтів з ПМГ практично з рівною питомою вагою візуалізувались гіперемія з інфільтрацією барабанної перетинки без пізнавальних контурів (45,8% та 44,7% на тлі ЦД та в IV групі) і потовщена мутна барабанна перетинка з нечіткими пізнавальними контурами (48,5% та 47,4% в III та IV групах відповідно). Відмінним від пацієнтів I та II груп було невиразне випинання барабанної перетинки в задніх або задньо-верхніх відділах (A,D) в 44,4% та 36,8% випадків у

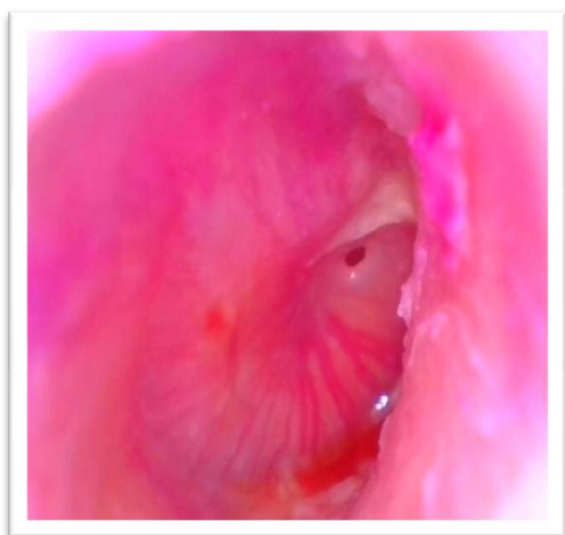
хворих III та IV груп, що на тлі підвищення температури тіла при надходженні на лікування помилково розцінювалося як прояв вірусного (бульозного) отиту. У 18,9% хворих ІНЦД на тлі наявності виділень з вуха було діагностовано наявність перфорації барабанної перетинки нетипової локалізації в задньому або задньо-верхньому відділі.



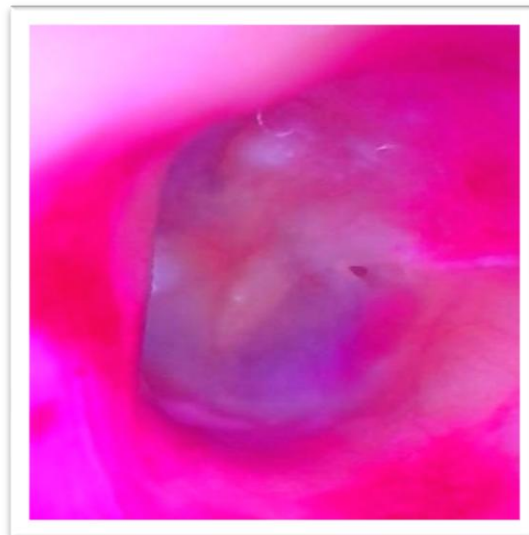
А



В



С



D

Рисунок 3.3.4. Особливості отоскопічної картини.

Супутня патологія у досліджуваних хворих складала певний коморбідний фон, який відрізнявся у пацієнтів в групах. Так в I групі коморбідні стани виявлені в 33,3 % випадків і полягали переважно в проявах ангіодистонії і астеничного синдрому. В II групі коморбідний фон виявлений у 48,3% пацієнтів, а на тлі порушення вуглеводного обміну коморбідність була значно вищою і складала 63,2% в IV групі і виявлена у 75,7% хворих з ІНЦД. В структурі коморбідної патології у пацієнтів із ПМГ були : дисциркуляторна енцефалопатія, ангіопатія сітківки, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, кардіосклероз, полінейропатія, остеохондроз, вестибулоатактичний і церебрастенічний синдроми, ожиріння (рис.3.3.5). Слід також зазначити, що у пацієнтів III та IV груп коморбідність складала більш ніж 2 захворювання одночасно.

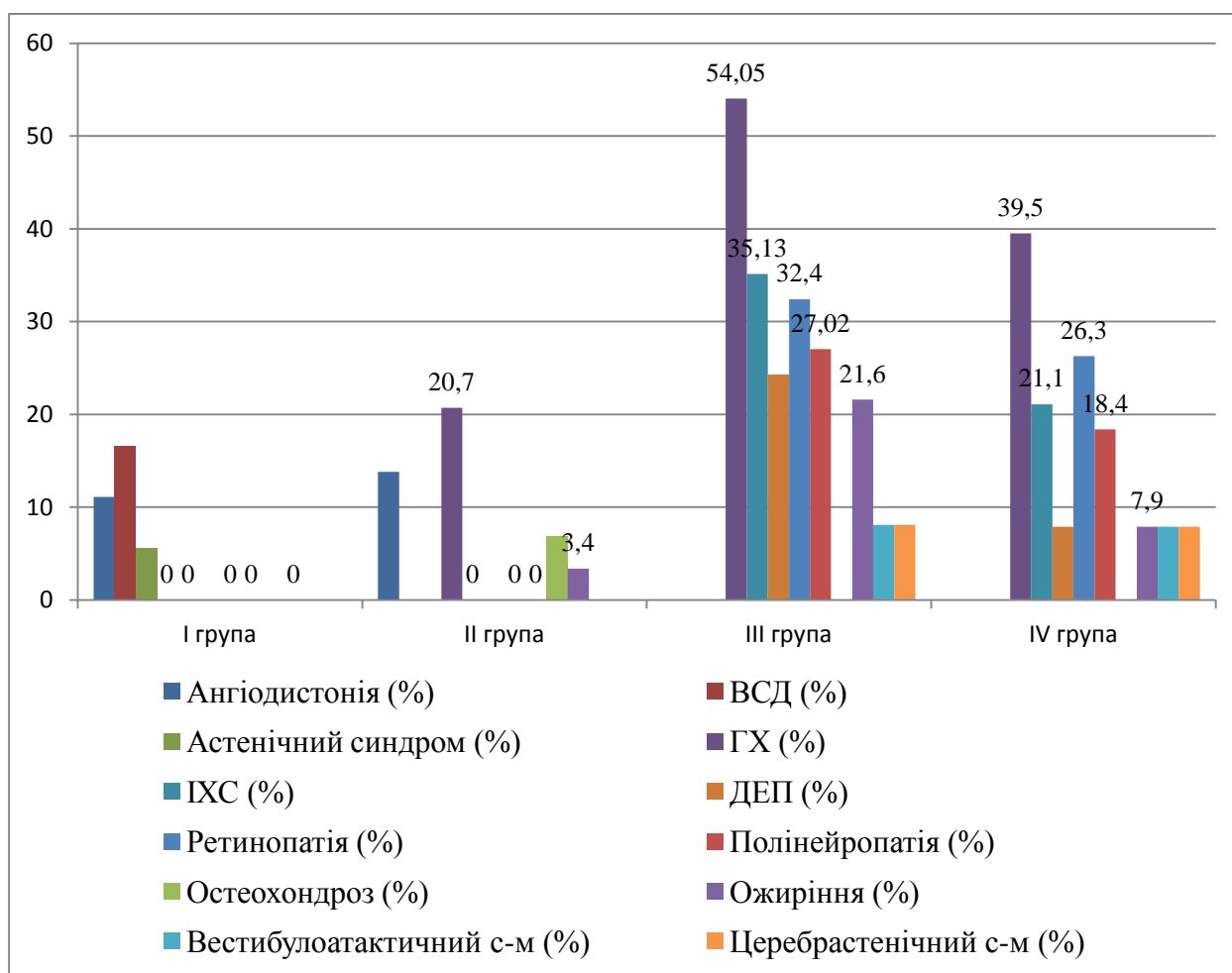


Рисунок 3.3.5. Структура коморбідності в групах.

Оскільки певні захворювання в структурі коморбідності пацієнтів III та IV груп визнають як ускладнення цукрового діабету і ПМГ (ретинопатія,

полінейропатія, ІХС та ін.) було проведено паралельне дослідження рівнів глюкози та глікозильованого гемоглобіну в групах (табл.3.3.1).

	I група (n=17)	II група (n=15)	III група (n=20)	IV група (n=21)
Глюкоза крові (ммоль/л)	4,8±0,2 (3,4-6,0) * **	5,0±0,18 (3,9-6,0) *** ****	10,7±0,8 (4,2-15,6) *****	6,8±0,15 (5,2-8,2)
Глікозильований гемоглобін (%)	4,9±0,2 (3-6,3) * **	4,8±0,2 (3,8-6,0) *** ****	9,8±0,5 (6,9-13,1) *****	8,01±0,2 (6,8-9,5)
* - достовірність різниці показників I-III груп (p<0,001)				
** - достовірність різниці показників I-IV груп (p<0,001)				
*** - достовірність різниці показників II-III груп (p<0,001)				
**** - достовірність різниці показників II-IV груп (p<0,001)				
***** - достовірність різниці показників III-IV груп (p<0,05)				

Таблиця 3.3.1. Порівняльна характеристика показників обміну глюкози в групах.

Як і в цілому, в групах зберігалась достовірна різниця показників рівня глюкози крові в I-III, I-IV, II-III, II-IV групах за відсутності статистичної різниці між I та II групами, що свідчить на користь коректності при формуванні груп. Наявність достовірної різниці між показниками у пацієнтів III та IV груп свідчить про більш глибокий негативний вплив на метаболізм глюкози при встановленому діагнозі цукрового діабету. В той же час достовірне підвищення вмісту глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів IV групи порівняно до хворих із ГСО без ПМГ, вказує на здатність навіть транзиторних порушень метаболізму глюкози впливати на виникнення порушень аналогічних цукровому діабету. Вміст HbA1c був відповідним показникам глюкози по групах з тією ж достовірністю. Проведеним вивченням кореляції встановлено наявність сильного кореляційного зв'язку між рівнем глюкози сироватки крові і вмістом глікозильованого гемоглобіну ($r=0,8$) у пацієнтів із ІНЦД і слабку кореляцію ($r=0,33$) між показниками у пацієнтів IV групи.

Аналіз слухової функції у пацієнтів із ГСО за даними аудіометричного дослідження за рівнями повітряної та кісткової проводимості в дБ на стандартних частотах наведених в таблицях 3.3.2. та 3.3.3. відповідно.

	125 Гц	250 Гц	500 Гц	1000 Гц	2000 Гц	4000 Гц	8000 Гц
I група (n=36)	33,1±1,9 (10-60) * **	32,72±1,75 (10-60)* **	33,3±1,5 (20-55) * **	37,2±1,9 (20-70) * **	35±2,2 (20-80) * **	43,06±2,5 (10-90) * **	47,57±2,5 (10-80) * **
II група (n=29)	32,9±2,9 (5-80) *** ****	35,7±2,9 (5-80) *** ****	38,3±3,18 (5-80) ****	40,3±3,7 (5-90) ****	38,2±3,7 (5-90) *** ****	48,5±4,1 (5-90) ***	48±4,1 (10-90) ****
III група (n=37)	43,25±2,6 (10-80)	42,7±2,5 (10-75)	43,65±2,8 (10-80)	47,9±2,9 (10-90)	49,46±3,2 (20-90)	57,36±3,4 (20-90)	58,3±3,7 (25-95)
IV група (n=38)	47,9±2,6 (20-80)	46,58±2,7 (15-30)	48,7±2,7 (20-100)	52,8±3,1 (25-110)	51,45±3,2 (20-110)	58,66±3,4 (5-100)	64,6±3,1 (30-95)
	* - достовірність різниці показників I-III груп (p<0,05)						
	** - достовірність різниці показників I-IV груп (p<0,05)						
	*** - достовірність різниці показників II-III груп (p<0,05)						
	**** - достовірність різниці показників II-IV груп (p<0,05)						

Таблиця 3.3.2. Пороги повітряно проведених звуків у пацієнтів досліджуваних груп.

Виявлено достовірне (p<0,05) підвищення порогів повітряно проведених звуків у пацієнтів III та IV груп порівняно до хворих без ПМГ. Виключення складає відсутність статистично значимої відмінності показників звукопроведення на частотах 500,1000 та 8000Гц у пацієнтів II та III груп і на частоті 4000 Гц у пацієнтів II та IV груп, що наочно показано на рисунку 3.3.6.

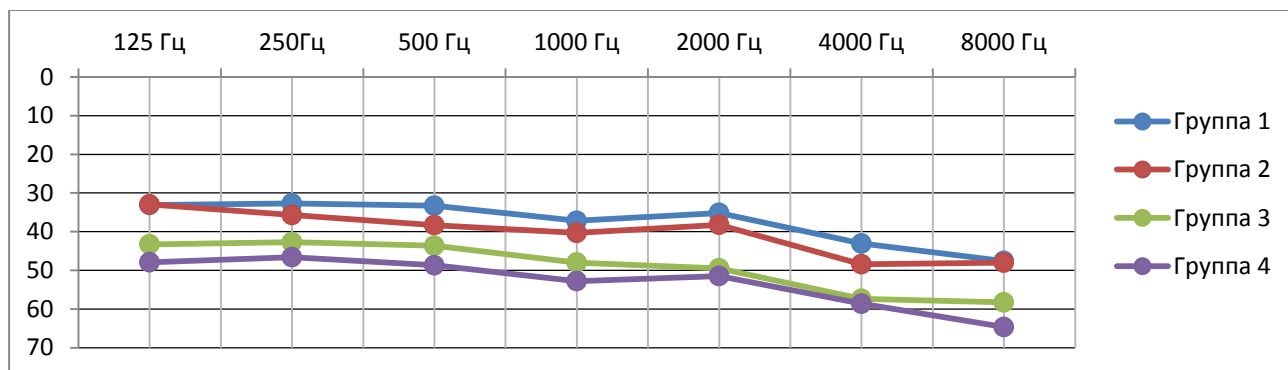


Рисунок 3.3.6. Пороги повітряної провідності у пацієнтів із ГСО.

Стан системи звукосприйняття оцінювали по рівню порогів кістково проведених звуків (табл.3.3.3).

	125 Гц	250 Гц	500 Гц	1000 Гц	2000 Гц	4000 Гц	8000 Гц
I група (n=36)	6,67±0,7 (0-20) * **	8,3±0,6 (0-15) * **	9,6±0,98 (0-35) * **	11,1±0,87 (0-20)* **	15,8±1,3 (0-40)* **	18,75±1,7 (5-50)* **	18,7±1,4 (5-40)* **
II група (n=29)	9,5±1,3 (0-30) *** ****	10,7±1,4 (0-40) *** ****	11±1,5 (0-40)**** ****	12,8±1,8 (0-50)*** ****	17,6±2,5 (0-60)*** ****	20±2,7 (0-60)*** ****	17,05±2,3 (5-40)*** ****
III група (n=37)	19,97±1,6 (5-40)	18,65±1,7 (0-40)	22,3±2 (0-50)	27,03±2,5 (5-60)	38,1±2,7 (10-70)	38,14±2,2 (20-70)	37,4±1,9 (20-60)
IV група (n=38)	19,6±1,6 (10-50)	18,9±1,9 (5-50)	20,9±2,1 (10-65)	23,3±2,27 (10-70)	31,3±2,2 (10-65)	35,5±2,1 (5-60)	33,2±2,1 (10-60)
	* - достовірність різниці показників I-III груп (p<0,001)						
	** - достовірність різниці показників I-IV груп (p<0,001)						
	*** - достовірність різниці показників II-III груп (p<0,001)						
	**** - достовірність різниці показників II-IV груп (p<0,001)						

Таблиця 3.3.3. Пороги кістково проведених звуків у пацієнтів досліджуваних груп.

Відповідно до даних таблиці 3.3.3. підвищення порогів кістково проведених звуків мало місце у пацієнтів усіх груп, але на тлі ПМГ (III та IV група) воно було більш виразним, перевищуючи показники пацієнтів I та II груп майже в 2 рази та з достовірною відмінністю (p<0,001). Слід наголосити, що на цьому тлі достовірної різниці порогів кістково та повітряно проведених звуків між I-II та III-IV групами виявлено не було (p>0,05). Однак при проведенні порівняльної оцінки кістково-повітряного інтервалу достовірної відмінності його величини у пацієнтів I-II та III-IV груп виявлено не було, навіть на частотах мовного діапазону 500Гц та 1000Гц у пацієнтів із ІНЦД кістково-повітряний інтервал скорочувався. Означені тенденції різниці проілюстровані на малюнку рис.3.3.7.

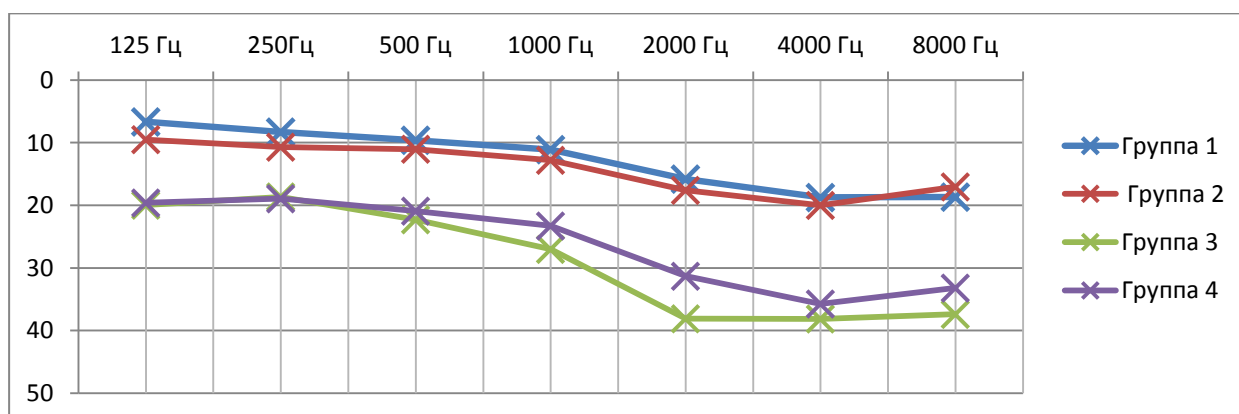


Рисунок 3.3.7. Пороги кісткової провідності у пацієнтів із ГСО.

При виконанні «рутинного» клініко-діагностичного алгоритму у пацієнтів з ГСО візуалізація методом КТ пірамід скроневих кісток не є діагностичним заходом першого рівня і виконується з урахуванням індивідуальних показань. До них відносять : посилення больового синдрому, поява реактивних явищ, неефективність консервативної терапії, відсутність або недостатня позитивна динаміка поновлення слухової функції, відмова хворого від проведення діагностичної тимпанопункції. З урахуванням означених показань КТ-дослідження пірамід скроневих кісток проведено у 48,6% хворих ІНЦД і у 57,9% хворих із ПМГ в ІV групі . Деструктивних змін в соскоподібному відростку у хворих з ПМГ в жодному випадку виявлено не було. Однак у всіх хворих виявлено зниження пневматизації клітин соскоподібного відростка : заповнення клітин м'якотканним компонентом (запальним вмістом) в періантральній (20%), періантральній і кутовій (30%) зонах, тотальне і субтотальне заповнення клітин соскоподібного відростка в 50% випадків (рис.3.3.8., А та Б) з наявністю рідини в 25% із них з відмінними особливостями результатів КТ-сканування у пацієнтів із ГСО ІІІ-ІV і І-ІІ груп, які детально наведені в розділі 5 дослідження.

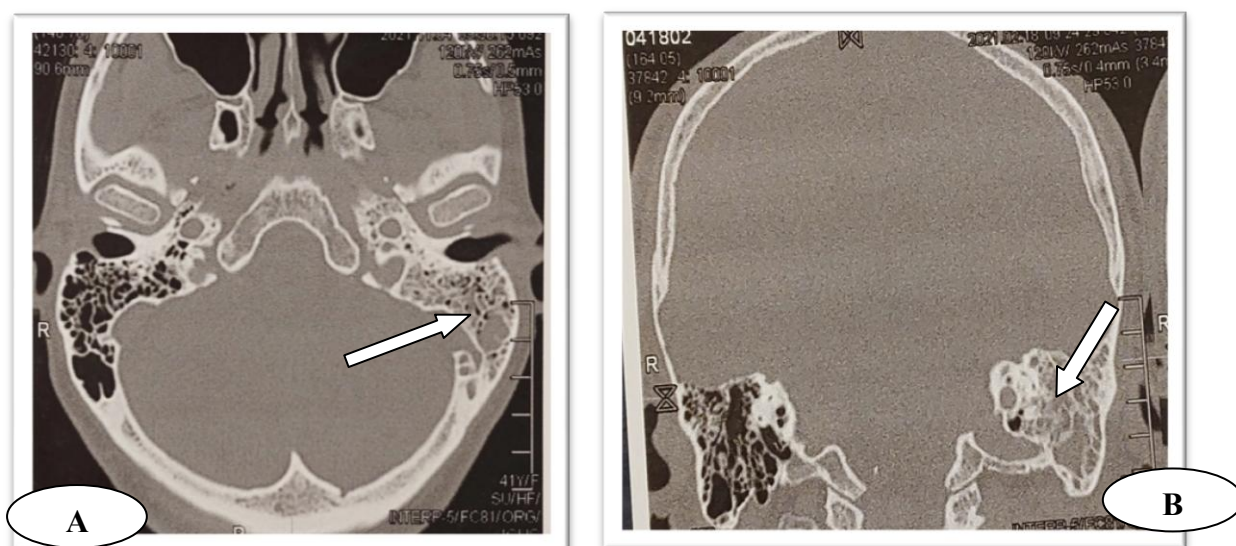


Рисунок 3.3.8. Субтотальне заповнення клітин СВ м'якотканним компонентом (А) та гіпопневматоз клітин СВ з наявністю рідини і тенденція до потоншення кісткових балочок на верхівці СВ (В)

3.4. Стан метаболізму кісткової тканини у пацієнтів із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози.

За даними літератури, мастоїдиту з нетиповим перебігом найчастіше притаманна відсутність деструкції та рясного гнійного вмісту, тому процес в соскоподібному відростку можна означити як остеїт [48,225], який за визначенням є запаленням кісткової тканини внаслідок інфекцій, травм або порушень обміну речовин.

Зважаючи на те, що сприятливим умовам притаманні чіткі ознаки індивідуальності (сенсibiliзація, імунні порушення, спадкові фактори, біохімічні зміни в організмі, тощо), все більше уваги приділяється визначенню впливу особливостей гомеостатичних процесів на перебіг захворювань ЛОР-органів загалом і запалень вуха зокрема [226,227].

Великого значення з цих позицій набуває цукровий діабет 2 типу як найпоширеніша обмінна патологія з невпинною тенденцією до зростання, схильністю формувати множинні ускладнення, які підвищують летальність і впливають на особливість перебігу багатьох захворювань [228,229,230].

За даними літератури, проведеними дослідженнями метаболізму кісткової тканини та стану опорно-рухового апарату на тлі ЦД доведений вплив порушень метаболізму глюкози на активізацію процесів резорбції кістки, зміну мінеральної щільності останньої і дисбаланс процесів ремоделювання [17,174,231], при тому, що стосовно впливу на показники кісткової резорбції – ремоделювання кістки ЦД 2 типу існують розбіжні відомості, що, можливо, залежить від нозології, для якої ЦД 2 типу є коморбідною патологією [175,176,232].

Вплив ЦД на стан кісткової тканини, наявність «прозапального фону» у таких хворих, залучення до запалення клітин соскоподібного відростка на тлі порушень вуглеводного обміну і його статистична значимість в клініці ГСО та його внутрішньочерепних ускладнень зумовили актуальність визначення особливостей метаболізму кісткової тканини у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ.

Всі хворі були обстежені відповідно до наведеного в розділі 2 діагностичного алгоритму.

Оскільки розподіл певних показників (глікозильованого гемоглобіну, паратгормону, кальцію, ФНП- α в окремих групах) відрізнявся від нормального, для візуалізації і загальної характеристики отриманих в ході дослідження статистичних даних була побудована нижче наведена діаграма розмаху (рис. 3.4.1), яка дозволяє за рахунок аналізу стійких центральних тенденцій та розкиду надати загальну статистичну оцінку сукупності, що аналізується.

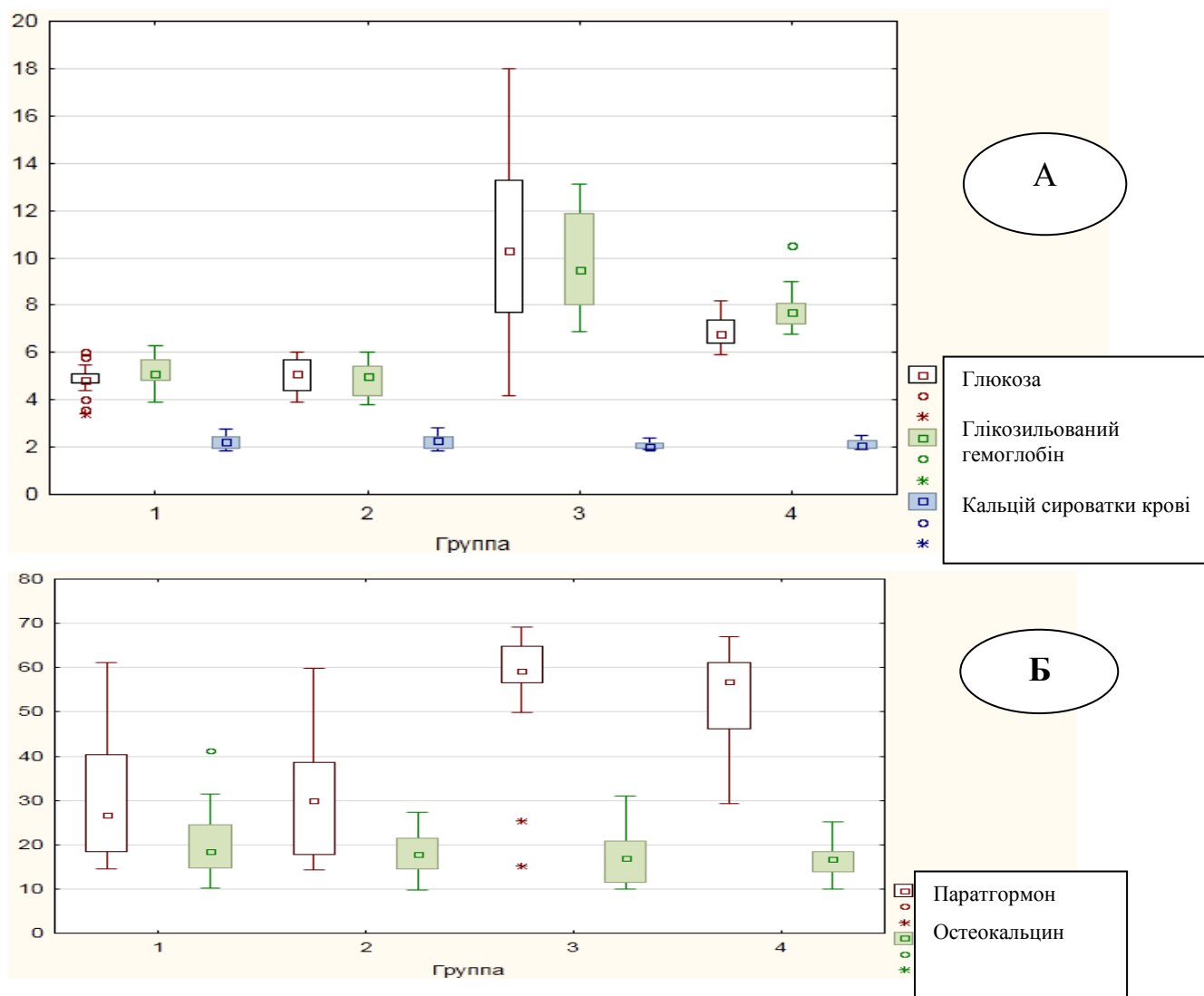


Рисунок 3.4.1. Діаграма розмаху показників вуглеводного обміну і кальцію (А) та маркерів метаболізму кісткової тканини (Б).

На наведеній діаграмі (А) показана наявність значного підвищення вмісту глюкози та глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів 4 та, в більшому ступені, 3 групи порівняно до показників у хворих 1 та 2 груп. При цьому рівень глюкози та

глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів 1 та 2 груп за центральними тенденціями та інтерквартильними інтервалами практично не відрізняються. Серед них за вмістом глюкози скорочення інтерквартильного інтервалу за наявності викидів в обидві сторони 1 група хворих із ГСО є дещо різномірною, що підтверджується розмахом показника глікозильованого гемоглобіну. Група хворих з метаболічними порушеннями за інтерквартильним інтервалом та розмахом показника є однорідною, але рівень глікозильованого гемоглобіну, котрий є вищим з наявністю зміщення максимального значення та наявністю викида в бік збільшення, свідчить про можливість більш глибоких порушень метаболічного обміну. Найбільш різномірною є група пацієнтів із ЦД 2 типу з наявністю великого інтерквартильного розмаху і наявністю значимої різниці між мінімальним (який сягає значень 1 та 2 групи) та максимальним значенням вмісту глюкози. Вміст глікозильованого гемоглобіну із інтерквартильним розмахом та крайніми значеннями є підвищеним, але рівень нижнього квартилю та відстань до мінімального значення дорівнюють аналогічним показникам 4 групи. В цілому діаграма підтверджує коректний розподіл пацієнтів в групі з урахуванням порушень вуглеводного обміну.

Вміст паратгормону (Б) є відповідним описаній вище тенденції значного підвищення показника в 3 та 4 групах. В 3 групі відносно підвищення показника має місце більш ніж у 50% хворих із скороченим інтерквартильним інтервалом. Рівень остеокальцину та кальцію крові в усіх групах за центральними тенденціями знаходиться практично на одному рівні.

Статистичні дані із визначенням достовірності отриманих результатів наведені в таблиці 3.4.1.

	1 група (ГСО) (n=17)	2 група (ГСО+синусит) (n=15)	3 група (ГСО+ЦД 2 типу) (n=20)	4 група (ГСО+ порушення метаболізму глюкози) (n=21)
Глюкоза крові (ммоль/л)	4,82±0,17 **	5,05±0,18 ****	10,6±0,82 *****	6,85±0,14 *** *****
Глікозильований гемоглобін (%)	5,17±0,17 **	4,95±0,17 ****	9,8±0,46 *****	7,78±0,19 *** *****
Паратгормон (пг/мл)	30,18±3,5 **	30,9±3,45 ****	56,8±3,02	52,56±2,7 *** *****
Остеокальцин (нг/мл)	20,76±1,9	18,13±1,4	17,02±1,3	16,5±0,9
Са сироватки крові (ммоль/л)	2,2±0,07	2,3±0,07	2,05±0,03	2,17±0,04
* - достовірність відмінності між 1 та 2 групами (p<0,001)				
** - достовірність відмінності між 1 та 3 групами (p<0,001)				
*** - достовірність відмінності між 1 та 4 групами (p<0,001)				
**** - достовірність відмінності між 2 та 3 групами (p<0,001)				
***** - достовірність відмінності між 2 та 4 групами (p<0,001)				
***** - достовірність відмінності між 3 та 4 групами (p<0,001)				

Таблиця 3.4.1. Показники метаболізму кісткової тканини у хворих на гострий середній отит.

Рівень глюкози периферичної крові був підвищеним (p<0,001) у пацієнтів 3 та 4 груп і достовірно відрізнявся від хворих 1 та 2 груп, що підтверджує коректність розподілу в групи. Але в той час, коли показники вмісту глюкози периферичної крові в 1 та 2 групах не мали статистичної значимої відмінності (p>0,05), аналогічні показники у пацієнтів 3 групи із ГСО на тлі ЦД 2 типу та у хворих із ГСО при порушенні метаболізму глюкози (4 група) мали достовірну відмінність (p<0,001).

Рівень глікозильованого гемоглобіну був підвищеним в 3 та 4 групах за наявності ЦД 2 типу (3 група) та транзиторних порушень метаболізму глюкози (4 група) із достовірною різницею між аналогічними даними у пацієнтів із ГСО (1 група) та пацієнтів із ГСО на тлі патології БНП (2 група) ($p < 0,001$). Для рівня глікозильованого гемоглобіну також зберігалась виявлена для показників вмісту глюкози в сироватці крові тенденція наявності статистичної різниці даних у пацієнтів 3 та 4 груп ($p < 0,001$), за відсутності достовірних відмінностей хворих на ГСО першої та другої груп ($p > 0,05$).

Показники рівня паратгормону сироватки крові в цілому знаходились в межах референтних значень показника для застосованої методики (10,4 – 66,5 пг/мл), але були достовірно підвищеними у пацієнтів 3 групи із ГСО на тлі ЦД 2 типу і у хворих із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози в 4 групі ($p < 0,001$) порівняно до пацієнтів 1 та 2 груп із ГСО без порушень вуглеводного обміну. На відміну від попередніх показників, рівень паратгормону статистично не відрізнявся як у пацієнтів 1-2, так і у хворих 3-4 груп ($p > 0,05$).

Показники маркеру ремоделювання кістки – остеокальцину також виявились в цілому в межах середніх значень референтної норми (8,4-33,9 нг/мл (жінки); 9,6-40,8 нг/мл (чоловіки)) для застосованої методики із зростанням вмісту у пацієнтів 1 групи та порівняним помірним зниженням його рівня у хворих 2-ї, 3-ї і , найбільш виразно, у хворих із ГСО на тлі наявності тимчасового порушення метаболізму глюкози (4 група). Однак при проведенні статистичної обробки даних достовірної відмінності вмісту остеокальцину між групами встановлено не було ($p > 0,05$), за винятком можливої відмінності ($p = 0,05$) рівнів показника у пацієнтів із ГСО (1 група) та хворих із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози (4 група).

Вміст загального кальцію сироватки крові також не мав достовірної різниці між групами ($p > 0,05$), але у пацієнтів із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози (3 та 4 групи) був порівняно нижчим і наближався до нижньої межі референтної норми (2,1-2,6 ммоль/л).

Оскільки метою дослідження було визначення наявності та спрямованості впливу порушень вуглеводного обміну на стан метаболізму кісткової тканини у хворих на ГСО, був проведений кореляційний аналіз виявлених змін показників (табл. 3.4.2).

	1 група (ГСО) (n=17)	2 група (ГСО+синусит) (n=15)	3 група (ГСО+ЦД 2 типу) (n=20)	4 група (ГСО+ порушення метаболізму глюкози) (n=21)
Глюкоза крові- HbA1c	—	—	+ (r=0,832)	+ (r=0,44)
HbA1c- Паратгормон	—	—	+ (r=0,705)	+ (r=0,812)
HbA1c - Остеокальцин	—	—	—	—
HbA1c - Ca	—	—	+ (r=-0,79)	+ (r=-0,44)
Паратгормон - Остеокальцин	—	—	—	—
Паратгормон - Ca	+ (r=-0,49)	—	+ (r=-0,776)	+ (r=-0,56)
Остеокальцин - Ca	—	—	—	+ (r=0,518)

Таблиця 3.4.2. Корелятивні зв'язки показників метаболізму кісткової тканини у пацієнтів із ГСО за наявності та відсутності ПМГ.

Загалом встановлена відсутність наявності кореляції рівнів глюкози крові і гликозильованого гемоглобіну, вмісту паратгормону, остеокальцину і кальцію у

пацієнтів 1 та 2 груп за відсутності ознак порушень метаболізму глюкози (рис.3.4.2).

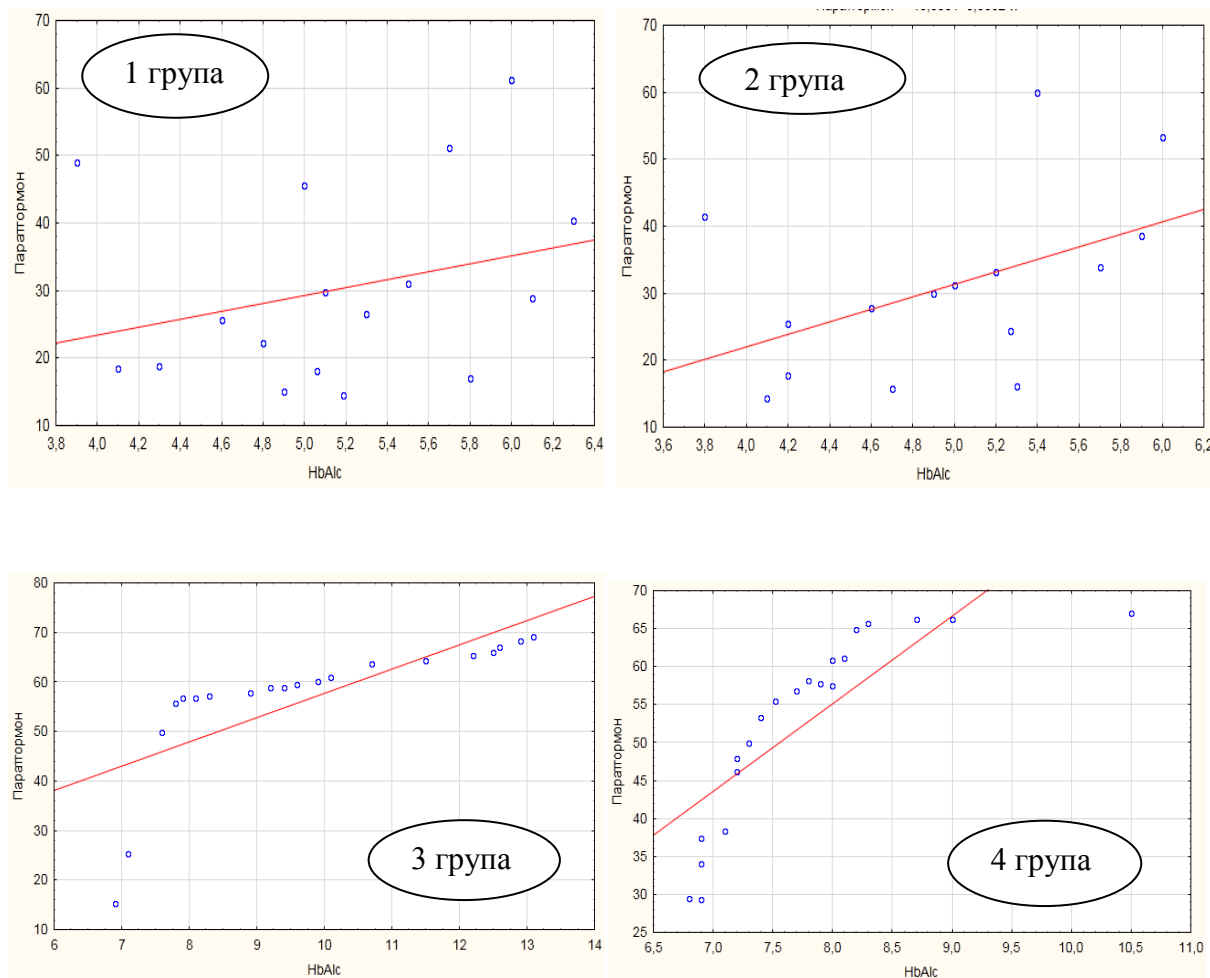


Рисунок 3.4.2. Порівняна характеристика виразності корелятивних зв'язків показників глікозильованого гемоглобіну та паратгормону в залежності від порушення вуглеводного обміну.

Виятком є встановлений слабкий зворотній зв'язок між показниками паратгормону та кальцію у пацієнтів 1 групи з ГСО. За наявності у хворих порушень вуглеводного обміну як у вигляді встановленого ЦД 2 типу (3 група), так і при транзиторній гіперглікемії і ознаках порушення обміну глюкози (4 група) встановлена наявність корелятивних зв'язків між рівнем глюкози крові та глікозильованим гемоглобіном, сильна у пацієнтів 3 групи на тлі ЦД 2 типу і слабка ($r=0,44$) у хворих із порушенням метаболізму глюкози (4 група).

Негативний вплив процесу глікозування при гіперглікемії на активізацію процесів кісткової резорбції проявився сильною кореляцією показників

глікозильованого гемоглобіну та паратгормону як на тлі ЦД 2 типу (3 група), так і при виявлених ознаках порушень метаболізму глюкози у хворих 4 групи ($r=0,705$ і $r=0,81$ відповідно).

На тлі ЦД 2 типу у пацієнтів 3 групи встановлена сильна зворотня кореляція рівнів паратгормону та кальцію ($r=-0,77$) і глікозильованого гемоглобіну та кальцію ($r=-0,79$). Ці зв'язки, хоча і були в наявності, виявились значно слабшими у пацієнтів із ознаками порушень метаболізму глюкози ($r=-0,56$ та $r=-0,44$ відповідно). Порушення вуглеводного обміну у хворих 4 групи сприяло формуванню прямої кореляції між вмістом остеокальцину та рівнем кальцію сироватки крові ($r=0,52$).

3.5. Особливості цитокинового профілю у пацієнтів із ГСО в умовах коморбідності із порушеннями метаболізму глюкози.

Відмінність етіології і патогенезу ГСО у дорослих полягає в модифікуючій дії на імунну відповідь тривалого впливу зовнішніх факторів, зміни функціонування гомеостатичних ланок з віком на тлі сформованої коморбідної патології. Складна взаємодія різних модифікованих факторів здатна зумовити відмінності перебігу ГСО і маскування однієї форми захворювання іншою.

Незаперечним впливовим фактором є наявність цукрового діабету, який здатен суттєво модифікувати патогенез і перебіг багатьох соматичних захворювань та їх ускладнень [233].

Залежність негативного впливу цукрового діабету від наявності та стадії декомпенсації та рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) показана проведеними дослідженнями. Зазначені зміни формують у хворих на цукровий діабет певний прозапальний фон, вплив якого реалізується через універсальні месенджери – цитокіни і який може бути передумовою розвитку атипового та/або ускладненого перебігу багатьох захворювань [233,234,235]. По проблемі СО проводилось визначення про- та протизапальних цитокинів переважно в середньому вусі у дітей, що в цілому зумовило актуальність дослідження цитокинового профілю у дорослих при ГСО з урахуванням ПМГ [89,236].

У відповідності до дизайну, завдань, матеріалу та методів дослідження (глава 2) проведено визначення вмісту цитокинів : ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП— α та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у співставленні з рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у 73 із ГСО в означених «фокусних» групах (глава 2.2 та глава 3.4). Доцільність включення до дослідження визначення ліпідного спектру крові обумовлена значенням дисліпідемії в клінічному портреті хворого на цукровий діабет 2 типу [237]. Базуючись на означених попередніх дослідженнях та даних літератури [238] із показників ліпідного спектру крові для спрощення уявлення про значення дисліпідемії у хворих на ГСО був обраний

показник вмісту ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Отримані дані наведені в таблиці 3.5.1.

	1 група (ГСО)	2 група (ГСО +синусит)	3 група (ГСО+ ЦД 2 типу)	4 група (ГСО +порушення метаболізму глюкози)
Глюкоза сироватки крові (ммоль/л)	4,82±0,17 ** ***	5,05±0,18 ****	10,6±0,82 *****	6,85±0,14 *****
Глікозильовані й гемоглобін (%)	5,16±0,17 ** ***	4,95±0,17 ****	9,8±0,46 *****	7,78±0,19 *****
ІЛ 4 (пкг/мл)	8,78±0,3 ** ***	8,7±0,5 ****	7,27±0,2	7,79±0,2
ІЛ 6 (пкг/мл)	9,05±0,33 ** ***	8,04±0,4 ****	10,26±0,46	10,94±0,5 *****
ФНП-α (пкг/мл)	5,8±0,4 * ** ***	7,7±0,7 ****	11,05±0,5	9,7±0,5 *****
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,11±0,7 * ** ***	2,6±0,13 ****	4,6±0,25	4,27±0,2 *****

* - достовірність відмінності між 1 та 2 групами (p<0,05)

** - достовірність відмінності між 1 та 3 групами (p<0,001)

*** - достовірність відмінності між 1 та 4 групами (p<0,001)

**** - достовірність відмінності між 2 та 3 групами (p<0,001)

***** - достовірність відмінності між 2 та 4 групами (p<0,001)

***** - достовірність відмінності між 3 та 4 групами (p<0,001)

Таблиця 3.5.1. Цитокиновий профіль крові, вміст ліпопротеїдів низької щільності та показники вуглеводного обміну у хворих на ГСО.

Оскільки, як і в попередньому розділі 3.4., розподіл певних показників (HbA1c в 4 групі, ФНП- α в 1, 2 та 4 групах) відрізнялись від нормального, для візуалізації і загальної характеристики отриманих в ході дослідження статистичних даних була побудована нижче наведена діаграма розмаху (рис. 3.5.1 та 3.5.2.), які дозволяють за рахунок аналізу стійких центральних тенденцій та розкиду надати загальну статистичну оцінку сукупностей, що аналізуються.

Відповідно рисунку 3.5.1. показники вмісту глюкози, HbA1c і рівня ЛПНЩ визначаються суттєві розбіжності центральних тенденцій означених показників між пацієнтами 1-2 та 3-4 груп.

Так загалом вміст глюкози, рівень HbA1c та ЛПНЩ були суттєво вищими за наявності метаболічних порушень глюкози із максимальними значеннями та більшою дисперсією у хворих із ГСО на тлі ЦД 2 типу із практично симетричним розподілом показників глюкози та HbA1c і зміщенням в бік нижнього квартилю даних про вміст ЛПНЩ. В цій групі рівень глюкози характеризувався значним ступенем розмаху за верхній та нижній квартиль.

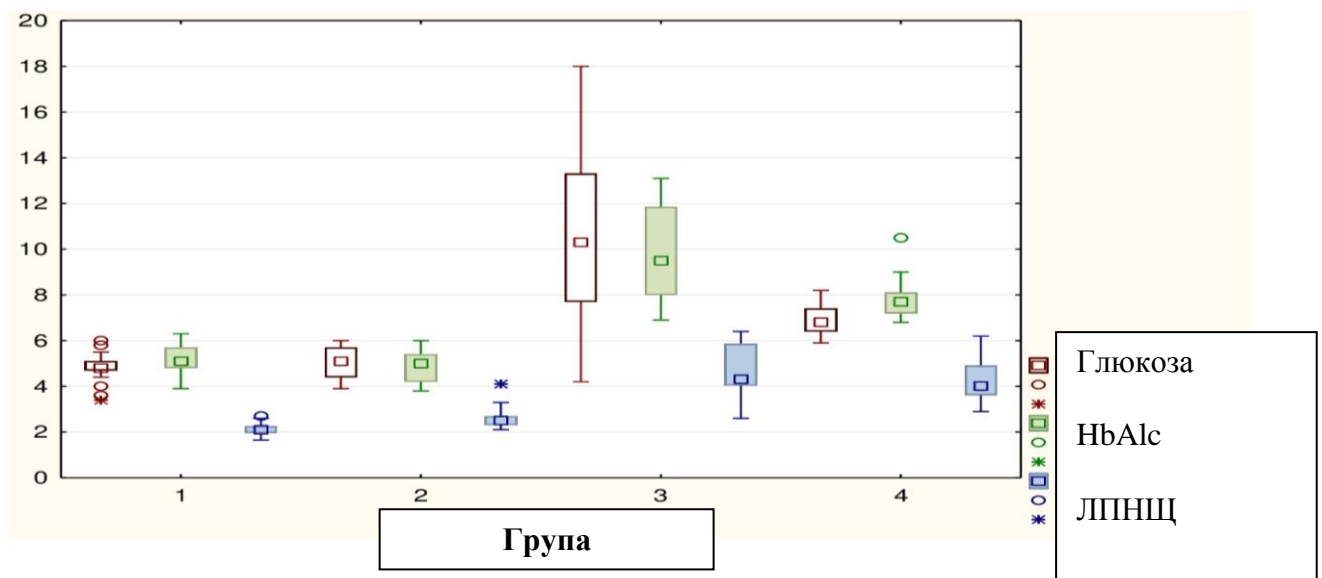


Рисунок 3.5.1. Діаграма розмаху показників вуглеводного обміну та вмісту ліпопротеїдів низької щільності.

За наявності транзиторного порушення вуглеводного обміну у хворих із ГСО 4-ї групи показники вмісту глюкози та рівня HbA1c були нижчими, ніж в 3

групі і характеризувались більш компактним розподілом, більшими значеннями для HbA1c порівняно до глюкози і збільшенням розмаху за верхнім квантилем для всіх показників при зміщенні медіани ЛПНЩ до нижнього квантиля.

Натомість центральні тенденції, які визначали дослідні сукупності в 1 та 2 групах, практично не відрізнялись між собою. Дані характеризувались компактним групуванням, максимально виразним по відношенню до вмісту глюкози у пацієнтів 1 групи, але наявність викидів за мінімальним та максимальним значеннями вказують на неоднорідність та дисперсію показника. Визначається також зміщення медіани до нижнього квантиля і ступеня розмаху за нижнім квантилем вмісту HbA1c у пацієнтів 1 групи.

Загальна характеристика цитокінового профілю у пацієнтів із ГСО досліджуваних груп наведена на рис.3.5.2.

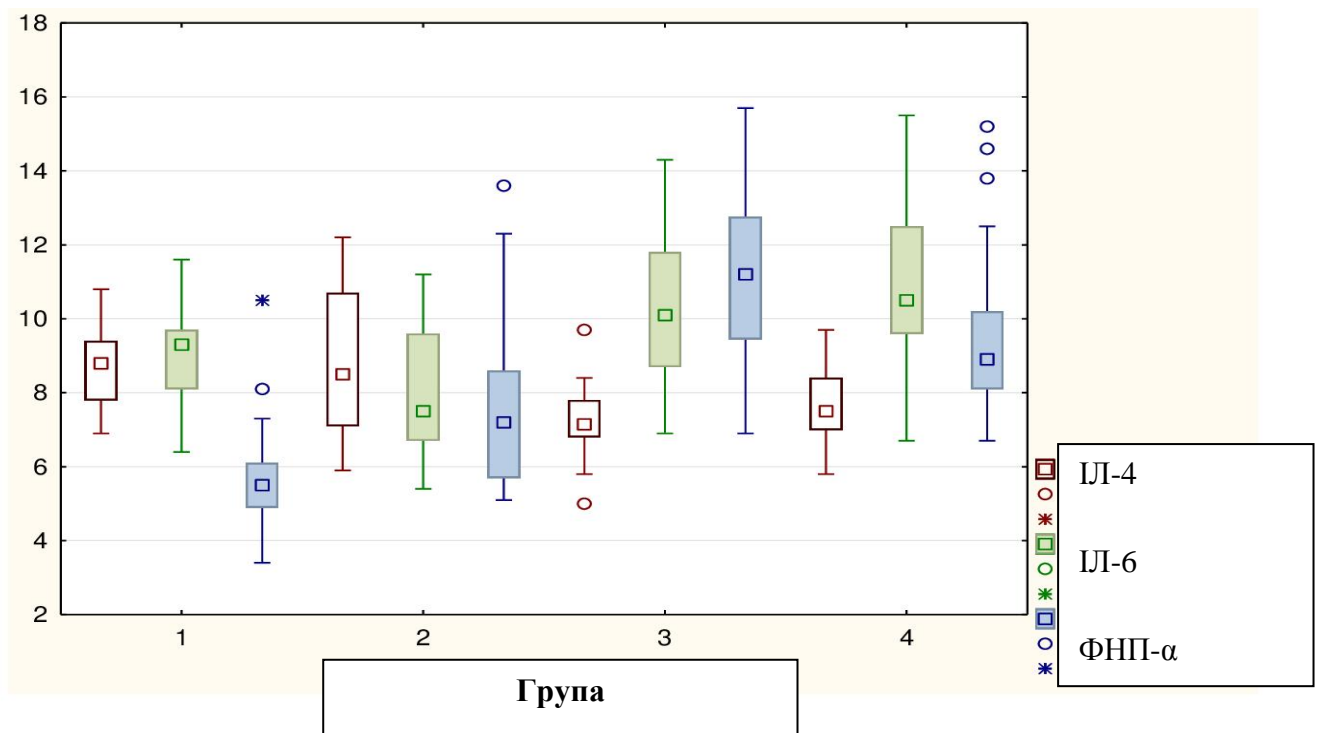


Рисунок 3.5.2. Діаграма розмаху вмісту інтерлейкінів крові.

Як видно із діаграми розмаху, загальна тенденція полягає в підвищенні рівнів пулу прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП- α при значному дефіциті ІЛ-4 відносно пацієнтів із ГСО за відсутності порушень метаболізму глюкози (1 та 2

групи). Натомість на тлі порушень вуглеводного обміну мало місце збільшення рівня ФНП- α на тлі ЦД 2 типу (3 група) із значною дисперсією показника і симетричним розподілом даних проти зміщення медіани до нижнього квартиля і зростанням ступеня розмаху за верхнім квартилем з наявністю викидів за умов транзиторного порушення вуглеводного метаболізму (4 група). За наведеними графічними даними, показники вмісту ІЛ-6 виявились відносно більшими у пацієнтів із ГСО 4-ї групи порівняно до даних у хворих на тлі ЦД 2 типу 3-ї групи із значною дисперсією, зміщенням медіани в бік нижнього квартиля та виразним ступенем розмаху за верхнім та нижнім квартилем. Вміст прозапальних цитокінів у пацієнтів із ГСО без порушень вуглеводного обміну (1 та 2 групи) характеризувався більш компактним розподілом даних в 1 групі із зміщенням медіани ІЛ-6 до верхнього квартиля, найнижчим рівнем ФНП- α з наявністю викидів вище максимального значення, підвищенням рівня ФНП- α в 2 групі із значним ступенем розмаху за верхнім квартилем та викидом. Загалом визначається зростання дисперсії показників ІЛ-6 та ФНП- α у пацієнтів із ГСО у поєднанні із патологією біляносових пазух.

Пул протизапальних цитокінів за показниками рівнів ІЛ-4 був найбільшим в 2 групі із виразною дисперсією показника, але за значеннями медіан був практично тотожним показникам у пацієнтів 1-ї групи. Найнижчим виявився рівень ІЛ-4 у пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу із компактним асиметричним в бік нижнього квартиля і мінімальних значень розподілом даних та наявністю викида вище максимального значення. На тлі транзиторних порушень метаболізму глюкози показники ІЛ-4 були відповідними даним за наявності коморбідного ЦД 2 типу, але відрізнялись більшою дисперсією.

Загалом підтверджено достовірність виявлених на діаграмах розмаху тенденцій та змін і, перш за все, наявність достовірної різниці показників 1-2 та 3-4 груп ($p < 0,001$) при відсутності достовірної різниці даних між 1 та 2 групами у пацієнтів із типовим перебігом ГСО, за винятком у них рівнів ЛПНЩ та ФНО- α ($p < 0,05$). Вміст ІЛ-4 знаходився в межах референтним норм показника для застосованої методики (0-13 пкг/мл), але був достовірно нижчим у пацієнтів на тлі

порушення метаболізму глюкози ($p < 0,001$). Також при порушенні вуглеводного обміну у пацієнтів із ГСО рівень ІЛ-6 сягав і дещо перевищував верхню межу референтної норми (0-10 пкг/мл) без статистичної різниці між 3 та 4 групами ($p > 0,05$). Більш виразним, майже в 2 рази в 3 групі, виявилось зростання вмісту ФНП- α у хворих із ГСО на тлі метаболічних розладів в порівнянні до референтної норми (0-6 пг/мл) із достовірною різницею порівняно до пацієнтів без метаболічних порушень (1 та 2 група) та зростанням його рівня на тлі ЦД 2 типа (3 група) порівняно до показників 4 групи за середніми значеннями, але без достовірності між ними ($p > 0,05$). У пацієнтів 3 та 4 групи виявлена також достовірна відмінність рівнів глюкози сироватки крові та глікозильованого гемоглобіну ($p < 0,001$).

Враховуючи рівень ліпопротеїдів низької щільності, найбільш високі показники виявлені в 3 та 4 групах. У пацієнтів на тлі цукрового діабету 2 типа рівень ЛПНЩ зростав в 2,2 рази порівняно до пацієнтів 1 групи і в 1,8 рази порівняно до пацієнтів 2 групи, на тлі транзиторного порушення вуглеводного обміну означене зростання склало в 2,02 рази порівняно із 1 групою і в 1,6 рази порівняно із 2 групою. В цілому означені зміни були достовірними ($p < 0,001$).

3.6. Визначення кореляційних плеяд показників метаболізму кісткової тканини, цитокінового профілю і ліпідного обміну у пацієнтів із ГСО на тлі порушення метаболізму глюкози.

Для характеристики патогенетичного значення впливу змін цитокінового профілю під впливом процесів глікозування з урахуванням стану кісткової тканини був проведений кореляційний аналіз показників, з урахуванням визначених нами раніше рівнів паратгормону ($30,18 \pm 3,5$ пг/мл, $30,9 \pm 3,45$ пг/мл, $56,8 \pm 3,02$ пг/мл і $52,56 \pm 2,7$ пг/мл в 1, 2, 3 та 4 групах відповідно) і загального кальцію крові ($2,2 \pm 0,07$ ммоль/л, $2,3 \pm 0,07$ ммоль/л, $2,05 \pm 0,03$ ммоль/л, $2,17 \pm 0,04$ ммоль/л в 1, 2, 3 та 4 групах відповідно). Оскільки достовірної різниці остеокальцину не виявлено, його показники не враховувалися [239].

Виявлений взаємозв'язок показників вуглеводного обміну, стану кісткового та ліпідного метаболізму і цитокінового профілю у хворих на ГСО 1 групи наведений на рис.3.6.1.

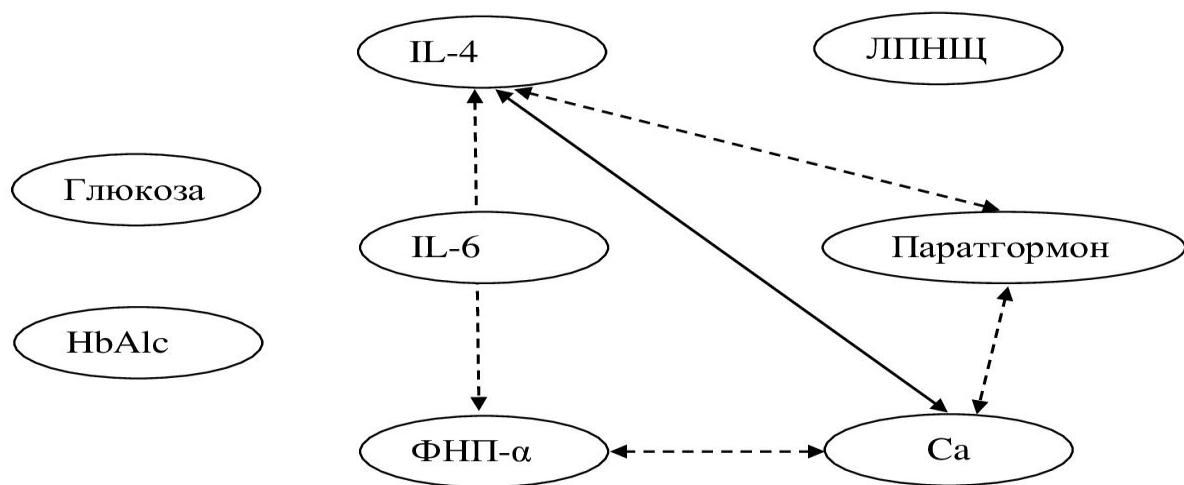


Рисунок 3.6.1. Характеристика взаємозв'язків досліджуваних показників у пацієнтів із ГСО (1 група).

Визначається наявність кореляції середньої сили рівнів ІЛ-4 та загального кальцію сироватки крові і зворотні зв'язки такої ж сили рівнів ІЛ-4, вмісту ФНП-α, ФНП-α – рівню кальцію та ІЛ-4 – вмісту паратгормону. За цих умов слабкий зворотній взаємозв'язок рівнів паратгормону та кальцію вірогідно має

фізіологічну зумовленість. Слід вказати, що наявності кореляційних зв'язків показників вуглеводного обміну, ЛПНЩ та ІЛ-6 не встановлено.

Кореляція показників у пацієнтів 2 групи із ГСО при наявності патології біля носових пазух, яка наведена на рис.3.6.2, загалом не відрізняється від визначеної у пацієнтів 1 групи по наявності прямої кореляції середньої сили вмісту ІЛ-4 та загального кальцію крові, зворотної кореляції ІЛ-4 та ФНП - α .

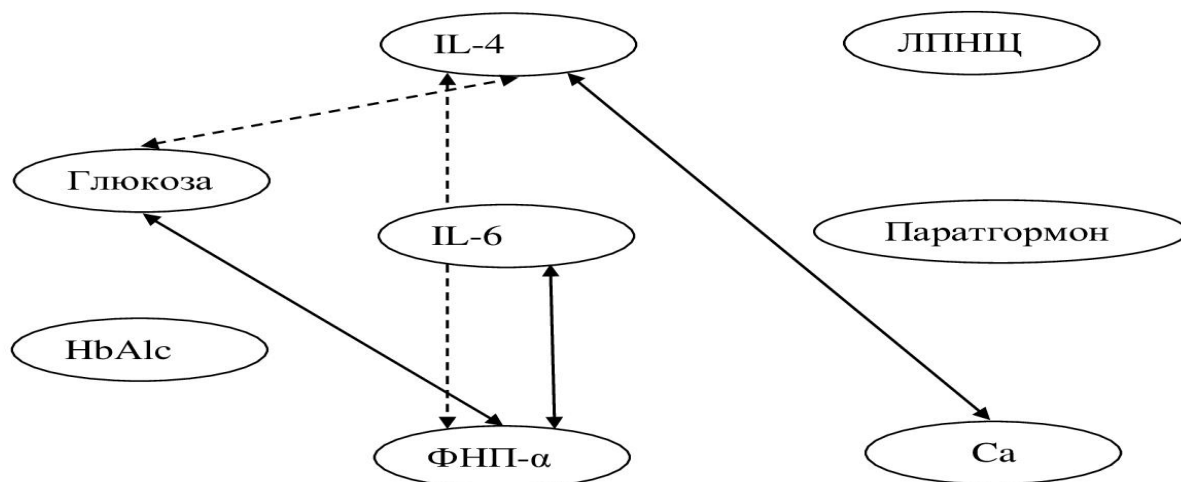


Рисунок 3.6.2. Характеристика взаємозв'язків досліджуваних показників у пацієнтів із ГСО та залученням до процесу біляносових пазух (2 група).

Крім того, визначена відповідність середньої сили рівнів ІЛ-6 та ФНП- α , глюкоза та ФНП- α і сильний зворотній взаємозв'язок вмісту глюкози і ІЛ-4, що може вказувати на включення глюкози в каскад запалення при збільшенні обсягів і впливу запального вогнища на тлі патологічних змін в біляносових пазухах. Як і у пацієнтів 1 групи, наявності значимої кореляції між показниками паратгормону, ЛПНЩ, HbA1c не виявлено.

На відміну від попередніх, на тлі діагностованого порушення метаболізму глюкози – ЦД 2 типу перебіг ГСО відбувався за наявності численних корелятивних зв'язків показників різних ланок гомеостазу (рис.3.6.3.).

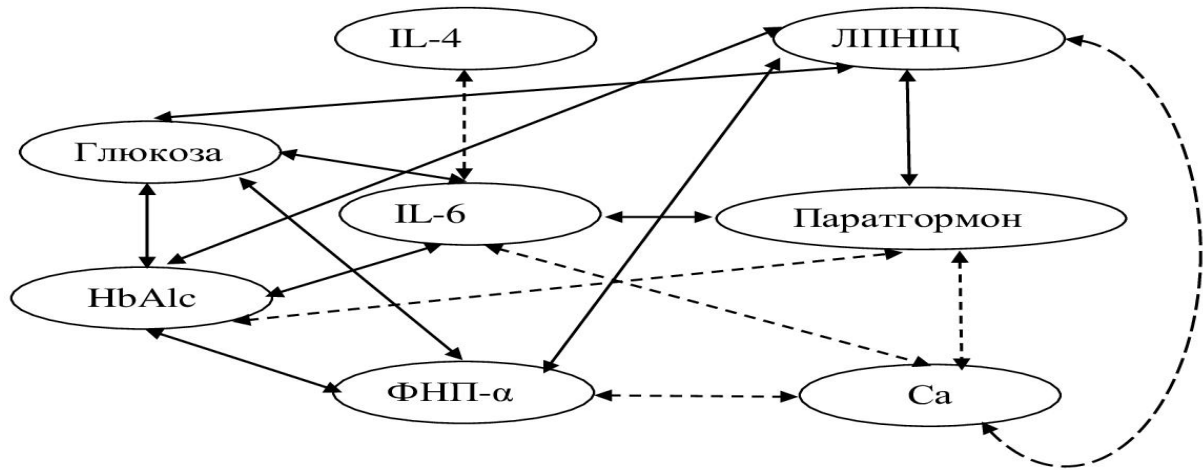


Рисунок 3.6.3. Характеристика взаємозв'язків досліджуваних показників у пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу (3 група).

Визначається пряма відповідність середньої сили показників вуглеводного обміну: глюкоза – ФНП- α , глюкоза – ІЛ-6, HbA1c – ФНП- α , HbA1c – ІЛ-6, паратгормон – ІЛ-6, паратгормон – ЛПНЩ, ЛПНЩ – ФНП- α , зворотня середньої сили між вмістом ФНП- α та кальцієм, ІЛ-6 та кальцієм, ІЛ-6 та ІЛ-4. Сильний звороній зв'язок виявлений між рівнями ЛПНЩ та кальцієм, ІЛ-4 та ІЛ-6 при сильній прямій кореляції рівнів глюкози і HbA1c із ЛПНЩ.

Кореляційна плеяда показників у хворих із ГСО на тлі транзиторних порушень метаболізму глюкози показана на рис.3.6.4.

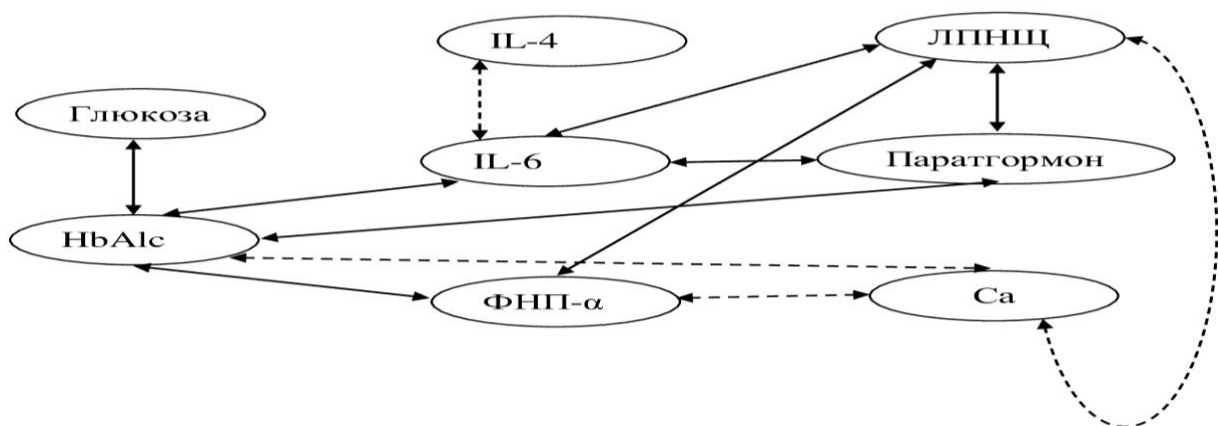


Рисунок 3.6.4. Характеристика взаємозв'язків досліджуваних показників у пацієнтів із ГСО при транзиторних порушеннях вуглеводного обміну (4 група).

Як видно із наведених даних, в цілому наявність і напрямок взаємозв'язків показників у пацієнтів 4 групи подібні до пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу із більш сильною прямою кореляцією рівнів HbA_{1c} – паратгормон, HbA_{1c} – ІЛ-6, паратгормон – ІЛ-6, ЛПНЩ – паратгормон, ЛПНЩ – ІЛ-6. Інші корелятивні зв'язки прямої та зворотної спрямованості є більш слабкими, тому, вірогідно, мають значно менше значення в формуванні особливостей перебігу ГСО на тлі транзиторних порушень метаболізму глюкози.

РЕЗЮМЕ ДО РОЗДІЛУ III.

На основі того, що серед пацієнтів реанімаційного відділення із встановленими ПМГ хворі на ускладнений перебіг ГСО складають більшу частку (52,9%) порівняно до кількості хворих із ускладненнями ПМГ без ЛОР-патології (47,1%), припускаємо існування схильності у пацієнтів із гіперглікемією до розвитку ГСО і до формування на цьому тлі відмінного ускладненого перебігу ГСО.

Показано, що переважна більшість гнійних внутрішньочерепних ускладнень ГСО на тлі гіперглікемії (майже 92%) мають отогенну етіологію. В структурі означених внутрішньочерепних ускладнень переважними є гнійний менінгіт (100%) та менінгоенцефаліт із набряком головного мозку (40,5%). У пацієнтів із ПМГ ускладнений перебіг ГСО призводить до підвищення показників летальності до 43,2% порівняно до 21,8% у пацієнтів із ускладненнями ПМГ без запалення ЛОР-органів.

Переконливо визначено, що особливостями перебігу ГСО на тлі ПМГ у хворих із внутрішньочерепними ускладненнями була значна, дуже виразна розбіжність клініко-анамнестичних, об'єктивних даних і показників інструментального дослідження. Характерно, що при нетривалому анамнезі захворювання, невизначеності, або відсутності «вушних» скарг, нетиповій для ГСО отоскопічній картині (відсутність тотальної гіперемії з випинанням, гноєтечі з «пульсуючим» рефлексом при наявності частіше тільки мутної незначно

інфільтрованої барабанної перетинки навіть із наявністю нечітких пізнавальних контурів) була невідповідність місцевих ознак важкому загальному стану і підвищенню МР-сигналу від структур соскоподібного відростка, що було розцінено за наданим висновком лікаря-радіолога як заповнення клітин патологічним вмістом. Достовірність цих припущень була доказана інтраопераційно у вигляді наявності рясних грануляцій та карієсу кістки, що, певною мірою, може бути клінічним маркером притаманному гіперглікемії зменшенню мінеральної щільності кістки на тлі активізації кісткової резорбції за даними вмісту паратгормону сироватки крові.

Слід також зазначити, що при виразній ендогенній інтоксикації негативні результати мікробіологічного дослідження крові, ліквору та вмісту середнього вуха і проявах бактеріальної інфекції в межах перебігу середньої важкості не виключають думку про «інший», не первинно-бактеріальний патогенетичний механізм розвитку залучення клітин СВ під впливом гіперглікемії. Особливо важливо зазначити і те, що у кожного пацієнта формування зазначених змін в СВ передувало розвитку внутрішньочерепного ускладнення і тому мастоїдит у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ може розглядатись як потенційний фактор загрозливих внутрішньочерепних ускладнень.

Не можна залишати поза увагою і те, що внутрішньочерепні ускладнення ГСО при ПМГ розвивались на тлі встановленого цукрового діабету 2 типу у 40,5% хворих, а у досить великого відсотка (32,4%) висока стабільна гіперглікемія була вперше виявлена під час обстеження у ВРІТ з приводу даного епізоду ГСО, тобто ЦД маніфестував розвитком нетипового ускладненого перебігу ГСО.

З наведених відомостей доцільно зробити висновок про те, що гіперглікемія, особливо не діагностована раніше і не коригована, здатна викликати активацію і розвиток певних, специфічних для ЦД, механізмів і ланок запалення, формуючи особливий «прозапальний» фон, вірогідно із метаболічним підґрунтям.

Проведеними дослідженнями визначено, що у пацієнтів із ЦД 2 типу без запальної і ЛОР-патології мають місце подібні зміни гомеостатичних ланок, які загалом формують певний «клінічний портрет» і зумовлені саме гіперглікемією на тлі ПМГ. В означеному портреті значення набувають наступні показники та зміни: вік 50+, підвищення ІМТ, певна (ретинопатія, енцефалопатія, ГХ, ІХС) численна коморбідна патологія, обтяження спадковості по ЦД 2 типу, підвищення рівня глюкози периферичної крові, виразні коливання середньодобової гіперглікемії, дисліпідемія (зменшення рівня ЛПВЩ і підвищення інших показників ліпідограми), зростання рівнів прозапальних цитокінів ФНП- α і ІЛ-6 і вмісту паратгормону з дуже великим розкидом показників, які подекуди більш ніж в 2,5 рази перевищували верхню межу референтної норми та зворотньою залежним рівнем кальцію. Наведені патофізіологічні зміни за певних умов і тривалості впливу гіперглікемії здатні сприяти розвитку латентного запального процесу будь-де. В тому числі і в СВ за певний проміжок часу до появи його клінічних ознак. Коли пацієнт не дотримується призначень, не звертається до лікаря за появи скарг (в тому числі діабетичних), процес набуває неконтрольованого перебігу, що сприяє формуванню загрозливих для життя ускладнень.

Цікавим, і на перший погляд, незрозумілим фактом було виявлення кращих показників у пацієнтів із цукровим діабетом порівняно до хворих із транзиторною гіперглікемією. Однак такі дані підтверджують вагоме негативне патогенетичне значення саме неконтрольованої і не коригованої гіперглікемії у випадках, коли ознаками ПМГ нехтують, вважаючи їх випадковими. Тому значимими для хворих із ГСО формами ПМГ слід вважати не тільки встановлений діагноз ЦД 2 типу, а і транзиторну гіперглікемію без діабетичних скарг і анамнезу за наявності навіть одноразового підвищення рівня глюкози крові, появи глюкози та/або білка в сечі, підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну і обтяжений ендокринологічний анамнез.

Перебіг ГСО на тлі ПМГ має певні відмінні особливості: значимості набувають скарги на періодичний нетривалий біль і відчуття «важкості» в

завушній ділянці за відсутності реактивних явищ, скарги на відчуття «пульсації» у вусі, запаморочення, наявність мутної барабанної перетинки з випинанням або перфорацією в задньо-верхніх відділах та асиметричне підвищення порогів сприйняття кістково проведених звуків вище 25 ДБ. Провідною клінічною ознакою в зазначеній ситуації є невідповідність тривалості анамнезу змінам слухової функції, отоскопічній картині і результатам КТ-дослідження. Наведений комплекс клінічних ознак і результатів інструментального дослідження характеризує залучення до запалення комірок соскоподібного відростка без типової клініки мастоїдиту, тобто відповідає за патоморфологічними характеристиками формуванню латентного мастоїдиту.

Метаболізму кісткової тканини у хворих на ГСО на тлі ПМГ притаманні суттєві патогенетичні відмінності, які полягають в доведеному впливі глікозування на активізацію процесів резорбції кістки. Так вміст паратгормону, хоча і знаходився в межах референтних значень показника для застосованої методики, був достовірно підвищеним у пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу (III група) і транзиторних порушень ПМГ (IV група) порівняно до пацієнтів із ГСО без ПМГ ($p < 0,001$). В той же час рівень паратгормону статистично не відрізнявся між I та II і III та IV групами ($p > 0,05$). Таким чином знову підтверджено, що для активізації процесів резорбції в патогенезі ГСО значення набувають не тільки ЦД саме 2 типу, а і транзиторні ПМГ за умов підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну з огляду на встановлену сильну кореляцію показників глікозильованого гемоглобіну і паратгормону. Крім того, наявність різноспрямованих корелятивних зв'язків рівнів глюкози і глікозування з показниками кісткової резорбції у хворих із ГСО на тлі ЦД 2 типу свідчить на користь патогенетичного впливу метаболічних порушень на кісткові структури (в тому числі і СВ) для формування «первинного остейту» останнього. Відсутність достовірної різниці показників у хворих I та II груп може свідчити, що відмінні етіологічні фактори ГСО (схильність до дисфункції слухової труби і наявність змін БНП) не мають вирішального патогенетичного впливу.

Маркерний показник ремоделювання кістки – остеокальцин також виявився в межах середніх значень референтної норми для застосованої методики. Визначалась тенденція зростання його вмісту у пацієнтів із ГСО без ПМГ (I група) та порівняним помірним зменшенням у хворих II, III і, найбільше, IV групи. Однак при проведенні статистичної обробки даних достовірної відмінності вмісту остеокальцину між групами встановлено не було ($p > 0,05$), окрім даних у пацієнтів із транзиторними ПМГ (IV група) ($p = 0,05$). Відсутність достовірної різниці між групами мала місце при визначенні рівня кальція сироватки крові, але тенденція до його зменшення до нижньої межі референтної норми мала місце на тлі транзиторних ПМГ (IV група).

Транзиторні ПМГ у хворих на ГСО (IV група) супроводжуються формуванням подібних до пацієнтів із ЦД 2 типу (III група) корелятивних зв'язків дещо меншої сили, але такої ж спрямованості, що і при ЦД 2 типу, значимість впливу тимчасових окрім відповідності «глікозильований гемоглобін – паратгормон», що також підтверджує значимість впливу тимчасових ПМГ на стан метаболізму кісткової тканини, можливий розвиток остеїту СВ та формування передумов виникнення ускладнень.

У пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ встановлено також підвищення пулу прозапальних цитокінів ФНП- α і ІЛ-6 при наявності виразної дисліпідемії з огляду на підвищення вмісту ЛПНЩ. При порушенні вуглеводного обміну у хворих із ГСО рівень ІЛ-6 сягав і дещо перевищував верхню межу референтної норми без статистичної різниці між 3 та 4 групами. Більш виразним вивилось зростання вмісту ФНП- α . У хворих із ГСО на тлі ПМГ порівняно до референтної норми і достовірною різницею у порівнянні до пацієнтів із ГСО без ПМГ ($p < 0,001$). Найбільшим виявився вміст ФНП- α у хворих при супутньому ЦД 2 типу. Натомість рівень протизапального цитокіну ІЛ-4 був найнижчим у хворих III групи на тлі ЦД 2 типу із достовірною тенденцією ($p < 0,001$) зростання рівня у хворих із ГСО без ПМГ (I та II групи) порівняно до пацієнтів із наявністю останніх (III та IV групи).

Дослідженням взаємозв'язків означених показників визначено наявність відмінної риси патогенезу ГСО у хворих без порушення метаболізму глюкози (I та II групи), а саме відсутність залучення до взаємозв'язків глюкозо залежних процесів активізації кісткової резорбції.

Натомість наявність чисельних кореляцій показників у хворих із ГСО на тлі ЦД 2 типу (III група), досить сильна кореляція із рівнями глюкози і глікозування та вмістом ЛПНЩ як маркером дисліпідемії характеризують складний прозапальний фон, зумовлений метаболічними порушеннями як основу відмінного патогенетичного перебігу ГСО із негативним впливом на метаболізм кісткової тканини.

Корелятивні взаємозв'язки показників у пацієнтів із ГСО на тлі транзиторних ПМГ (IV група) є подібними до встановлених у пацієнтів III групи на тлі ЦД 2 типу. Вони менш чисельні, але характеризуються часто більшою силою зв'язку із подібним залученням показників кісткового метаболізму та глюкозо залежністю, що вкотре підтверджує патогенетичну значимість транзиторних ПМГ для формування особливостей перебігу ГСО.

РОЗДІЛ ІV. ПЕРЕВІРКА ГІПОТЕЗИ ПРО НАЯВНІСТЬ ВПЛИВУ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ НА ПАТОГЕНЕЗ ГОСТРОГО СЕРЕДНЬОГО ОТИТУ У ДОРОСЛИХ.

Сучасною загальною стратегією діагностики, лікування і профілактики захворювань є персоналізована медицина. Результати персоналізованого підходу наочно демонструють гетерогенність більшості захворювань та наявність патогенетичних відмінностей, які залежать від цілої низки генетичних факторів, функціонування гомеостатичних ланок організму, впливу екзогенних та ендогенних факторів [240,241]. Відсутність орієнтації і врахування індивідуально зумовлених важелів, певною мірою, знижує ефективність діагностики і лікування та пояснює дані літератури про стабільність показників захворюваності на ГСО із періодичним зростанням і його ускладненого перебігу на тлі сучасних медичних досягнень і поглибленого вивчення основних класичних ланок етіології і патогенезу [7,10,242]. Крім того, дані літератури про відмінний перебіг ГСО у дорослих, вірогідно, зумовлений модифікацією функціонування основних ланок гомеостазу під впливом коморбідності, яка збільшується з віком, особливостями протизапальної та імунної відповіді і станом фізіологічних систем [115,237,239].

Дослідженнями попередніх етапів було встановлено формування певного прозапального фону в клінічному портреті пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу за відсутності захворювань ЛОР-органів, що може бути впливовим ендогенним фактором в патогенезі ГСО. Отже, при ГСО в залежності від особливостей гомеостазу, зокрема – порушень вуглеводного обміну, може формуватись різна за характером реагування патогенетична відповідь.

Проведене нами попереднє дослідження клініко-лабораторних і інструментальних показників у 140 пацієнтів із ГСО, рандомізованих в 4 групи в залежності від етіологічного фактора і наявності порушень метаболізму глюкози виявило відмінності клінічного перебігу та лабораторних показників у пацієнтів із ГСО на тлі порушень вуглеводного обміну порівняно до хворих із ГСО без означених порушень (розділ ІІІ). З цих позицій була сформульована гіпотеза про патогенетичний вплив як цукрового діабету саме 2 типу, так і транзиторних

порушень метаболізму глюкози на формування відмінного патогенезу ГСО у дорослих.

Оскільки в цілому ендотипи можуть бути визначені як кластери різних ознак захворювання (клінічних, лабораторних та індивідуальної відповіді), застосування кластерного аналізу – методу, який дозволяє за особливостями розподілу досліджуваних показників виділити групи хворих із подібними характеристиками, а також тому, що кластерний аналіз придатний для перевірки гіпотези, його застосування є актуальним і доцільним для експертизи останньої [243].

Деталі методології і статистичного контролю відповідності груп різних обсягів дослідження докладно були описані раніше (глава 2 та глава 3). Для типування хворих із ГСО методом кластерного аналізу були обрані, досліджувались і враховувались 9 параметрів: показники вуглеводного обміну (вміст глюкози, HbA1c), ліпідного обміну - ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), показники метаболізму кісткової тканини (рівень паратгормону, остеокальцину, загального кальцію) і цитокіновий профіль по вмісту ІЛ-4, ІЛ-6 та ФНП- α .

Кластерний аналіз проводився за допомогою ієрархічного агломеративного методу Уорда, який розбиває сукупність даних на більшу кількість дрібних кластерів, та ітераційного алгоритму к-середніх. Для вирішення проблеми неоднорідності одиниць виміру параметрів на першому етапі застосовували стандартизацію змінних.

Оптимальну кількість кластерів визначали візуальним аналізом результатів ієрархічної кластеризації – дендрограми, на рівнях за графічним зображенням списку поєднання параметрів методом Уорда.

Результат роботи алгоритму ієрархічної кластеризації наведений на графіку у вигляді вертикальної дендрограми (рис. 4.1.).

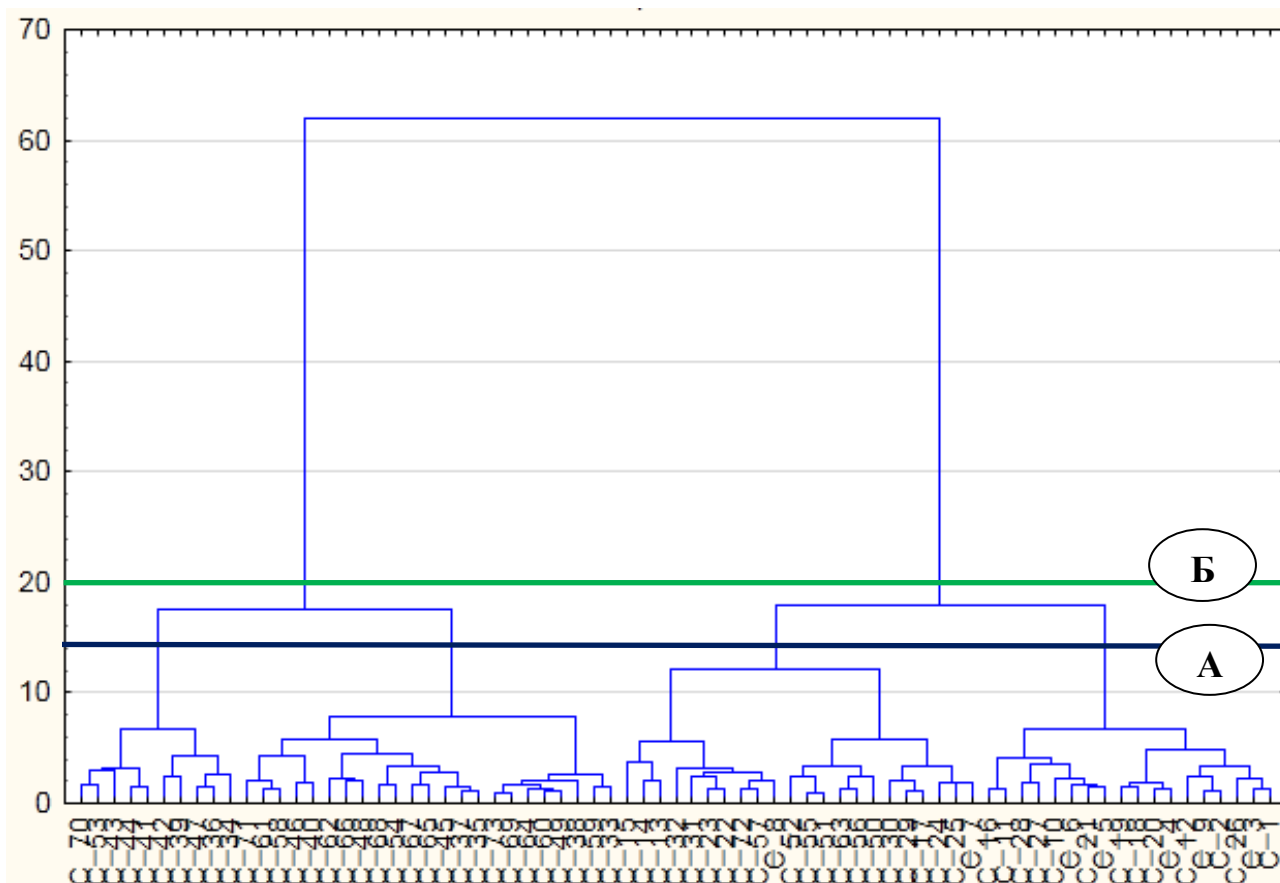


Рисунок 4.1. Дендрограма ієрархічної кластеризації пацієнтів із гострим середнім отитом з урахуванням особливостей метаболізму глюкози.

Визначення оптимальної інформативної кількості кластерів було проведено на основі покрокової зміни міжкластерної відстані. В якості достатньої вважалась кількість кластерів, що дорівнювала різниці кількості досліджуваних і кількості кроків, після якої міжкластерна відстань збільшувалась скачкоподібно. Зазначені рівні перегину визначались на графіку поєднання параметрів методом Уорда (рис.4.2.).

На основі описаного підходу і за даними характеристиками можна виділяти 4 або 2 кластери на рівнях 14 та 20 по осі ординат, що відображується лініями А та Б відповідно на дендрограмі (рис.4.1.). Оскільки за етіологічним підходом та наявністю порушень метаболізму глюкози хворі були рандомізовані в 4 групи і попередні дослідження виявили (встановили) достовірну відмінність показників у хворих із порушенням метаболізму глюкози (3 та 4 групи) порівняно до пацієнтів

із ГСО 1 та 2 груп, перевірку гіпотези проводили як при розподілі хворих на 4, так і при виділенні 2 кластерів.

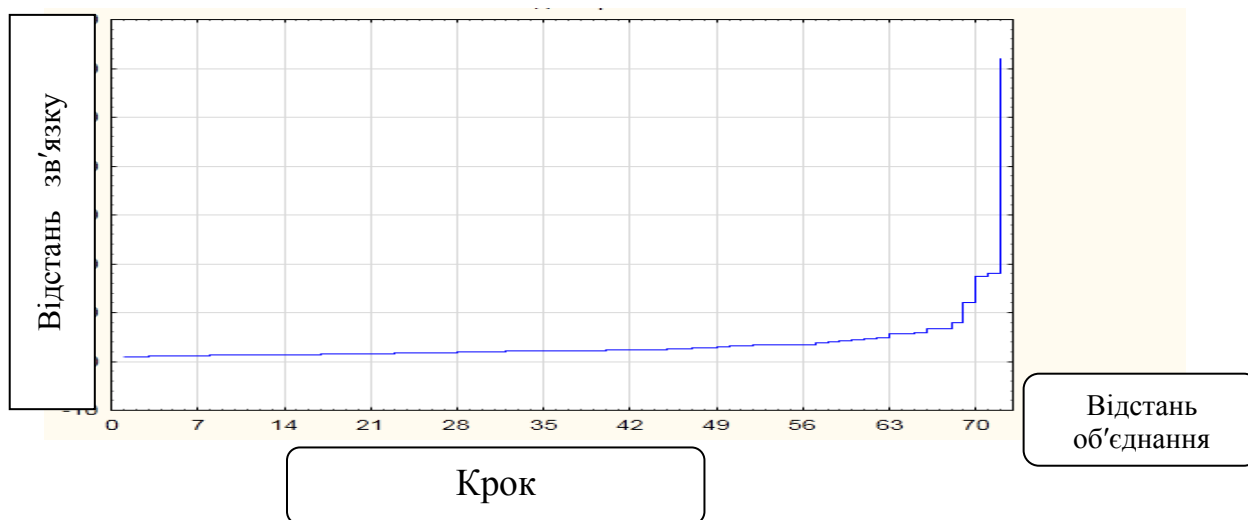


Рисунок 4.2. Графічне зображення залежності об'єктів та відстані між ними при кластеризації методом Уорда

З огляду на це, при аналізі стратифікації пацієнтів на першому етапі був закладений розподіл пацієнтів із ГСО на 4 кластера (рис. 4.3.).

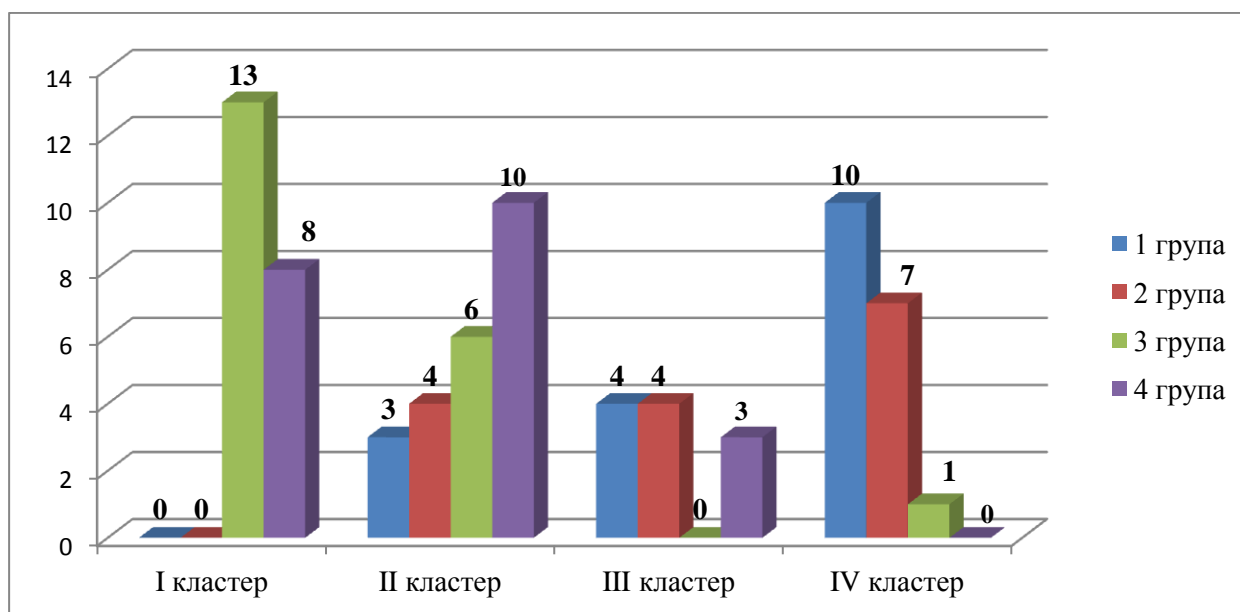


Рисунок 4.3. Кластерний розподіл пацієнтів клінічних груп на рівні лінії «А» дендрограми.

До I кластера був віднесений 21 хворий з порушенням метаболізму глюкози, що склало 28,76% з усього контингенту досліджуваних і 51,2% серед хворих із порушенням метаболізму глюкози, переважно пацієнтів із ЦД 2 типу (61,9% порівняно до 38,09% серед пацієнтів із транзиторними порушеннями вуглеводного обміну).

В II кластері були 23 хворих на ГСО (31,5% із 73 обстежених), при тому, що частка пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози склала 69,56% із більшою питомою вагою серед них хворих 4 групи (62,5%).

Найменшим за чисельністю виявився III кластер, який склали 11 хворих із ГСО (15,06%) переважно за відсутності ознак порушень метаболізму глюкози (72,72%).

До IV кластеру увійшли 18 хворих із ГСО (24,55% із загальної кількості). Відмінною особливістю виявилось заповнення його на 94,44% пацієнтами 1 та 2 груп без клініко-анамнестичних ознак порушень вуглеводного обміну.

Після проведення кластеризації методом к-середніх (рис. 4.4) встановлені певні відмінності сформованих груп за означеними показниками.

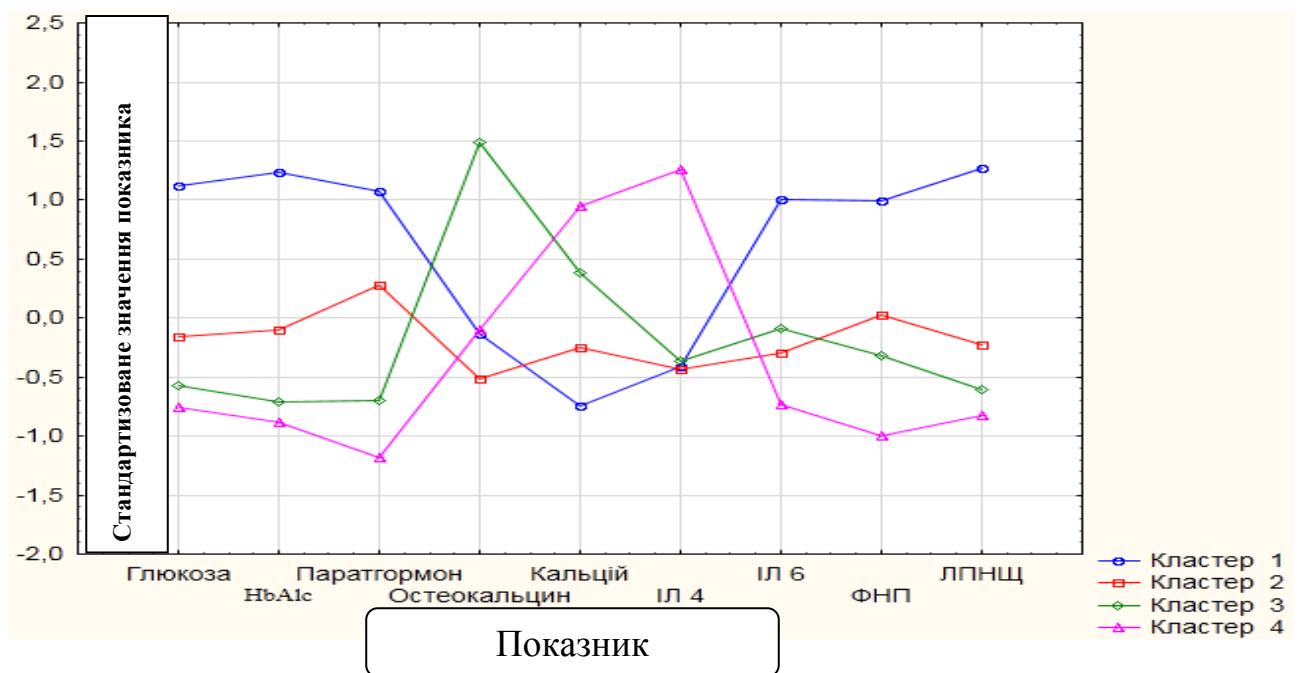


Рисунок 4.4. Графічне відображення співвідношень стандартизованих досліджуваних показників у 4 кластерах пацієнтів із гострим середнім отитом.

Як видно з наведених даних, I та II кластер характеризуються більшими показниками вмісту глюкози та HbA_{1c}, паратгормону, ФНП-α та ЛПНЩ, меншими рівнями остеокальцину та загального кальцію і ІЛ-4 порівняно до III та IV кластерів. Означена тенденція була максимально виразною у хворих із порушенням метаболізму глюкози в I кластері із відмінним значним зростанням рівня ІЛ-6. Показники і пацієнтів III та IV кластерів виявились відмінними із більш низьким рівнем глюкози, HbA_{1c}, паратгормону, ІЛ-6, ФНП-α та ЛПНЩ і зростанням вмісту остеокальцину (максимально – в III кластері), кальцію та ІЛ-4 (максимально- в IV кластері) (табл.4.1).

Показник	Кластер 1 (n=21)	Кластер 2 (n=23)	Кластер 3 (n=11)	Кластер 4 (n=18)
Глюкоза крові (ммоль/л)	10,48 (8,86; 12,09)	6,54 (6,08; 7,01)	5,28 (4,58; 5,98)	4,73 (4,49; 4,96)
HbA _{1c} (%)	10,07 (9,27; 10,87)	6,9 (6,45; 7,36)	5,46 (4,6; 6,3)	5,07 (4,68; 5,46)
Паратгормон (пкг/мл)	63,29 (61,62; 64,96)	47,5 (42,01; 52,9)	31,5 (24,6; 38,6)	24,93 (19,85;30,02)
Остеокальцин (нг/мл)	17,18 (14,63; 19,73)	14,92 (13,39;16,44)	26,87 (23,01;30,74)	17,38 (15,61;19,15)
Кальцій (ммоль/л)	1,98 (1,94; 2,01)	2,09 (2,02; 2,11)	2,24 (2,09; 2,39)	2,37 (2,25; 2,5)
ІЛ-4 (пкг/мл)	7,48 (7,1; 7,8)	7,44 (6,9; 7,9)	7,54 (6,9; 8,17)	9,87 (9,34;10,04)
ІЛ-6 (пкг/мл)	11,98 (11,05; 12,91)	9,05 (8,34; 9,75)	9,51 (8,0; 11,6)	8,07 (7,29; 8,84)
ФНП-α (пкг/мл)	11,78 (10,51; 13,06)	8,86 (8,2; 9,5)	7,79 (6,3; 9,2)	5,7 (4,9; 6,53)
ЛПНЩ (ммоль/л)	5,2 (4,88; 5,55)	3,2 (2,86; 3,59)	2,73 (2,1; 3,6)	2,44 (2,1; 2,8)

Таблиця 4.1. Характеристика показників, отриманих методом к-середніх в кластерах пацієнтів із гострим середнім отитом.

Аналіз достовірності різниці між лабораторними показниками у кластерах (табл. 4.2.) свідчив, що за означеними вище тенденціями існують в переважній більшості достовірні відмінності показників, за винятком пацієнтів III та IV кластерів (відсутність достовірної різниці за 4 показниками) і II та III кластерів (відсутність різниці вмісту ІЛ-4, ФНП- α та ЛПНЦ).

Показник	Достовірність різниці по кластерам					
	p1 (I-II кластер)	p2 (I-III кластер)	p3 (I-IV кластер)	p4 (II-III кластер)	p5 (II-IV кластер)	p6 (III-IV кластер)
Глюкоза крові	*	*	*	▪	*	•
НbA1c	*	*	*	*	*	•
Паратгормон	*	*	*	*	*	•
Остеокальцин	•	*	•	*	•	*
Кальцій	▪	▪	*	▪	*	•
ІЛ-4	•	•	*	•	▲	*
ІЛ-6	*	*	*	•	•	▪
ФНП- α	*	*	*	•	*	▲
ЛПНЦ	*	*	*	•	*	▲
Умовні позначки						
*	<0,001					
▲	<0,01					
▪	<0,05					
•	>0,05					

Таблиця 4.2. Достовірність різниці показників при кластеризації на рівні лінії А (4 кластера).

Не виявлено різниці і між I та II кластерами щодо вмісту остеокальцину та ІЛ-4. Різниця між I та III, I та IV і II та IV кластерами була відсутня лише за одним показником (ІЛ-4, остеокальцин та ІЛ-6 відповідно).

Натомість аналіз дендрограми на рівні горизонтальної лінії В (рис.4.1) візуалізує групування пацієнтів із ГСО за досліджуваними лабораторними показниками у 2 кластери. (рис.4.5).

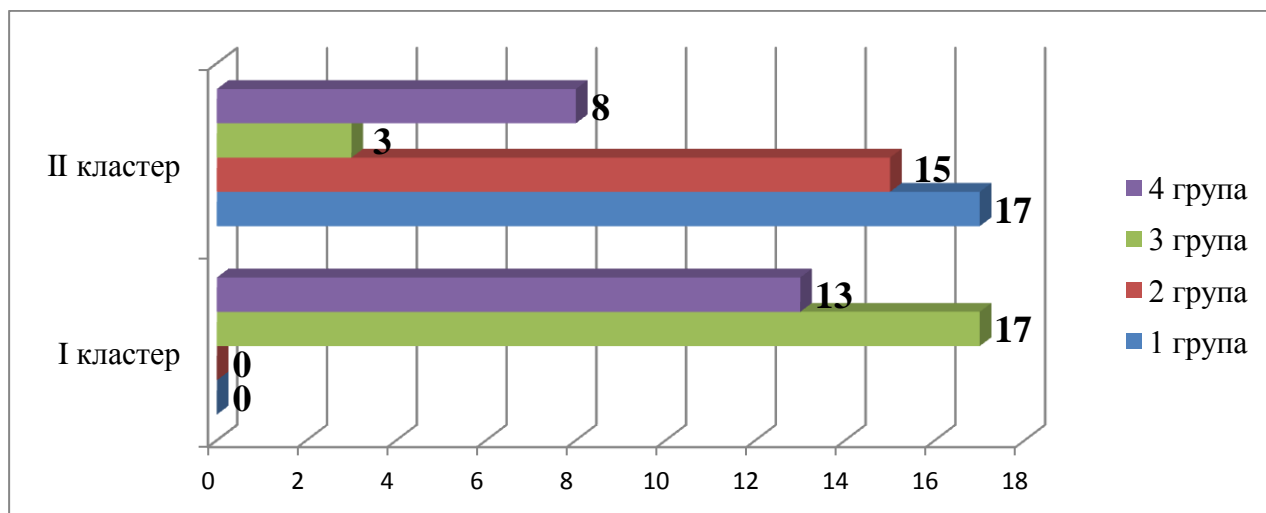


Рисунок 4.5. Кластерний розподіл пацієнтів клінічних груп на рівні лінії «Б» дендрограми.

З точки зору належності пацієнтів до однієї із 4 клінічних груп, до I кластеру увійшли 41,9% (30 хворих) із 73 пацієнтів в дослідженні при тому, що 57,6% пацієнтів відносились до 3 групи із ГСО на тлі цукрового діабету 2 типу, а 43,3% склали хворі із порушенням метаболізму глюкози (4 група). Показовим було те, що жоден із пацієнтів 1 та 2 групи не увійшов до зазначеного кластеру.

До другого кластеру віднесені 43 хворих із ГСО (58,9%) при тому, що внутрішня структура кластеру складалась переважно із пацієнтів 1 та 2 груп (74,4%) і 25,58% становили хворі із порушеннями метаболізму глюкози (6,97% на тлі цукрового діабету 2 типу і 18,6% із транзиторними порушеннями вуглеводного обміну). Визначальною особливістю структури II кластеру було 100% входження пацієнтів 1 та 2 груп.

Дані візуального аналізу графіків кластеризації методом к-середніх на означеному рівні (рис. 4.6) виявилась виразна різниця досліджуваних показників у пацієнтів із ГСО I та II кластерів.

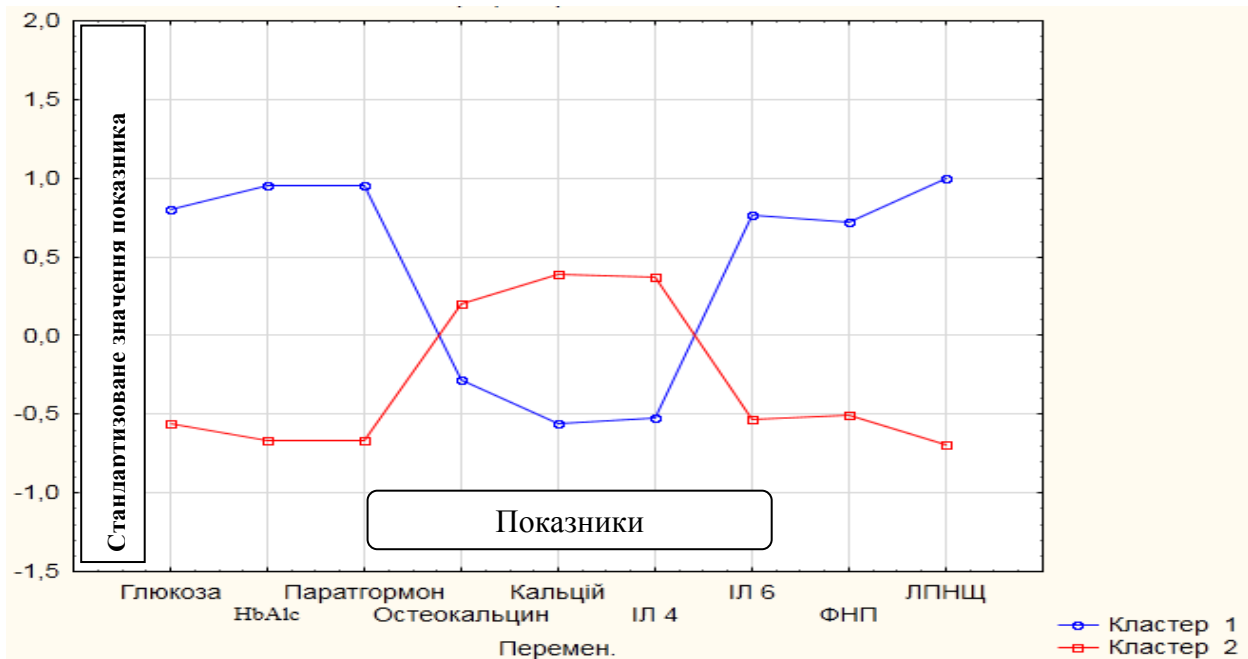


Рисунок 4.6. Графічне відображення співвідношень стандартизованих досліджуваних показників при виділенні 2 кластерів серед пацієнтів із гострим середнім отитом.

Тенденції відмінності, виявлені при розподілі пацієнтів в 4 кластери на цьому рівні були аналогічними, але були більш чіткими і простежувались за всіма 9 показниками, включаючи остеокальцин, кальцій, ІЛ-4, ІЛ-6 та ФНП- α , відмінність яких при розподілі на 4 кластери виявлялась не завжди.

За отриманими даними переважного (73,17%) розподілу пацієнтів 3 та 4 груп із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози в I кластер та 100% належності хворих 1 та 2 груп до II кластеру, а також враховуючи визначену нами раніше відсутність достовірної різниці більшості показників у пацієнтів 1-2 та 3-4 груп, складається враження тотожності I кластера і 3+4 груп і II кластера і 1+2 групи. Тому був проведений аналіз наявності достовірних відмінностей показників за критеріями: група-група, група-кластер і кластер-кластер. Група пацієнтів із ГСО та порушенням метаболізму глюкози включала пацієнтів 3 та 4 груп і зазначалась

як група 1А, без порушень вуглеводного обміну – складалась із хворих 1 та 2 груп і зазначалась як група порівняння 2А для зручності відповідно I та II кластерам.

Показник	Достовірність різниці			
	p1 (1група- 2група)	p2 (I-II кластер)	p3 (1група-I кластер)	p4 (2 група-II кластер)
Глюкоза крові	*	*	•	▪
HbA1c	*	*	•	▪
Паратгормон	*	*	▲	•
Остеокальцин	•	▪	•	•
Кальцій	▲	*	•	•
ІЛ-4	*	*	•	•
ІЛ-6	*	*	•	•
ФНП- α	*	*	•	•
ЛПНЩ	*	*	•	•
Умовні позначки				
*	<0,001			
▲	<0,01			
▪	<0,05			
•	>0,05			

Таблиця 4.3. Достовірність різниці показників при кластеризації в 2 групи.

Як свідчать дані таблиці 4.3. визначається суттєвий вплив порушень метаболізму глюкози на досліджувані показники у хворих із ГСО, що проявляється наявністю істотних відмінностей за 8 показниками, за винятком остеокальцину, у пацієнтів із ГСО на тлі порушень вуглеводного обміну (1 група) та без них (2 група). Ця тенденція – наявність достовірної відмінності за всіма 9

показниками має місце при дослідженні різниці на рівні кластер-кластер. Відповідність група-кластер характеризується тотожністю показників, за винятком паратгормону для порівняння 1 група-І кластер. Тому рівень паратгормону може бути певним маркером особливостей перебігу ГСО. Наявність відмінності 2 група – ІІ кластер за показниками глюкози та глік. гем, вірогідно зумовлена включенням до нього пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну (3 пацієнта із ЦД 2 типу і 8 пацієнтів із транзиторними порушеннями метаболізму глюкози).

Для візуалізації структури кластерів з урахуванням проведеної на клінічному етапі дослідження рандомізації пацієнтів в групи була побудована тривимірний модель діаграми розсіювання за параметрами: пацієнт – група – кластер (рис.4.7).

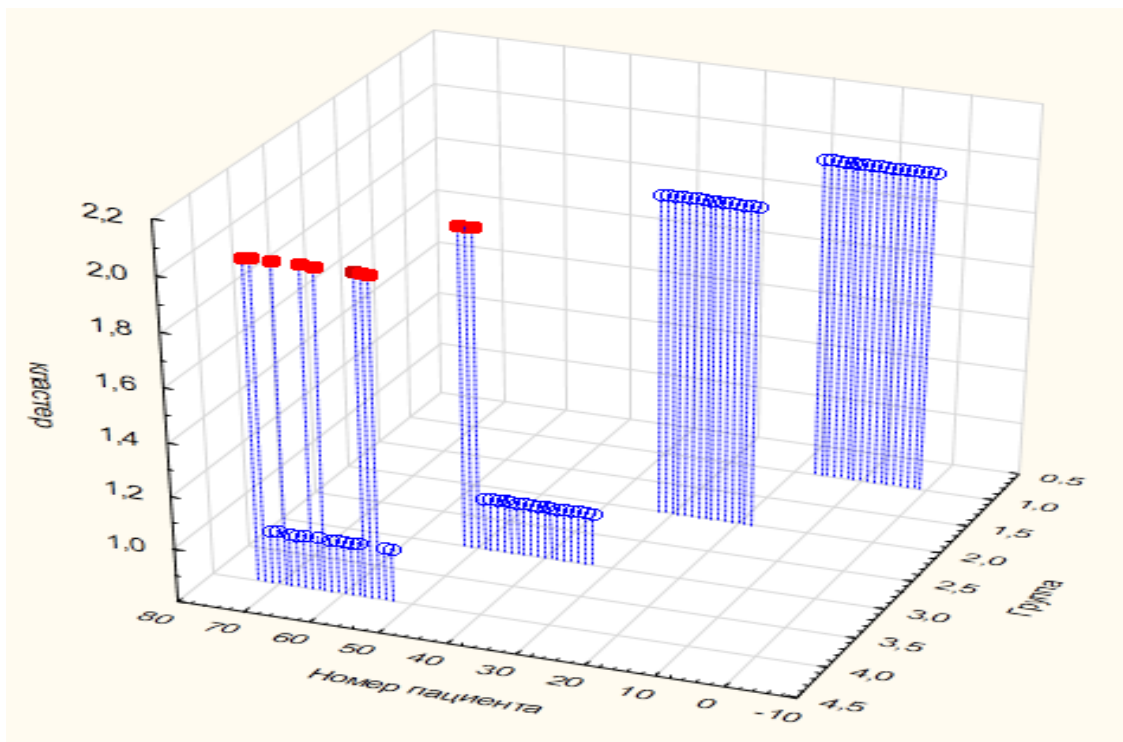


Рисунок 4.7. Діаграма розсіювання входження пацієнтів у кластери згідно групам.

Як видно на наведених діаграмах, пацієнти із ГСО без порушень метаболізму глюкози за досліджуваними критеріями – 9 клінічними показниками є близькими, або подібними, що призвело до розподілу їх в один кластер без виключень. При наявності порушень метаболізму глюкози структура та відповідність за критерієм група – кластер змінюється. На тлі цукрового діабету 2

типу (3 група) 3 пацієнта (15%) в результаті кластеризації були віднесені до II кластеру. Найбільш різномірною виявилась група хворих із ГСО та супутніми транзиторними порушеннями метаболізму глюкози (4 група), 38,1% пацієнтів якої (8 осіб) за критеріями алгоритму статистичного аналізу були включені до II кластеру

На рівні об'єднання за 9 лабораторними показниками пацієнтів із ГСО в 2 кластера простежується більш чіткий розподіл хворих, в основі якого визначається принцип, закладений при рандомізації пацієнтів в клінічні групи. Так хворі із ГСО без порушень метаболізму глюкози в 100% увійшли до II кластеру, в той час, як контингент пацієнтів із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози виявився більш різномірним за досліджуваними показниками, внаслідок чого 3 хворих третьої групи і 8 пацієнтів четвертої також увійшли до II кластеру.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що на основі досліджуваних лабораторних показників вдається виділити кластери відмінного патогенетичного перебігу ГСО у дорослих. Наявність і вплив означеної відмінності полягає в групуванні в різні кластери пацієнтів із ГСО на тлі порушень на тлі порушень вуглеводного обміну і хворих із ГСО за відсутності останніх. Виявлена відмінність простежується при виділенні 4 кластерів, що проявляється достовірним підвищенням 5 показників (вмісту глюкози, глікозильованого гемоглобіну, паратгормону, ФНП- α та ЛПНЩ), зменшенням 3 із них (вмісту остеокальцину, загального кальцію та ІЛ-4) і достовірною відсутністю різниці між 2-3 та 3-4 кластерами за 4 показниками. Виразність відмінностей стає максимальною при стратифікації пацієнтів із ГСО досліджуваного контингенту в 2 кластери, що проявляється наявністю достовірної міжкластерної різниці ($p < 0,001$ та $p < 0,05$) всіх 9 показників при збереженні вищезазначених тенденцій (збільшення вмісту глюкози, глікозильованого гемоглобіну, рівнів паратгормону, ІЛ-6, ФНП- α та ЛПНЩ при зменшенні показників остеокальцину, загального кальцію та ІЛ-4) в I кластері порівняно до II.

РЕЗЮМЕ ДО РОЗДІЛУ IV.

На етапі планування перед проведенням дослідження була сформульована нульова гіпотеза про відсутність патогенетичного впливу ПМГ на формування особливого перебігу ГСО у дорослих. Альтернативна гіпотеза передбачала визначення наявності впливу ПМГ на патогенез ГСО. Для перевірки гіпотез були застосовані ієрархічний агломеративний метод Уорда і кластеризація методом к-середніх. Виявилось, що за визначенням оптимальної інформативності кількості кластерів на основі покрокової зміни міжкластерної відстані, кількість останніх може дорівнювати 4 або 2. Для типування хворих були обрані досліджені раніше 9 лабораторних параметрів: вміст глюкози, рівень гл.гем, ЛПНЩ, рівень паратгормону, остеокальцину, загального кальцію, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-4.

Результати кластерного аналізу свідчили про наявність відмінності патогенезу ГСО при виділенні як 4, так і 2 кластерів, якщо за основу брати вищезазначені лабораторні показники, що підтверджувало сформовану альтернативну гіпотезу. Більш чіткий розподіл хворих із ГСО простежувався на рівні об'єднання за лабораторними показниками в 2 кластери. Слід вказати, що в основі розподілу простежувався принцип, закладений при рандомізації пацієнтів в клінічні групи, а саме наявність або відсутність ПМГ: так хворі із ГСО без ПМГ в 100% увійшли до одного (II) кластеру. Хоча хворі із ГСО на тлі ПМГ в переважній більшості теж склали один (I) кластер, 15% із них (переважно пацієнти IV групи) були «хибно» стратифіковані в інший кластер.

Загальними рисами патогенезу ГСО на тлі ПМГ виявилось зростання рівня паратгормону, вмісту ІЛ-6 та ФНП- α , ЛПНЩ при зниженні рівня остеокальцину, загального кальцію і ІЛ-4 порівняно до пацієнтів із ГСО без ПМГ.

Таким чином було доведено, що має місце співпадіння перебігу і патогенезу ГСО у пацієнтів із ГСО в залежності від наявності або відсутності проявів ПМГ, отже проведеним кластерним аналізом була підтверджена альтернативна гіпотеза про наявність патогенетичного впливу ПМГ на особливості перебігу ГСО. Однак певний відсоток «хибно» стратифікованих хворих із ПМГ свідчить про необхідність доповнення лабораторних діагностичних критеріїв клінічними.

РОЗДІЛ V. УДОСКОНАЛЕННЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ВІРОГІДНОСТІ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ГСО НА ТЛІ ПМГ.

5.1. Розробка діагностично-прогностичної моделі вірогідності ускладненого перебігу ГСО при ПМГ і визначення за допомогою математичної моделі діагностичних порогів його лабораторних маркерів.

Сучасним напрямком зниження показників захворюваності є не тільки удосконалення методів лікування, а і підвищення уваги до діагностики захворювання, переважно за рахунок використання новітніх інструментальних методик. Визначальною рисою ГСО, як і багатьох захворювань ВДШ, є те, що дотепер, за відсутності «золотого стандарту», основним методом діагностики є клінічний, який враховує 3 або 5 симптомів із застосуванням досить чітко окреслених критеріїв діагностики [1,244,245]. Але при тому, що ГСО має цілий спектр проявів на різних стадіях з притаманною сучасною тенденцією формування змін «класичного» перебігу точний діагноз є дуже важливим і потребує ретельного аналізу [1]. З цих позицій застосування теорії чинників ризику як визначення імовірності виникнення в індивіда хвороби, або її наслідків з визначенням відповідності перебігу хвороби прогнозованому і створення на її основі методики прогнозування сприяє ефективності діагностики і підтверджує діагноз [246].

Чинники ризику розглядаються як підсилювачі, які підвищують імовірність, інтенсивність та силу впливу джерел ризику на об'єкт ризику. До теорії факторів ризику вдаються, коли неможливо визначити важливість кожної причини захворювання внаслідок його поліетіологічності [247]. Повноцінний аналіз прогнозування патологічних процесів, оцінки факторів ризику потребує багатофакторного підходу до проблеми, який базується на імовірнісному аналізі Вальда. Найбільш оптимальним для практичного використання є методика бальної оцінки імовірності за повного переліку факторів, яка дає змогу розрахувати та оцінити вірогідність певного патологічного стану чи ускладнень за

комплексом клінічних і лабораторних предикторів у конкретного пацієнта [247,248].

Застосування бальної оцінки симптомів в діагностичних шкалах відрізняється персоніфікованим підходом до діагностики на основі підрахунку індивідуальної кількості балів, що відповідає сучасним тенденціям медицини [1]. Зокрема для діагностики ГСО проводилось оцінювання точності симптомів [249,250,251], анкетування [252], були розроблені шкали симптомів СО-3 та ETG-5 [250,253], пропонувались візуальні шкали АОМ-FS у поєднанні з OS-8, шкала оцінки важкості симптомів ГСО АОМ-SOS [253,254,255], визначались чутливість та специфічність отоскопічних симптомів [256]. Наведені діагностичні шкали розроблені на основі даних і застосовувались у пацієнтів дитячого віку. Це призводить до утотожнення та екстраполяції даних і підходів на дорослих без урахування значення у них взаємодії факторів оточуючого середовища, способу життя, індивідуальних генетичних особливостей і гомеостазу, вплив яких на клінічні прояви, діагностику, прогноз і лікування зокрема гострих запалень подекуди непередбачуваний та різноплановий [114,116]. Оскільки поліморбідність як явище набуває глобального значення і передбачає залучення в патологічний процес різних фізіологічних систем, несприйняття фонових факторів призводить до зниження ефективності діагностики стану в цілому, успішності лікувальних заходів і прихильності пацієнта до лікування, що негативно впливає на якість життя [113,114]. Може тому, за даними Limb C.J. et al. (2022) перебіг ГСО у дорослих відрізняється від плину у дітей, зокрема зростанням ваги відмінних етіологічних факторів (системних та аутоімунних захворювань, хвороб зубо-щелепної системи, новоутворювань, тощо), що призводить до необхідності урахування їх при проведенні диференційної діагностики і включенні специфічних заходів на етапі планування лікувальної тактики [5]. Про наявність існування і значимість в формуванні перебігу ГСО відмінних від «класичних» етіологічних чинників свідчать дослідження атипичного перебігу ГСО, ускладненого мастоїдитом [108,120], виразність метаболічних порушень у дорослих із ГСО, частота і торпідність до лікування ССО у дорослих

[119], ураження звукосприймального апарату [193], несприятливий перебіг ГСО і особливості внутрішньочерепних ускладнень на тлі порушень вуглеводного обміну і зростання негнійних внутрішньочерепних ускладнень на тлі і внаслідок ГСО у дорослих [17].

У «Клінічній настанові заснованій на доказах (гострий середній отит)» (2021) закріплений означений підхід: "...за наявності у пацієнта супутньої патології враховують взаємно обтяжливий вплив патологічних процесів і відповідно планують тактику ведення пацієнта. Остаточне рішення стосовно вибору.....плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта...» [1].

Оскільки при кластеризації, основаній на даних лабораторних показників, 15% хворих із ГСО на тлі ЦД 2 типу і 37% хворих із ГСО на тлі транзиторних порушень метаболізму глюкози були стратифіковані в інший кластер і у досліджуваних пацієнтів мали місце особливості клінічного перебігу ГСО, підвищення ефективності діагностики і прогнозування в цих випадках несприятливого перебігу ГСО потребує доповнення лабораторних критеріїв дослідженням клінічних факторів ризику і розробки на цій основі діагностично-прогностичної шкали розвитку у них латентного мастоїдиту, що дозволить виділити пацієнтів групи ризику на ранніх клініко-діагностичних етапах.

Загалом, відповідно до дизайну, до дослідження на різних етапах були долучені 112 пацієнтів із ГСО (шифр Н 65.0) на тлі порушення вуглеводного обміну (пацієнти III, IV та VI груп) віком від 18 до 83 років.

На другому етапі в результаті проспективного нерандомізованого дослідження особливостей впливу ПМГ на формування несприятливого перебігу ГСО методом дослідження клінічних (111 хворих) і лабораторних (58 пацієнтів) показників створено базу даних для проведення наступного статистичного аналізу (СтА). Показано, що як і доведене порушення вуглеводного обміну – саме цукровий діабет 2 типу (52 пацієнта), так і транзиторні його прояви (50 хворих) здатні бути суттєвим фактором ризику формування несприятливого перебігу ГСО. Сформовані групи для проведення статистичних досліджень: при

визначенні клінічних факторів ризику пацієнтів із ускладненим перебігом ГСО було 80,4% (90 хворих), з класичним (типовим) перебігом ГСО (22 пацієнта, 19,6%). Лабораторні показники визначались у 20 хворих із ГСО на тлі ЦД 2 типу і у 21 хворого із ТПМГ, 17 пацієнтів із отогенними внутрішньочерепними ускладненнями на тлі ПМГ в порівнянні із відповідними лабораторними даними у 32 хворих на ГСО без порушень вуглеводного обміну.

Оскільки у цієї категорії хворих візуальні загальноновизнані клінічні ознаки ускладнення ГСО – мастоїдиту- були відсутні, критерієм наявності латентної форми запалення структур соскоподібного відростку (СВ) було визнано КТ-дослідження скроневих кісток: СКТ-у 58 пацієнтів (41,4%) і КпКТ- в 37 випадках (26,4%), але, враховуючи клінічну ситуацію (вкрай важкий стан хворого), медичні і організаційні обставини, а також те, що консультація проводилась вже при наявному виконаному раніше дослідженні, МРТ оцінювали у 45 хворих (32,1%) із внутрішньочерепними ускладненнями і саме внутрішньочерепні ускладнення були показаннями для проведення у них МРТ.

Оскільки обраний перелік предикторів при розробці прогностичних шкал не може бути довільним, а повинен складатись із високоінформативних симптомів, орієнтувались на існуючі клінічні рекомендації і діагностичні шкали у пацієнтів із ЦД 2 типу та метаболічним синдромом досліджувались інформативність 4 немодифікованих та 28 модифікованих (22 клінічних і 6 лабораторних) факторів ризику – предикторів несприятливого перебігу ГСО на тлі ПМГ, в тому числі визначені нами на попередніх етапах (таблиця 5.1.1).

Предиктор	Відносний ризик	ДІ (95%)	Відношення правдоподібності (ВП+)	Відношення правдоподібності (ВП-)
Вік старше 50 років	1,31±0,136	1,008-1,714	1,49	0,46
Жіноча стать	1,199±0,12	0,946-1,519	1,34	0,59
ІМТ (25-30 кг/м)	0,879±0,11	0,709-1,090	0,68	1,26

ІМТ (більше 25 кг/м)	2,86±0,34	1,47-5,56	2,28	0,11
ІМТ (більше 30 кг/м)	1,284±0,09 5	1,065-1,547	2,39	0,59
ЦД 2 типу у рідних	1,14±0,1	0,940-1,389	1,36	0,69
ЦД 2 типу у пацієнта	1,14±0,175	0,809-1,605	1,14	0,58
Анамнез хвороби до 7 днів	1,295±0,10 7	1,051-1,597	1,99	0,54
Анамнез хвороби до 14 днів	1,102±0,09 1	0,922-1,317	1,42	0,84
Анамнез хвороби більше 14 днів	1,059±0,10 3	0,865-1,294	1,28	0,94
Головний біль	1,616±0,17 2	1,154-2,263	2	0,3
Одноразове підвищення температури тіла (>38°C)	1,315±0,12 1	1,037-1,668	1,74	0,49
Біль у вусі	1,270±0,12 7	0,990-1,629	1,48	0,51
Біль в заушній ділянці	2,069±0,25 7	1,251-3,422	2,52	0,24
Головокружіння	1,466±0,11 8	1,163-1,844	2,99	0,41
"Повнота", "пульсація" у вусі	2,906±0,31 5	1,569-5,383	4,415	0,16
Зниження слуху	0,765±0,07 3	0,663-0,884	0,67	7,4
Гіперемія барабанної перетинки	0,792±0,11 3	0,635-0,989	0,54	1,66
"Мутна" барабанна	1,464±0,13 9	1,116-1,921	2,08	0,38

перетинка				
Випинання барабанної перетинки в задньо-верхніх відділах	2,078±0,2	1,404-3,074	3,71	0,2
Комбіноване ураження слуху	4,055±0,51 4	1,480- 11,108	2,25	0,09
Тимпанограма "тип В"	1,946±0,21 7	1,271-2,978	2,9	0,29
Лейкоцитоз	1,759±0,17 8	1,241-2,495	3,98	0,44
Підвищення ШОЕ	0,913±0,14 8	0,684-1,219	0,8	1,14
ГХ, атеросклеротичний кардіосклероз	1,692±0,17 5	1,202-2,383	2,26	0,28
Ангіопатія, ретинопатія, ДЕП	1,803±0,17 4	1,281-2,536	4,4	0,36
Рівень паратгормону	1,397±0,17	1,0-1,951	2,05	0,3
Рівень ФНП-α	1,622±0,50 6	0,601-4,374	1,2	0,28
Рівень HbA1c	1,492±0,21 3	0,982-2,266	2,31	0,5
Рівень ЛПНЩ	2,657±0,58 1	0,852-8,290	1,88	0,12
Гіперглікемія	2,503±0,28 4	1,434-4,367	2,5	0,14
Глюкозурія, альбумінурія	1,153±0,10 2	0,944-1,409	1,42	0,7

Таблиця 5.1.1 Визначення інформативних предикторів вірогідності несприятливого перебігу ГСО на тлі ПМГ.

Для кожного показника діагностично-прогностичної шкали була створена 4х польна таблиця за якою проводився розрахунок наступних показників : відносний ризик, чутливість та специфічність, відношення правдоподібності та відношення шансів за загально встановленими формулами з використанням онлайн калькулятора (https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php).

Відношення правдоподібності визначали за наступними формулами:

$$\text{ВП}(+) = \frac{\text{чутливість}}{1 - \text{специфічність}} \qquad \text{ВП}(-) = \frac{1 - \text{чутливість}}{\text{специфічність}}$$

За результатами регресійного аналізу встановлено значення відносного ризику (ВР) з 95% ДІ для кожного обраного незалежного прогностичного маркера формування несприятливого перебігу ГСО у пацієнтів із ПМГ (табл.5.1.1). Значення ВР - коефіцієнту, який дозволяє визначити ризик певних патологічних зрушень, пов'язаних із здоров'ям досліджуваних хворих за відношенням між ризиком в основній дослідній і контрольній групах, використовують з метою прогнозування, коли він має значення >1.

Тому на основі значення показника менше 1 і за відсутності достовірної різниці між групами ($p > 0,05$) предиктори: ІМТ в межах 25-30 кг/м², анамнез захворювання більше 20 днів, скарги на зниження слуху, наявність гіперемії барабанної перетинки та підвищення ШОЕ в клінічному аналізі крові були виключені із списку інформативних факторів ризику. Ранжована оцінка інформативності симптомів, заснована на відношенні шансів, наведена на рис. 5.1.1

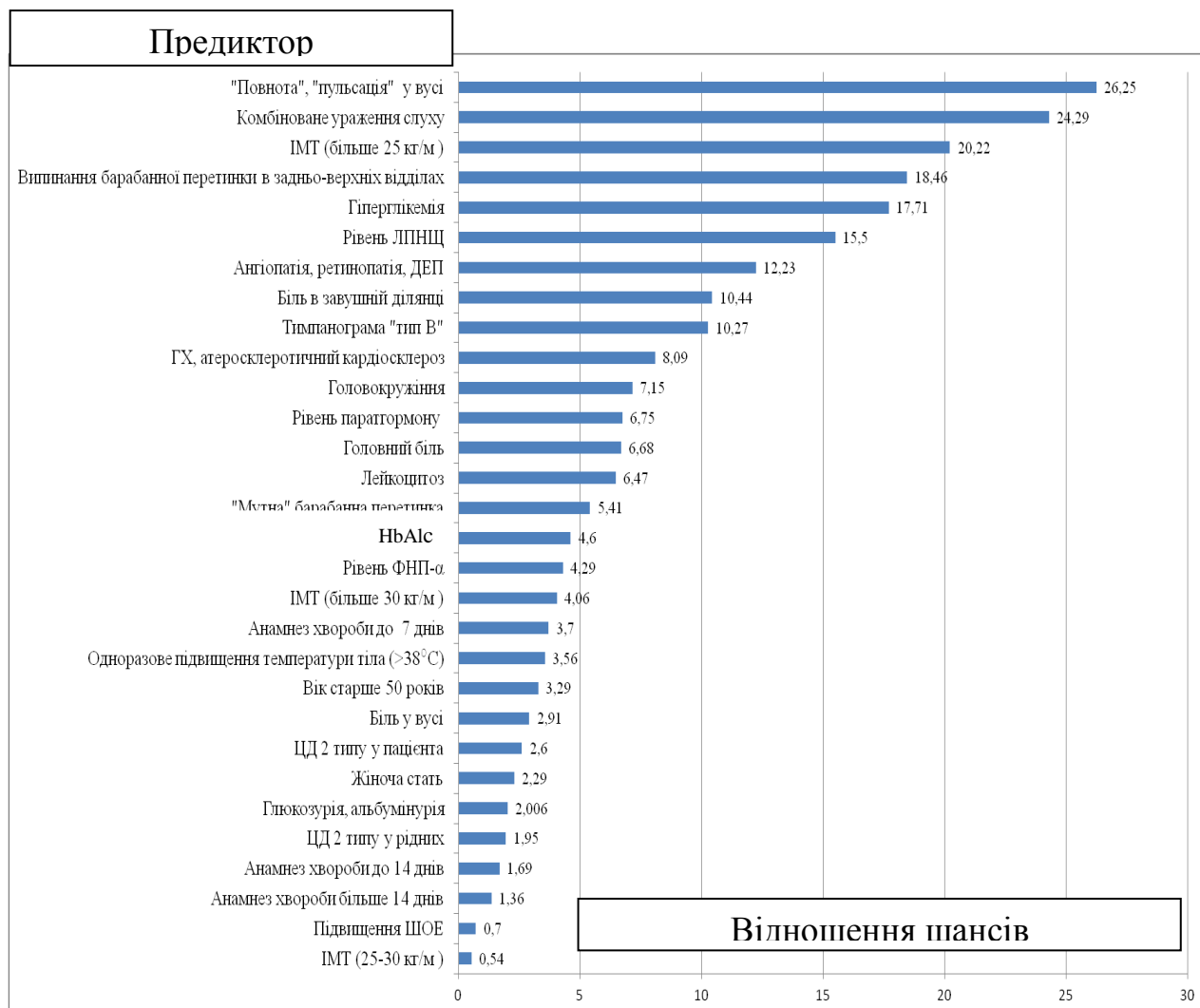


Рисунок 5.1.1 Відношення шансів розвитку несприятливого перебігу ГСО у пацієнтів із ПМГ в залежності від наявності клінічних предикторів.

Оскільки, як видно з таблиці 5.1.1, значимість більшості клінічних критеріїв була приблизно одного рівня і знаходились в межах від 1 до 2, доцільним був пошук більш інформативних коефіцієнтів для подальшої диференційованої та об'єктивної оцінки прогностичної значимості кожного предиктора. Тому були обчислені і проаналізовані чутливість, специфічність та відношення правдоподібності для позитивного та негативного результату.

Якщо проводити оцінювання тільки в межах чутливість – специфічність при єдиній точці розділення, не вдається уникнути грубої класифікації результатів, тому для розробки прогностичної моделі в подальшому використовувати відношення правдоподібності. З огляду на формулу обчислення, ВП як для

позитивного, так і для негативного результату тесту відображує одночасно і чутливість, і специфічність.

Для розробки прогностичної шкали несприятливого (ускладненого) перебігу ГСО у хворих на ПМГ були відібрані показники $ВП(+)$ >1 . З метою спрощення розрахунку прогностичних коефіцієнтів визначалась питома вага цифрового значення однієї оціночної одиниці серед загальної суми значень $ВП(+)$, яку вважали рівною 1 балу. Для збереження пропорційності в бальній оцінці прогностичної інформативності предиктора значення «оціночної одиниці» збільшували відповідно до показника $ВП(+)$ і округляли до цілого числа з кроком «0,5» (таблиця 5.1.2.)

Предиктор	Чутливість		Специфічність		Бали
	Абс.	%	Абс.	%	
Вік (старше 50 років)	0,767	77	0,5	50	3
Жіноча стать	0,733	73	0,455	46	3
ІМТ (більше 25 кг/м ²)	0,933	93	0,591	59	5
ІМТ (більше 30 кг/м ²)	0,544	54	0,773	77	6
ЦД 2 типу у рідних	0,62	62	0,545	55	3
ЦД 2 типу у пацієнта	0,855	86	0,25	25	3
Анамнез хвороби до 7 днів	0,633	63	0,682	68	5
Анамнез хвороби до 14 днів	0,389	39	0,727	73	3
Головний біль	0,822	82	0,591	59	5
Підвищення $t^{\circ}C$ тіла до $38^{\circ}C$ та вище	0,711	71	0,591	59	4
Біль у вусі	0,744	74	0,5	50	3
Біль в заушній ділянці	0,839	84	0,667	67	6
Головокружіння	0,678	68	0,773	77	7
"Повнота", "пульсація" у вусі	0,875	86	0,789	79	10
"Мутна" барабанна перетинка	0,756	76	0,639	64	5
Випинання барабанної перетинки в задньо-верніх відділах	0,844	84	0,773	77	9

Комбіноване ураження слуху	0,946	95	0,579	58	5
Тимпанограма тип "В"	0,786	79	0,737	74	7
Лейкоцитоз	0,63	63	0,842	84	7
ГХ, атеросклеротичний кардіосклероз	0,822	82	0,636	64	5
Ретинопатія,ангіопатія, ДЕП	0,696	70	0,842	84	10
Рівень паратгормону	0,818	82	0,6	60	5
Рівень ФНП-α	0,633	63	0,627	63	5
НbА1с	0,752	79	0,67	62	5
Рівень ЛПНЩ	0,939	94	0,5	50	4
Гіперглікемія	0,91	91	0,636	64	6
Глюкозурія, альбумінурія	0,581	58	0,591	59	3

Таблиця 5.1.2. Бальна оцінка інформативних предикторів вірогідності несприятливого перебігу ГСО на тлі ПМГ

За основу обчислення балів кожного з факторів ризику обирали значення ВП(+), оскільки метою розробки прогностичної методики було виявлення наявності (або схильності) до формування ускладненого латентним мастоїдитом перебігу ГСО. Якщо ВП(+) дорівнює 1 – тест вважається непридатним, від 1 до 2 – мінімально інформативним, 2 до 4 – помірно інформативним, а вище 10 – високоінформативним. В той же час значення ВП(-), яке дорівнює 1, свідчить про непридатність тесту, в межах 0,2-0,5 є слабким, 0,1-0,2 – помірним і 0 -0,1 – високоінформативним. Як видно із наведених даних, значення ВП(+) 12 критеріїв знаходяться в межах показника від 1 до 2, 15 із них – від 2 до 4 і двох – більше 4. Отже, проведений метааналіз показав, що діагностика по наявності одного (або обмеженої кількості) факторів ризику із означеного переліку навіть за значенням ВП(+) в прогностичному сенсі не є високоінформативною, але розрахунок індивідуальної суми наявних критеріїв супроводжується збільшенням значення ВП(+) і прогностичної цінності.

Оскільки досліджувані анамnestичні, статистичні, клінічні і лабораторні фактори ризику не є специфічними для несприятливого перебігу (формування латентного мастоїдиту) ГСО, саме комплекс рутинних доступних для визначення на будь-якому рівні надання отоларингологічної допомоги показників (факторів) дозволить підвищити ефективність діагностики ризику несприятливого перебігу ГСО у хворих із ПМГ. Вищезазначене є обґрунтуванням доцільності діагностично-прогностичної моделі на основі бальної шкали симптомів. Застосування пропорційного присвоєння балів кожному з факторів ризику більш чітко окреслило прогностичне значення кожного предиктора при тому, що одночасне зменшення показника ВП(-) свідчить на користь об'єктивного оцінювання.

Інформативними виявились збільшення ІМТ від 25 кг/м^2 , біль в заушній ділянці, головооберт, відчуття «повноти, пульсації» у вусі, випинання барабанної перетинки в задньо-верхньому відділі, комбіноване ураження слуху при тимпаногамі типу «В», наявність лейкоцитозу, гіперглікемії і дисліпидемії.

Неочікувано високі бали виявились у супутньої патології (ГХ, ІХС, ретинопатії, ДЕП), що, безумовно, підтверджує значення коморбідного фону і «клінічного портрету» при порушеннях метаболізму глюкози для розвитку несприятливого перебігу ГСО.

Числова межа між пороговими значеннями суми прогностичних коефіцієнтів (ПК) була поділена на три частини, які характеризували наступні ризики вірогідності несприятливого перебігу ГСО: низький ризик, середній ризик та підвищений ризик (рисунок 5.1.2.). Пацієнт при досягненні верхнього порогу за сумою ПК мав бути віднесений до контингенту високого ризику, при досягненні нижнього – до контингенту низького ризику.

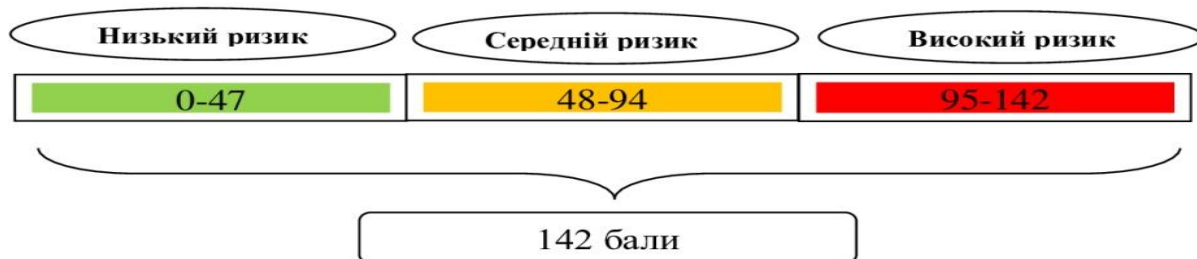


Рисунок 5.1.2. Бальна шкала визначення ступеня ризику вірогідності ускладненого перебігу ГСО на тлі ПМГ.

На четвертому етапі для визначення ефективності застосування ПДШ (прогностично-діагностичної шкали) несприятливого перебігу ГСО була розроблена математико-статистична модель прогнозування розвитку латентного мастоїдиту у хворих із ГСО на тлі ПМГ за наявності двох можливих варіантів розвитку захворювання. Для оцінки якості моделі був обраний і проведений ROC-аналіз, за допомогою якого визначені порогові значення маркерних лабораторних показників (паратгормону, ІЛ-6, ФПН- α та ЛПНЩ). ROC-аналіз проводився на основі застосування запропонованої моделі у 112 пацієнтів із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози різного ступеня вираженості.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою пакетів прикладних програм Statistica 13/0 (StatSoft, USA; номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J). Для описової статистики застосовували показник середнього (M) з урахуванням стандартного відхилення (m) для ознак з нормальним розподілом та медіану (Me) з інтерквартильним розмахом (25-й та 75-й процентилі). За необхідності порівняльний аналіз проводили за допомогою непараметричного методу порівняння кількісних ознак за критерієм Манна-Уїтні, а якісних ознак – за таблицями спряженности з використанням критерію χ^2 Пірсона та точного критерія Фішера. Різницю вважали статистично значимою при $p < 0,05$. При відборі предикторів для діагностично-прогностичної шкали проводилась перевірка їх інформативності визначенням статистичної різниці ($p < 0,05$) між групами пацієнтів із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози за

наявності латентного мастоїдиту та за його відсутності за даними КТ-дослідження.

Для пошуку критеріїв, що дозволяють чітко рандомізувати пацієнтів в групи за наявності ознак латентного мастоїдиту («хворий») та за відсутності останнього («здоровий») у хворих на ГСО на тлі порушень вуглеводного обміну з достатнім рівнем чутливості та специфічності був проведений ROC-аналіз. Вибір показників проводили за такими ознаками : $AUC > 0,7$, критичне значення кількісної ознаки в точці cut-off визначалось по найбільшому значенню індекса Юдена з відповідною оптимальною чутливістю і специфічністю (табл.5.1.3)..

Показник	Категорії	Me	Q1-Q3	Достовірність ($p < 0,05$)
Глюкоза (ммоль/л)	Здоровий	5	5 – 6	0,005*
	Хворий	8	6 – 8	
HbA1c (%)	Здоровий	5	5 – 6	0,004*
	Хворий	8	7 – 9	
Паратогормон (пкг/мл)	Здоровий	27	16 – 52	0,026*
	Хворий	57	35 – 58	
ІЛ-4 (пкг/мл)	Здоровий	9	7 – 10	0,267
	Хворий	7	7 – 9	
ІЛ-6 (пкг/мл)	Здоровий	8	7 – 10	0,39
	Хворий	9	8 – 10	
ФНП-а (пкг/мл)	Здоровий	6	5 – 8	0,023*
	Хворий	9	8 – 10	
ЛПНЦ (ммоль/л)	Здоровий	2	2 – 3	0,027*
	Хворий	4	3 – 4	
Кальцій (ммоль/л)	Здоровий	2,15	1,96 – 2,34	0,267
	Хворий	2,09	1,94 – 2,25	

Таблиця 5.1.3. Достовірність (*) відмінності лабораторних показників в залежності від ісходу захворювання

За отриманими даними для прогнозування розвитку латентного мастоїдиту у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ є прийнятними наступні лабораторні показники : рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну крові, вміст паратгормону та ЛПНЩ, рівень цитокінів – ФНП- α . ROC-аналізом також проведена перевірка інформативності рівня ІЛ-6 та визначення критичного рівня показника.

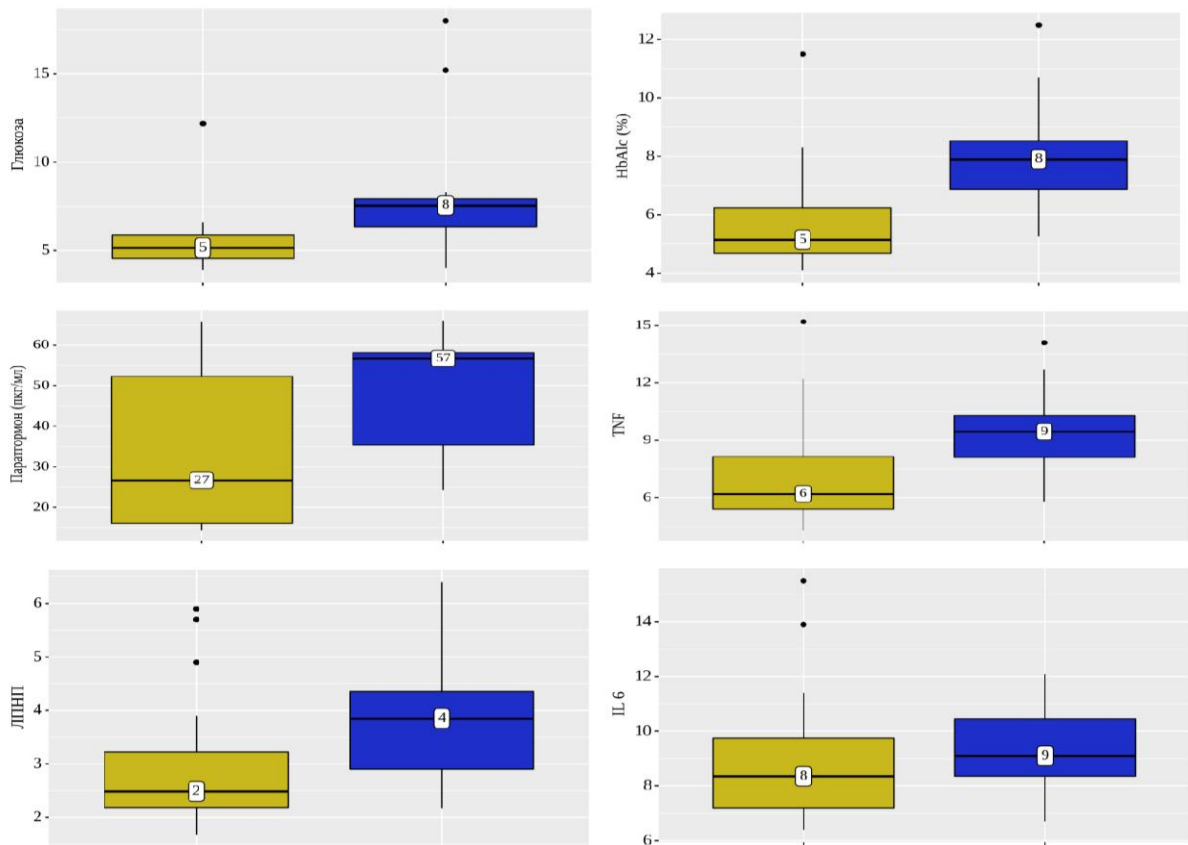


Рисунок 5.1.3. Інформативність лабораторних показників для рандомізації пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ у групи за критерієм «хворий-здоровий».

Для визначення прогностичної здатності теста (ДПШ) був вибраний ROC-аналіз, який дозволяє об'єктивно оцінити діагностичну значимість тестування та визначити індивідуальні критерії кожного інтерпретатора. Оцінка надійності відображується в показниках чутливості та специфічності. За експертною шкалою логіт-моделі якість її визначається як : $AUC=0,9-1,0$ – відмінна якість; $AUC=0,8-0,9$ – дуже добра якість; $AUC=0,7-0,8$ – добра якість; $AUC=0,6-0,7$ – середня якість $AUC=0,5-0,6$ – незадовільна якість

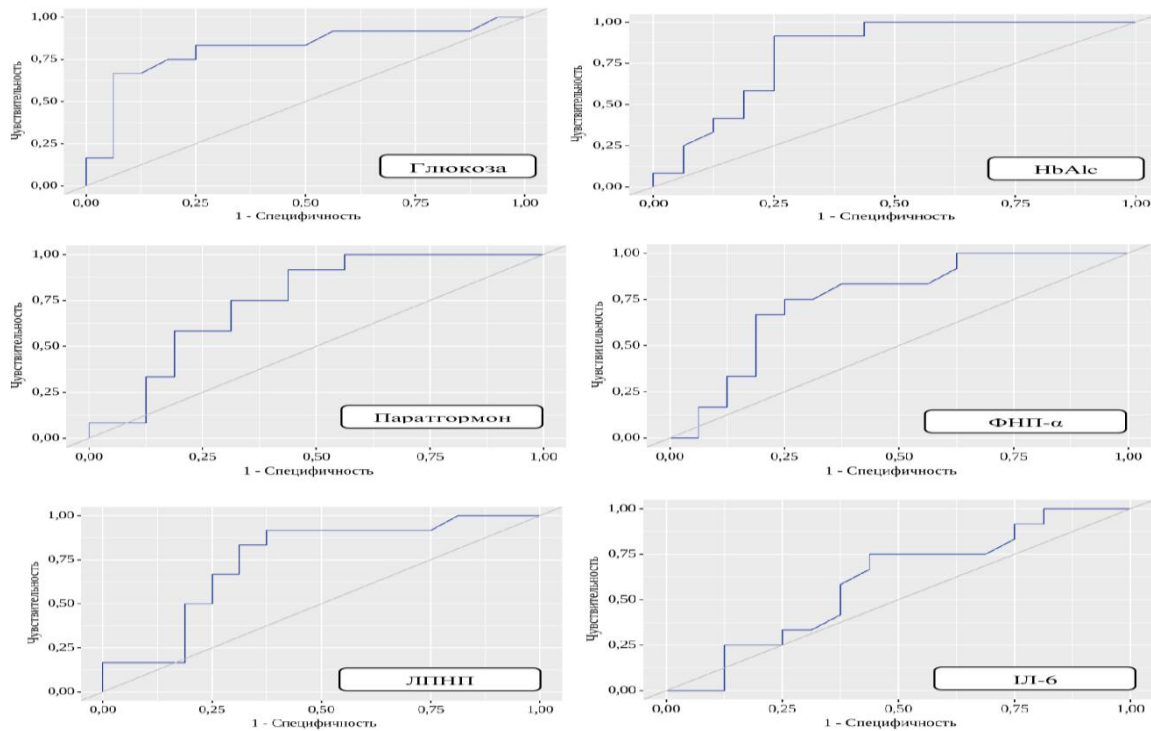


Рисунок 5.1.4. Характеристики бінарної класифікації факторів ризику вірогідності ускладненого перебігу ГСО у пацієнтів із ПМГ за результатами проведення ROC-аналізу.

На рисунку 5.1.4. представлено графічне відображення ROC-кривих бінарної класифікації лабораторних маркерів як факторів підвищення імовірності ускладненого латентним мастоїдитом перебігу ГСО. Як видно із таблиці 5.1.4., рисунку 5.1.3. та 5.1.4 враховувати вміст ІЛ-4, ІЛ-6 та рівень Са сироватки крові в я кості діагностичних маркерів є недоцільним. Натомість рівень глюкози, HbA1c, вмісту паратгормону, ЛПНЦ та ФНП- α з визначеними критичними рівнями можна рекомендувати як діагностичні критерії вірогідності розвитку латентного мастоїдиту на тлі ГСО у хворих із ПМГ.

Показник	AUC	Похибка	95% ДІ	p	K	Чутливість(%)	Специфічність(%)
Глюкоза (ммоль/л)	0,815	0,086	0,646-0,984	0,005	>6,8	83,3	75
HbA1c (%)	0,82	0,085	0,654-0,987	0,004	>6,6	91,7	75
Паратгормон (пкг/мл)	0,75	0,097	0,560-0,940	0,026	>28,8	91,7	56,2
ФНП-α (пкг/мл)	0,75	0,096	0,567-0,944	0,023	>8,4	75	75
ЛПНЩ (ммоль/л)	0,747	0,097	0,557-0,938	0,027	>2,54	91,7	62,5
ЛІ-6 (пкг/мл)	0,596	0,111	0,379-0,813	0,39	>8,7	75	56,2

AUC	Площа під ROC-кривою
K	Критичне значення показника
p	Достовірність

Таблиця 5.1.4. Лабораторні критерії підвищення вірогідності розвитку ускладненого перебігу ГСО у пацієнтів із ПМГ за результатами ROC-аналізу.

Випробовування розробленої ДПШ у пацієнтів із ГСО проілюструвало інформативність підсумкової кількості балів шкали для встановлення імовірності розвитку латентного мастоїдиту у хворих із ПМГ в усіх групах (рис.5.1.5)

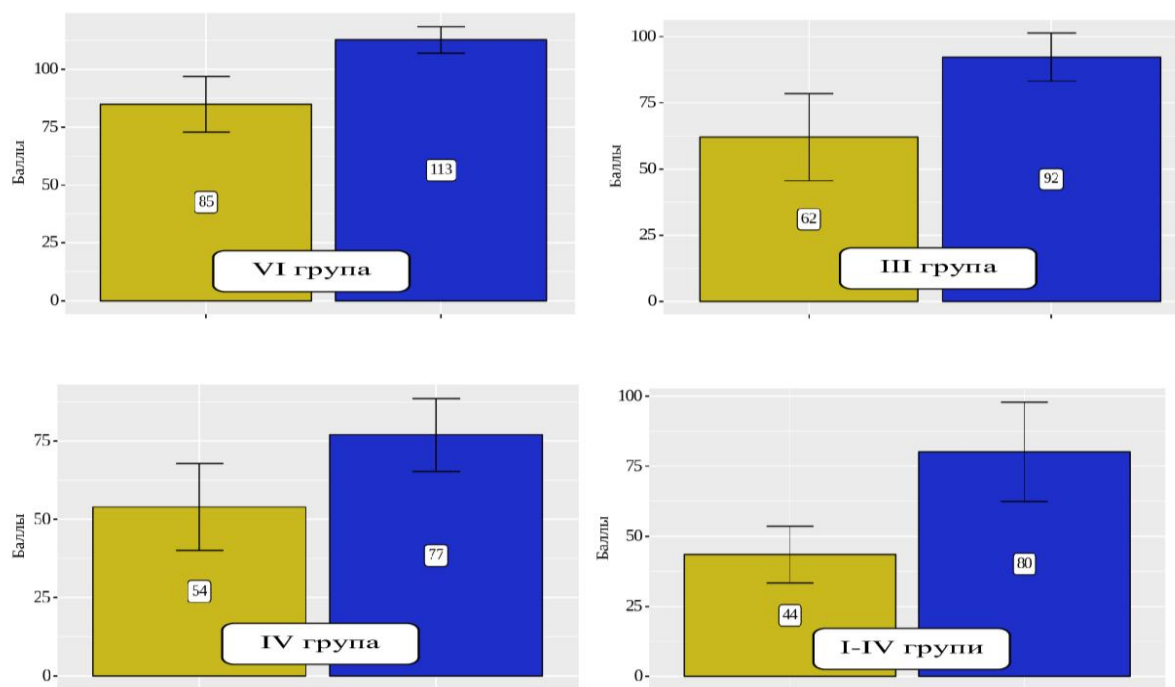


Рисунок 5.1.5. Інформативність діагностично-прогностичної бальної шкали для рандомізації пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ у групи за критерієм «хворий-здоровий».

На рисунку 5.1.6. на основі графічного зображення розрахованих ROC-кривих бінарної класифікації за запропонованою бальною шкалою наочно підтверджена ефективність останньої для діагностики ускладненого перебігу ГСО у пацієнтів із супутнім порушенням вуглеводного обміну.

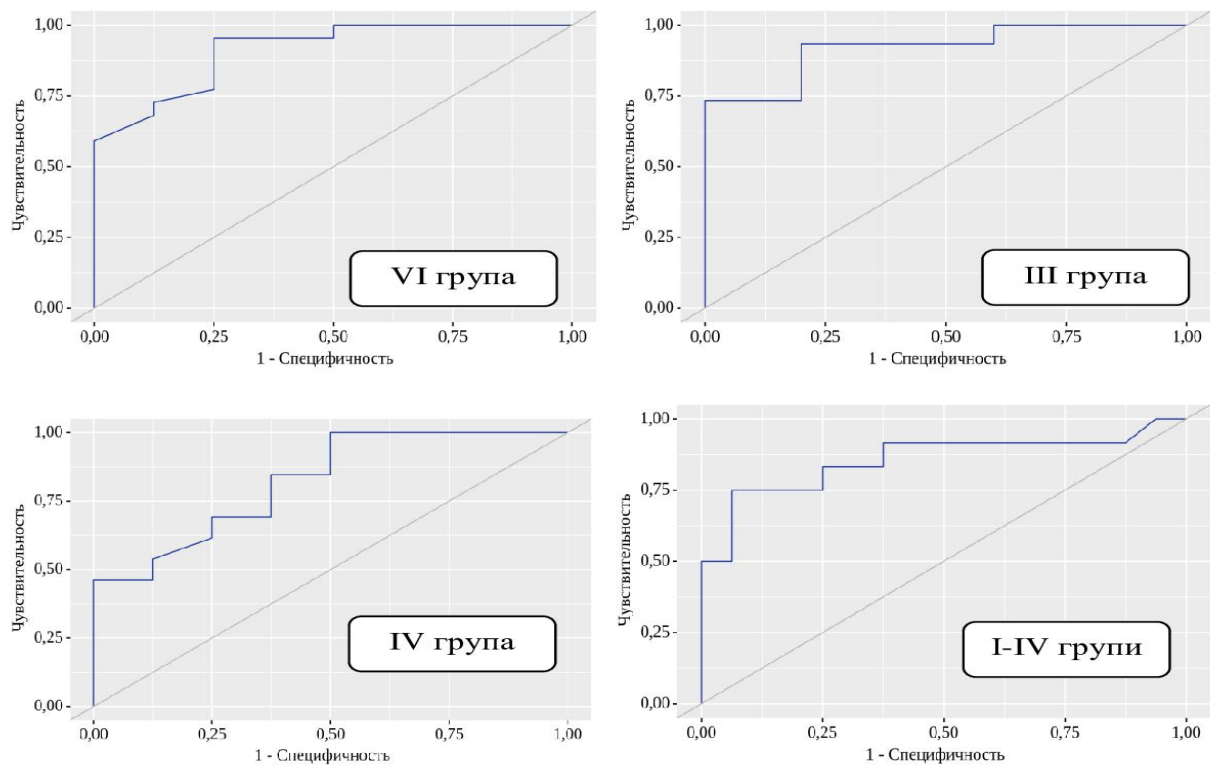


Рисунок 5.1.6. Ефективність застосування діагностично-прогностичної бальної шкали вірогідного ускладненого перебігу ГСО у пацієнтів із ПМГ результатами проведення ROC-аналізу.

В той же час застосування бінарного класифікатора на основі розробленої ДПШ виявилось неефективним (табл.5.1.5) у пацієнтів із ГСО за відсутності ПМГ, що підтверджує специфічність застосування запропонованої шкали саме для діагностики мастоїдиту у хворих на тлі порушення вуглеводного обміну.

Також встановлено, що запропонована логіт-модель при низькій чутливості (40%) має високу специфічність (92%), отже при кількості балів <20 за ДПШ імовірність розвитку у пацієнтів латентного мастоїдиту суттєво зменшується.

Площа під ROC-кривою що дорівнює 0,912 та 0,88 демонструє силу моделі із високою дискримінаційною властивістю (табл.5.1.5).

	AUC	Похибка	95% ДІ	p	Бали	Чутливість(%)	Специфічність(%)
VI група	0,912	0,052	0,809-1	0,001	94	95,5	75
III група	0,88	0,078	0,726-1	0,013	74	86,7	80
IV група	0,822	0,092	0,643-1	0,015	58	84,6	62,5
I-IV групи	0,912	0,052	0,809-1	0,001	94	95,5	75

Таблиця 5.1.5. Ефективність застосування бальної шкали вірогідності розвитку ускладненого перебігу ГСО у пацієнтів із ПМГ за результатами оцінки прогностичної моделі.

Розрахованим діагностичним бальним критерієм імовірності розвитку латентного мастоїдиту розробленою ДПШ виявилась кількість балів >94 у хворих із ГСО та ВЧУ серед загального «змішаного» контингенту пацієнтів без стратифікації за наявністю ПМГ.

Про високу вірогідність формування латентного мастоїдиту у пацієнтів із ЦД 2 типу свідчить більш ніж 74 бали за означеною шкалою. А у хворих із транзиторними ПМГ критична кількість балів виявилась найменшою (>58), що також підтверджує значення впливу «неконтрольованих» і «непередбачуваних» порушень вуглеводного обміну на імовірність розвитку ускладненого перебігу ГСО.

5.2. Візуалізація та об'єктивізація формування ускладненого перебігу ГСО на тлі ПМГ.

Як зазначалось в розділах I та III дослідження, найбільш частим екстракраніальним ускладненням ГСО залишається мастоїдит, який зустрічається і діагностується не тільки на стадії коалесцентного, а і ексудативного процесу (антроцелюліту) [10,48,112]. За даними деяких дослідників за останні роки зростає кількість публікацій, в яких висловлюється думка про збільшення кількості латентних маскованих форм мастоїдитів на тлі успіхів антибіотикотерапії в лікуванні СО [15,18,108]. За визначенням латентні мастоїдити є особливою групою захворювань, які характеризуються млявим повільним плином без патогномонічних симптомів. Розвиток запального процесу в СВ відбувається без утворення ексудату в середньому вусі, без виразної лихоманки та болісності при натисканні в ділянці СВ [15]. Природньо, що за цих умов питання вчасної діагностики вірогідності ускладненого перебігу набувають виключного значення. Хоча діагностика ГСО і мастоїдиту зазвичай базується на певних клінічних критеріях при атиповому або латентному перебігу запалення заходи по об'єктивізації і візуалізації стану структур СВ стають необхідними. Згідно до рекомендацій, методом інструментального дослідження першого рівня залишається рентгенографія в проекціях Майера, Шюлера, Стенверса, що закріплено регламентуючим документом (протокол надання медичної допомоги хворим з гострим мастоїдитом, наказ МОЗ України від 24.03.2009 №181) та відповідно до якого рентгенографія залишається обов'язковим діагностичним дослідженням при підозрі на мастоїдит [257]. Хоча на сучасному рівні інформативність рентгенографії соскоподібних відростків піддається сумніву Tarantino V. et al. (2002) визначили [258], що інформативність рентгенограми скроневої кістки в діагностиці мастоїдиту за 10 років спостереження залишається на рівні 60% забезпечуючи рівень доказовості B, а Petrova L. et al. [259] вважають, що роль рентгенологічного обстеження в діагностиці захворювань вуха часто недооцінена. Рентгенографія скроневої кістки в проекції Шюлера є різновидом

укладки при виконанні оглядової рентгенографії в боковій проекції і дозволяє визначити тип будови СВ, стан порожнин середнього вуха і тимпанальної частини піраміди [109,111]. Оскільки такий різновид укладки дозволяє максимально ефективно виявити запальні та об'ємні процеси в соскоподібному відростку та барабанній порожнині для порівняльного аналізу обрано саме цей метод. Для оцінки інформативності рентгенограм в діагностиці ускладненого перебігу дані співставляли з результатами КТ-сканування скроневих кісток. А для визначення інформативності останнього аналізували різновиди КТ : МРТ, СКТ та КпКТ (табл.5.2.1).

	I група	II група	III група	IV група	VI група
МРТ	2	3	6	2	36
СКТ	11	11	21	16	0
КпКТ	8	9	10	10	0

Таблиця 5.2.1. Структура проведеного КТ-сканування

За наявності при ГСО кондуктивної приглухуватості і зважаючи на його патогенетичні особливості (скупчення ексудату в середньому вусі), функціональні порушення оцінювали за типом тимпаногам, що є прямою нормою регламентуючих документів [1,257].

В I групі у 27,7% на рентгенограмі за Шюлером мала місце невиразна завуальованість клітин СВ, в 2,7% визначалось потоншення кісткових балочок в кутовій зоні. В II групі зниження прозорості мало місце в 62% хворих з тенденцією до потоншення кісткових балочок періантральній зоні у 66,6 % із них. В той же час у пацієнтів III групи із ЦД 2 типу у 41,7% осіб на тлі інтенсивної завуальованості сформульована підозра на наявність деструкції в кутовій та періантральній зонах. Транзиторні ПМГ (IV група) супроводжувались виразною асиметрією прозорості СВ в 70,3% хворих.

Результати КТ-дослідження у пацієнтів I групи полягали у заповненні різних відділів барабанної порожнини м'якотканинним вмістом, який поширювався на слухові кісточки без їх руйнації в 13,9% випадків від усіх пацієнтів в групі, або в 50% від хворих, скерованих на СКТ. При цьому результати КпКт не відрізнялись від даних СКТ: м'якотканинний компонент був розташований в барабанній порожнині, не поширюючись на пневматизовані комірочки СВ.

Аналогічними виявились дані дослідження у хворих II групи: встановлено заповнення барабанної порожнини м'якотканинним вмістом, а також приносних пазух (рівень рідини – 34,5%, тотальне заповнення пазухи м'якотканинним вмістом – 17,2%, гіперплазія слизової оболонки – 27,6%, наявність кістки – 20,7%). Кісткової деструкції не виявлено в жодному випадку і комірочки СВ залишались вільними і пневматизованими, як і у пацієнтів I групи.

При наявності ЦД 2 типу при ГСО і підозрою на мастоїдит за результатами СКТ-графії діагностовано заповнення барабанної порожнини і клітин СВ (практично тотальне) м'якотканинним вмістом у 31 хворого (83,8%), в той же час наявність рідини в клітинах СВ згідно отриманого заключення лікаря-рентгенолога, наданого пацієнтам, мала місце на цьому тлі у 26 (70,3%) з них, але без ознак деструкції та руйнації кістки. Характерним було те, що при заповненні СВ м'якотканинним вмістом барабанна порожнина залишалась практично вільною у 32,4% хворих із обстежених.

На цьому тлі функціональний стан середнього вуха за типами тимпанограм характеризувався наступною структурою (рис.5.2.1):

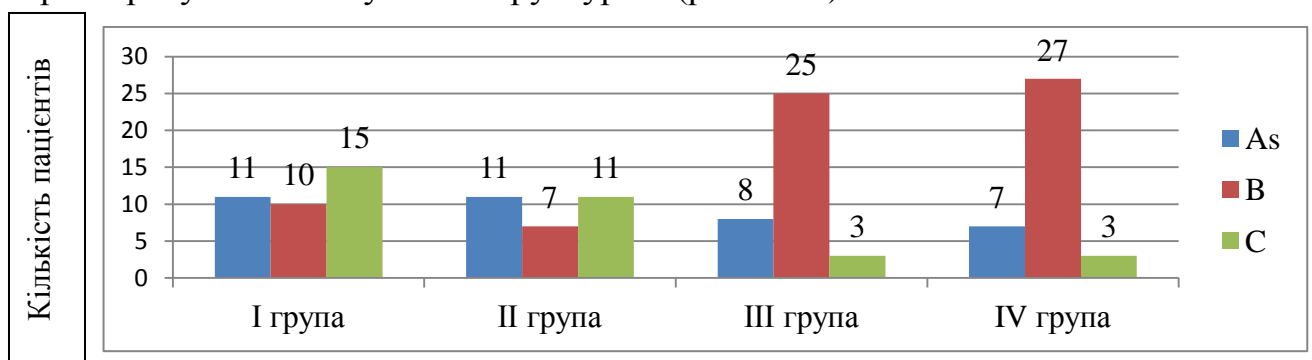


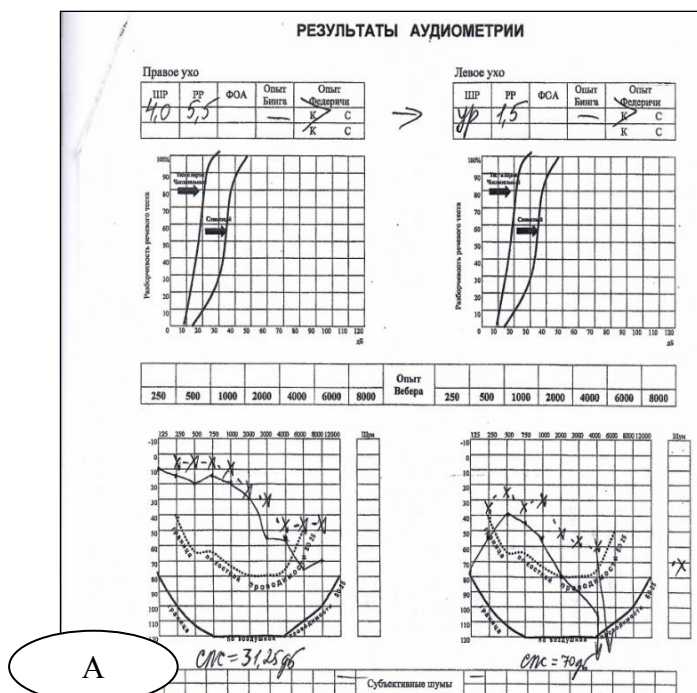
Рисунок 5.2.1. Особливості тимпанограм за типом у групах.

Наочно показано достовірну перевагу тимпанограм типу «В» у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ, що на перший погляд не відповідає даним КТ-дослідження про відсутність тотального заповнення барабанної порожнини.

Типова клінічна ситуація у пацієнтів із ГСО без ПМГ наведена в наступному прикладі.

Клінічний приклад 1. Пацієнт О., 1963 р.н., надійшов на стаціонарне лікування зі скаргами на зниження слуху, періодичне відчуття «важкості» та «повноти» у лівому вусі, шум у лівому вусі. Хворіє 7 діб, захворів гостро після переохолодження, не лікувався. Анамнез життя не обтяжений. Об'єктивно : носове дихання вільне, слизова оболонка порожнини носа рожевого кольору, носові ходи вільні. При отоскопії – AS : зовнішній слуховий прохід широкий, вільний, барабанна перетинка мутна, потовщена, контури візуалізуються, світловий конус відсутній; AD – зовнішній слуховий прохід широкий, вільний, барабанна перетинка сіра, пізнавальні контури чіткі. На рентгенограмі СВ за Шюлером зауважено зліва. За даними аудіометричного дослідження – комбіноване ураження слухового аналізатора зліва, підвищення порогів звукосприйняття на високі частоти справа (сенсоневральна приглухуватість), тимпанограма типа «С» зліва, тимпанограма типу «А» зправа (рис.5.2.2 А).

За результатами СКТ – сканування пірамід скроневої кістки встановлені КТ-ознаки лівобічного середнього отиту (рис.5.2.2 Б).



На КТ-сканах пірамід скроневої кістки визначається часткова облітерація лівої барабанної порожнини (переважно на рівні епіта мезатимпанума) запальним вмістом.

Пневматизація антрума та комірок соскоподібного відростка не порушена.

Справа пневматизація повітряновмісних структур піраміди скроневої кістки не порушена.

Слухові кісточки не змінені.

Внутрішні слухові проходи симетричні та не розширені.

Кістково-деструктивні зміни переконливо не визначаються.

Рисунок 5.2.2. Дані аудіометричного і СКТ-дослідження пацієнта О.

Клінічний аналіз крові : ер.: 4.5×10^{12} , Нв.: 136 г\л , КП 0,9 , лейк. 7.5×10^9 , пал.:6%, сегм.:58 %, еоз.:3%, баз. 0 %, лімф.: 23 % , мон.: 10%, ШОЕ: 2 мм.год.

Глюкоза крові : 4,2 ммоль/л

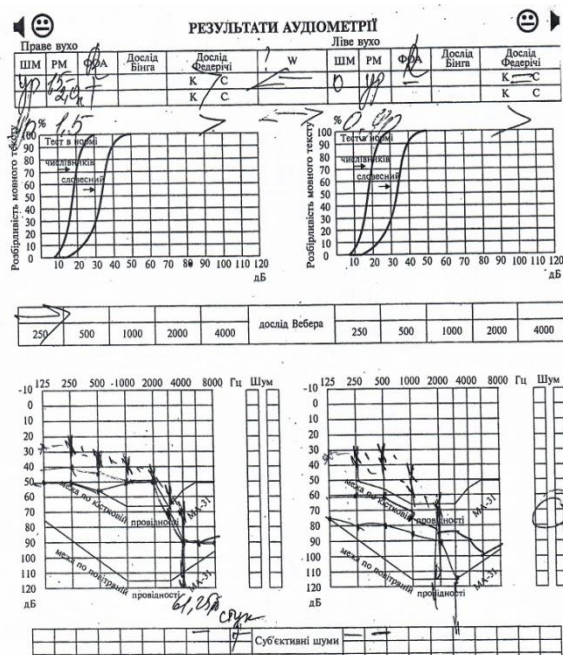
Паратгормон : 15,0 пкг/мл, **ФНП-а** – 6,8 пкг/мл, **HbA1c** – 5,5 %, **ЛПНЩ** – 2,4 ммоль/л.

З урахуванням даних СКТ методом лікування було обрано комплексну консервативну терапію з проведенням ізольованої катетеризації слухової труби з введенням стероїдів (дексаметазон). Після проведеного лікування кістково-повітряний розрив був перекритий на тлі зниження порогів кістково-проведених звуків.

Типова клінічна ситуація у пацієнтів із ГСО на тлі цукрового діабету 2 типу наведена в наступному прикладі :

Клінічний приклад 2. Хвора Р., 1951 р.н., госпіталізована зі скаргами на головний біль, біль у вухах та зниження слуху на обидва вуха. Зниження слуху відчула 2 тижні тому, головний біль, біль у вухах з'явилися 2 дні тому, напередодні було одноразове підвищення температури тіла $>38^{\circ}\text{C}$ без ознак застуди. На тлі погіршення загального самопочуття МШД була доставлена до ХМКЛ № 30. Хворіє на цукровий діабет 2 типу більше 5 років. На момент звернення до лікарні знаходилась в стані декомпенсації цукрового діабету (прекома) і тому була скерована до ендокринологічного стаціонару. Після компенсації вуглеводного обміну знов звернулася до ХМКЛ №30 та була госпіталізована з діагнозом гострий двобічний гнійний середній отит.

На час госпіталізації отоскопічно: в зовнішніх слухових проходах невелика кількість слизово-гнійних виділень, барабанні перетинки значно потовщені, гіперемовані, нерухомі, контури відсутні. Перфорації, навіть при отомікроскопії, не візуалізуються (секрет просочується вірогідно внаслідок збільшення тиску в барабанній порожнині), заушні ділянки незмінені та безболісні при перкусії та пальпації. Тієї ж доби проведена тимпанопункція з обох боків (отримана невелика кількість слизово-гнійних виділень) і шунтування з обох боків. Проведено аудіометричне (А) та комп'ютерне обстеження (Б) (рис.5.2.3.).



А

Рисунок 5.2.3. Дані аудіометричного (А) та СКТ-дослідження (Б) пацієнтки Р. (ІІІ група).

Б

На КТ-сканах визначається :

Справа повна облітерація повітряновмісних структур піраміди скроневої кістки вмістом м'якотканої щільності.

Зліва визначається субтотальна облітерація повітряновмісних структур піраміди скроневої кістки вмістом м'якотканої щільності.

Слухові кісточки візуалізуються, контури чіткі.

Внутрішні слухові проходи не розширені, симетричні.

Проведене шунтування та тлі комплексної протизапальної терапії не призвело до позитивної динаміки перебігу ГСО. Оскільки протягом 72 годин позитивної динаміки не було зареєстровано і з урахуванням СКТ даних тактика лікування була змінена на хірургічну : проведена антростаїдотомія з обох боків. Інтраопераційно виявлено заповнення антрума та комірок соскоподібного відростка кровоточивими м'якими грануляціями із каріесом кістки, виразність якого була основою розширення обсягу втручання з правого боку до антростаїдектомії. Ведення рани проводилось відкритим способом. Плин післяопераційного періоду характеризувався повторним утворенням грануляцій в п/о порожнині. Динаміка місцевого загоєння контролювалась «відкритим» веденням заушної рани, з видаленням грануляцій. Оскільки протягом всього періоду лікування відзначались епізоди декомпенсації вуглеводного обміну, ендокринологом була переведена на інсулінотерапію. На тлі інсулінотерапії і місцевого просочення інсуліном рани під час тампонади по Мікулічу післяопераційна порожнина очистилась, нормалізувалась отоскопічна картина і заушна рана була зашита на 8 добу. Слід зазначити, що нормалізація загоєння відбувалась на тлі зниження вмісту паратгормону до 37,8 пг/мл, ФНП-а до 9,4 пкг/мл і зниження рівня гіперглікемії до вмісту глюкози 7,9-13,5 ммоль/л.

Клінічний аналіз крові : ер.: 3.7×10^{12} , Нв.: 101 г\л , КП 0,87 , лейкоц. $4,0 \times 10^9$, пал.: 3%, сегм.: 57 % , еоз.: 3 % , баз. 0 % , лімф.: 26 % , мон.: 11 % , ШОЕ: 38 мм.год.

Глюкоза крові : коливання протягом доби в межах 8,1 – 29,6 ммоль/л

Паратгормон : 49,4 пкг/мл, **ФНП-а** – 15,5 пкг/мл, **HbA1c** – 12,6 % , **ЛПНЩ** – 4,3 ммоль/л.

Після проведеного лікування загальний стан пацієнтки поліпшився, за відсутності проявів запалення з боку locus morbi і загоєння заушної рани (шви зі

шкіри були зняті за звичайними строками - на 7 добу) хвора виписана під нагляд ендокринолога та отоларинголога за місцем проживання. Хоча у пацієнтки за об'єктивними даними (аудиограма) зберігалось значне погіршення слухової функції, суб'єктивно хвора відмічала позитивну динаміку і об'єктивно слуховий контакт із нею значно поліпшився, що може бути підтвердженням позитивного впливу зменшення інтоксикаційного і метаболічного синдрому на тлі ефективної корекції гіперглікемії і регресу запалення.

Наведений приклад ілюструє, що за умов стабільної високої гіперглікемії із схильністю до декомпенсації проведення класичної корекції цукрознижуючими препаратами при наявності запального вогнища (зокрема у вусі) неефективно, і всупереч існуючій в літературних джерелах думці про визначальну роль такої корекції для зменшення запалення не призводить до ліквідації цього вогнища. Інтраопераційні дані також підтверджують «специфічний» латентний грануляційний характер запалення в СВ на тлі ЦД 2 типу.

Слід звернути увагу, що у пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу існує вірогідність розвитку нетипових і невідповідних клінічній картині ускладнень. Прикладом неочікуваних результатів діагностики стану скроневої кістки свідчить наступний приклад :

Клінічний приклад 3. Хвора А., 1955 р.н., надійшла в стаціонар зі скаргами на зниження слуху на ліве вухо, помірний біль в лівому вусі. Захворіла 3 дні тому, коли виникло зниження слуху на ліве вухо. Не лікувалась. У зв'язку з погіршенням загального стану, появою болю у вусі і періодичного відчуття важкості в заушній ділянці, а також одноразовим підвищенням температури тіла вище 38⁰С звернулась до ХМКЛ №30. Страждає на цукровий діабет 2 типу протягом 10 років на тлі численної соматичної патології (ГХ, ІХС, ретинопатія, нейропатія), не схильна дотримуватись рекомендацій ендокринолога. Об'єктивно : носове дихання вільне, слизова носової порожнини рожева, виділень немає. АД – без особливостей, AS – заушна ділянка не змінена, при перкусії та пальпації безболісна, шкіра зовнішнього слухового проходу незначно інфільтрована, виділень немає, барабанна перетинка інфільтрована, застійно гіперемована, нерухома, ціла, контури не визначаються. На рентгенограмі СВ завуальованість клітин з тенденцією до потоншення кісткових балочок зліва (згідно заключення рентгенолога).

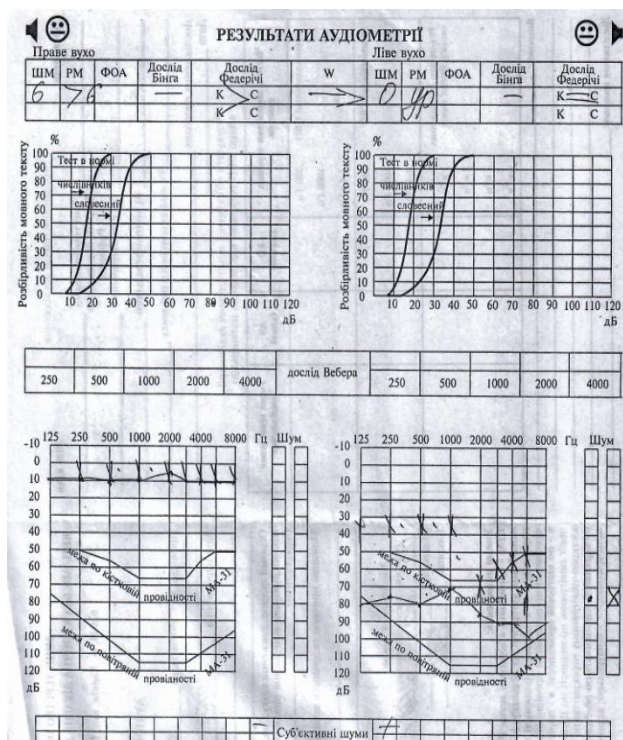


Рисунок 5.2.4. Дані аудіограми пацієнтки А. (ІІІ група)

На КТ-сканах визначається :

Часткова облітерація лівої барабанної порожнини, переважно на рівні мезотимпануму запальним вмістом м'якотканої щільності з поширенням на слухові кісточки. Слухові кісточки збережені без ознак дислокації. Також тотально облітеровані антрум та комірочки лівого соскоподібного відростка. В ділянці верхівки піраміди лівої скроневої кістки, поширюючись на стінки яремного отвору, візуалізується ділянка розрідження кісткової тканини розмірами 17x10 мм.

Справа пневматизація комірок соскоподібного відростка не порушена

Рисунок 5.2.5. Заключення КТ скроневих кісток пацієнтки А. (ІІІ група)

За даними аудіометричного дослідження – лівобічне комбіноване ураження слухового аналізатора кістково-повітряним розривом на 40 дБ на частоті 500Гц та збереженням слухової функції зправа; тимпанограма типу «В» зліва і типу «А» зправа (рис.5.2.5).

В першу добу перебування в стаціонарі була проведена тимпанопункція, отримано слизово-серозний вміст з наступним шунтуванням. Оскільки позитивної динаміки перебігу не було, скерована на СКТ пірамід скроневих кісток, за результатами якого неочікувано виявлено остеомієлітичний осередок в ділянці верхівки піраміди.

Клінічний аналіз крові : ер.: 5.2×10^{12} , Нв.: 163 г/л , КП 0,97 , лейк. 9.4×10^9 , пал.:6%, сегм.:70 % , еоз.:1%, баз. 0 % , лімф.: 13 % , мон.: 10%, ШОЕ: 55 мм.год.

Глюкоза крові : коливання протягом доби в межах 12,6 - 26 ммоль/л

Паратгормон : 54,3 пкг/мл, **ФНП-α** – 12,5 пкг/мл, **HbA1c** – 10,2 % , **ЛПНЩ** – 3,6 ммоль/л.

Наведений приклад ілюструє факт можливого існування невідповідності встановленого анамнезу і клінічних проявів реальним змінам в піраміді скроневої кістки під впливом активізації кісткової резорбції на тлі ЦД 2 типу, тому у даній категорії пацієнтів слід дотримуватись засад підвищеної пильності.

Результати СКТ-графії пацієнтів IV групи підтвердили залучення до запального процесу клітин СВ в 26 випадках із наявністю рідини (за описом протоколу дослідження) у 14 з них (53,8%) і деструкцією в періантральній зоні у 4 хворих (15,4%). Слід також зазначити, що при заповненні клітин СВ патологічним вмістом у 6 пацієнтів (23,7%) барабанна порожнина заповнювалась лише на окремих ділянках (приклади наведені на рис.5.2.6., 5.2.7., 5.2.8.). Нетиповість клінічного перебігу і місцевих симптомів у пацієнтів із порушення вуглеводного обміну на момент звернення сприяють хибній діагностиці.



Рисунок 5.2.6. СКТ-дослідження пірамід скроневих кісток пацієнтки Ч. (IV група).

На СКТ біляносових пазух та пірамід скроневих кісток (рис. 5.2.6.) визначається заповнення лівої барабанної порожнини переважно на рівні мезо- та епітимпанума пристінковим м'якотканинним компонентом до 3 мм, який поширюється на слухові кісточки. Субтотально заповнені клітини лівого СВ вмістом м'якотканинної щільності. S-подібне викривлення носової перегородки. Хоча візуально не виключено формування деструкції в періантральній зоні з наявністю порожнини, кістково-деструктивні зміни за описом протоколу дослідження не підтверджені.



Рисунок 5.2.7. СКТ-дослідження пірамід скроневиx кісток пацієнта Х. (IV група)

На КТ-сканах пірамід скроневиx кісток (рис. 5.2.7.) визначається відсутність ознак заповнення барабанної порожнини при гіпопневматозі антруму і комірок СВ. Пневматизація клітин піраміди лівої скроневої кістки не порушена.

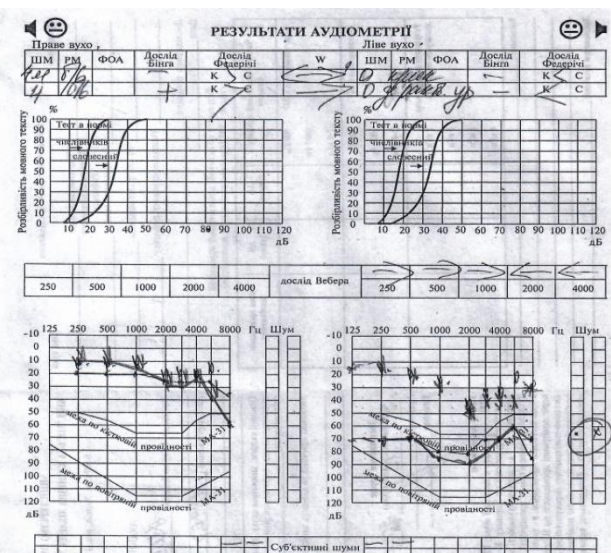
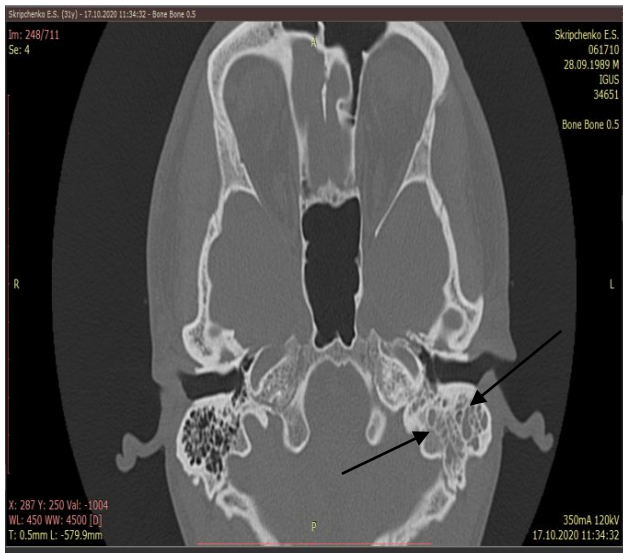


Рисунок 5.2.8 Дані СКТ скроневиx кісток і аудіометричного дослідження пацієнта С. (IV група).

На СКТ скроневиx кісток пацієнта С. (рис.5.2.8.) визначається гіпопневматоз клітин СВ зліва з тенденцією до деструкції і формування порожнин. Дані аудіометричного дослідження свідчать про комбіноване ураження у нього слухового аналізатора зліва з наявністю великого кістково-повітряного розриву до 50 дБ і сенсоневральну приглухуватість зправа.

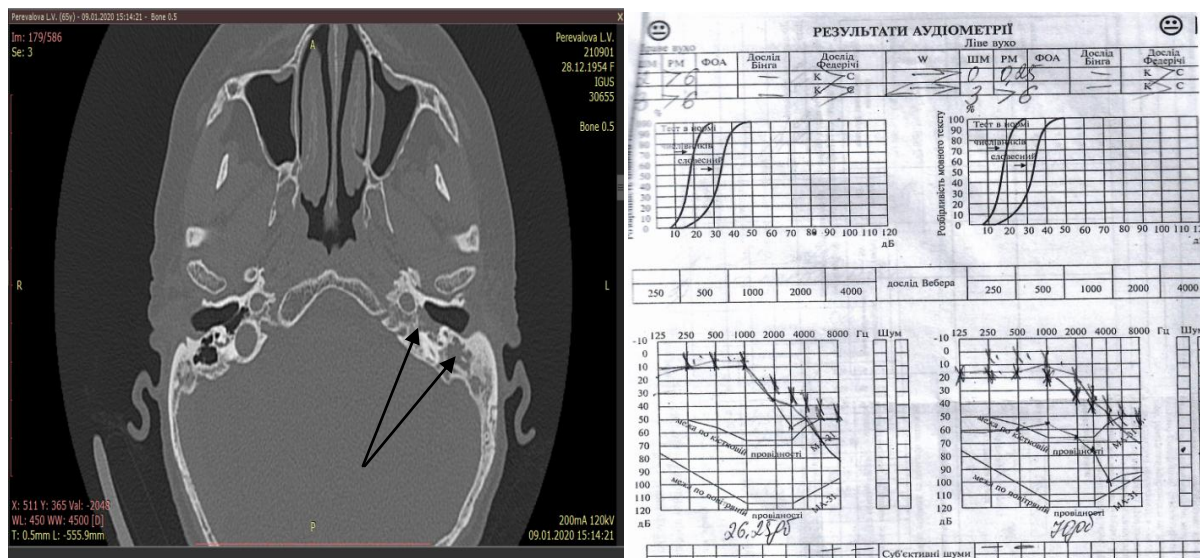


Рисунок 5.2.9. Дані СКТ скроневих кісток і аудіометричного дослідження пацієнтки П. (IV група).

За даними СКТ-дослідження скроневих кісток пацієнтки П. (рис.5.2.9.) визначається часткове заповнення барабанної порожнини і гіпопневматоз структур СВ з формуванням деструкції в періантральній зоні. На аудіограмі має місце комбіноване ураження слухового аналізатора зліва з кістково-повітряним розривом до 40 дБ і сенсоневральна приглухуватість з правого боку.

Складність діагностики та лікування цієї групи пацієнтів полягала у відсутності у них відомостей про можливість порушень метаболізму глюкози (анамнестично, клінічно або за лабораторними показниками). Означені порушення брались до уваги після отримання даних клінічного обстеження (наявність гіперглікемії тощо) або поглибленого вивчення анамнезу життя (опитування про наявність цукрового діабету у рідних чи короточасних проявів у самого хворого).

Пацієнтам VI групи з отогенними внутрішньочерепними ускладненнями в якості візуалізації і контролю проводилось МРТ головного мозку (37 хворих – 100%), що було методом вибору з огляду на необхідність проведення діагностики, диференціальної діагностики і контролю стану внутрішньочерепних структур. Дані МРТ-сканування полягали в підвищенні МР-сигналу в зоні СВ у 34 хворих із заповненням комірок СВ м'якотканинним вмістом (32 пацієнта-94% від обстежених і 86,4% від усіх хворих в групі) і білково-зваженою рідиною в 21 випадку із них, що склало 65,6%. Припущення факту гіпердіагностики ЯМРТ

скануванням стану комірок СВ у пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози спростовується типовими інтраопераційними у 75,1% хворих даної категорії знахідками. Так, у прооперованих визначались : виразний карієс кістки (70,4%), який поширювався переважно до середньої черепної ямки або, в меншому відсотку, до сигмовидного синусу з оголенням процесом вказаних структур (твердої мозкової оболонки (33,3%) та синусу (11,1%)), що детально описано в розділі 3.1. Макроскопічно визначений каріозний процес у всіх хворих відбувався на тлі заповнення комірок СВ м'якою кровоточивою грануляційною тканиною (97,3%), що в жодному випадку не відповідало анамнестичним строкам хвороби. Про те, що наведені дані не були випадковою знахідкою свідчить і факт посилення ознак мастоїдиту (залучення більшої кількості комірок, поява білково-зв'язаної рідини в них) при проведенні повторного ЯМРТ-сканування через 2-4 дні в тих випадках, коли хірургічне лікування було відтерміноване через вкрай важкий стан пацієнта у 4 хворих.

Вибір тактики місцевого лікування ґрунтувався на аналізі комплексу клінічних і інструментальних даних про вірогідність залучення до запалення і стан структур СВ.

Більшість маніпуляцій була виконана у хворих III (26 пацієнт), IV (28 хворих) та VI (29 хворих) груп. Враховуючи дані КТ про збереження пневматизації комірок СВ в I та II групах в поєднанні із показниками імпедансометрії, тимпанопункцію виконали лише у 4 і у 2 пацієнтів означених груп відповідно. Під час тимпанопункції у цих пацієнтів отримали помірну кількість (до 1,0 мл) серозного вмісту. В якості лікувальної тактики у них було обрано проведення ізольованої катетеризації із введенням гормонів (дексаметазону).

У пацієнтів на тлі цукрового діабету 2 типу (III група) намагались проводити тимпанопункцію якомога раніше, що і було виконано у 26 пацієнтів в першу добу надходження на лікування. Слід зазначити, що у 15 з них (57,7%) патологічного вмісту при проведенні тимпанопункції отримано не було, не

визначалось також і порушення прохідності слухової труби при введенні дексаметазону. Оскільки у перших пацієнтів (4 хворих) отвір від парацентезу заклався на 2 добу, а позитивний ефект від лікування був відсутнім, їм було проведено тимпанопункцію і парацентез повторно (патологічного вмісту також не отримано) з наступним шунтуванням. Практично у всіх пацієнтів, у яких при тимпанопункції вмісту не було, на 4-5 добу після шунтування з'являлись досить рясні переважно серозні або слизово-серозні виділення з вуха, на тлі яких загальний стан і слухова функція значно поліпшувались. У 3 хворих шунтування виявилось клінічно неефективним: були відсутні місцева позитивна динаміка і функціональний ефект за даними аудіометричного дослідження, а у однієї пацієнтки зберігались прояви парезу лицевого нерва. Цим хворим виконувалась антростоїдотомія, але з урахуванням інтраопераційно визначеного поширення карієсу кістки, грануляцій і рясного слизово-гнійного вмісту, обсяг втручання був збільшений до антростоїдектомії. Інтраопераційно у всіх випадках визначалось заповнення клітин СВ та антруму кровоточивими грануляціями з ознаками карієсу кістки.

Таким чином, наведені дані свідчать про те, що за умов порушення метаболізму глюкози найчастіше проявляється формується мастоїдит в ексудативній стадії, але встановлена інтраопераційно наявність грануляцій в СВ характерна для проліферативно-альтеративної стадії і підтверджує спрямованість запалення на формування коалесцентного мастоїдиту. Отже не слід очікувати для постановки діагнозу повної картини коалесцентного мастоїдиту з деструкцією кістки та секвестрами. Але варто наголосити, що діагностичного значення у цих хворих набуває залучення до запалення комірок СВ і заповнення їх патологічним вмістом та зниження пневматизації і що не слід відносити у таких хворих бути до «випадкових знахідок», гіпердіагностики чи похибки методу. Наявність гіпопневматозу за даними СКТ підтверджує наявність і виразність запалення. За умов порушення метаболізму глюкози запалення в комірках соскоподібного відростка є певною мірою первинно-хронічним і «специфічним» для цукрового діабету, оскільки грануляції зазвичай не ростуть на здоровій кістці і для

грануляційного росту кістка має бути з ознаками остейту, що підтверджено нашими дослідженнями особливостей метаболізму кісткової тканини .

РЕЗЮМЕ ДО РОЗДІЛУ V.

Результатами проведення попередніх етапів дослідження і їх аналізом була виявлена особливість перебігу ГСО за умов наявності у пацієнта діагностованих (ЦД 2 типу) або періодичних (транзиторних) порушень вуглеводного обміну. Означена особливість полягала у невідповідності на момент звернення клініко-анамнестичних критеріїв ГСО рекомендованим для постановки діагнозу критеріям наявності гострого запалення середнього вуха . Характерним виявилось також «раннє» з огляду на тривалість анамнезу залучення до запального процесу клітин СВ (на що вказували типові інтраопераційні знахідки: наявність карієсу кістки і рясних грануляцій як морфологічні ознаки проліферативної стадії запалення). Дослідженням особливостей метаболізму кісткової тканини, цитокінового профілю і кореляційних взаємозв'язків лабораторних показників були виявлені патогенетичні особливості перебігу ГСО на тлі ПМГ, а проведений кластерний аналіз підтвердив патогенетичний вплив саме ПМГ на формування відмінного перебігу ГСО. Саме тому визначення імовірності розвитку ускладненого перебігу ГСО на тлі ПМГ з оцінкою відповідності прогнозованого фактичному перебігу і створення на цій основі методики прогнозування дозволить підвищити ефективність ранньої діагностики ускладненого перебігу ГСО у хворих із ПМГ. Методика прогнозування розроблялась на основі теорії чинників ризику. Чинники ризику є підсилювачами, які підвищують імовірність, інтенсивність та силу впливу джерел ризику на об'єкт ризику. Теорія факторів ризику була обрана тому, що у даній категорії хворих практично неможливо визначити важність кожної причини захворювання внаслідок його поліетіологічності і повноцінний аналіз прогнозування ускладненого перебігу ГСО на тлі ПМГ потребував багатфакторного підходу, за якого оптимальним для практичної діяльності є методика бальної оцінки

імовірності повного переліку факторів. Оскільки кластерний аналіз показав необхідність доповнити перелік лабораторних факторів ризику клінічними показниками для більш чіткого розмежування випадків відмінного перебігу ГСО, був сформований повний перелік предикторів на основі отриманих на попередніх етапах дослідження клінічних даних про достовірність відмінності критерію у пацієнтів із ПМГ (вік, стать, анамнез, комбіноване ураження слуху, одноразове підвищення температури тіла, тощо). Інформативність кожного предиктора була встановлена методом регресійного аналізу на основі створення таблиць співвідношення (факторної таблиці). Визначалась низка характеристик : відносного ризику, чутливості, специфічності, відношення правдоподібності і відношення шансів, що дало можливість відібрати більш інформативні предиктори, а відношення шансів дозволило скласти ранжовану оцінку інформативності симптомів. Далі послідовно визначали питому вагу одного оцінювального балу в загальній сумі і пропорційно розраховували кількість балів для кожного з предикторів. Діагностично-прогностична шкала (ДПШ) вірогідності ускладненого перебігу ГСО на тлі ПМГ , створена за вказаною методикою, передбачає низький ризик розвитку латентного мастоїдиту у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ при кількості балів шкали від 0 до 47 , середній – в межах від 48 до 94 балів і високий ризик формування латентного мастоїдиту - при кількості балів від 94 до 142.

Ефективність застосування розробленої ДПШ підтверджена математико-статистичною моделлю прогнозування розвитку латентного мастоїдиту у хворих із ГСО на тлі ПМГ. Ефективність шкали оцінювалась за якістю логіт-моделі при проведеному ROC-аналізі. За визначеними параметрами бінарна класифікація продемонструвала відмінну якість при застосуванні у хворих із внутрішньочерепними ускладненням ГСО на тлі ПМГ і серед об'єднаного контингенту усіх груп ($AUC=0,912$), і дуже добру якість у хворих із ГСО на тлі ЦД 2 типу (III група) і пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ (IV група): $AUC=0,88$ і $0,822$ відповідно. Методом ROC-аналізу визначені також критичні значення

досліджуваних лабораторних показників, при збільшенні яких значно зростає ризик формування ускладненого перебігу ГСО.

Проведеним аналізом інформативності методів об'єктивізації і візуалізації наявності латентного мастоїдиту встановлено, що зміни на рентгенограмі СВ по Шюлеру виглядають як нетипове зниження прозорості – «завуальованість» СВ без ознак або підозри на деструкцію у більшості хворих із ГСО (...%). Слід мати на увазі, що у хворих із ГСО без ПМГ (I та II групи) такі зміни виявились неінформативними, оскільки в жодному випадку не були підтверджені КТ-скануванням. У пацієнтів же із ПМГ виразна асиметрія прозорості клітин СВ як правило підтверджувалась гіпопневматозом клітин СВ, заповненням їх м'якотканинним вмістом без ознак деструкції кістки (III група). Така ж кореляція даних рентгенологічного і КТ-дослідження простежувалась і у хворих із ГСО на тлі ПМГ (IV група), але у цих хворих в 4 випадках на КТ було виявлено деструкцію кістки, що вкотре вказує на значимість і непередбачуваність сили впливу недіагностованих і не коригованих процесів ПМГ. Відмінним при КТ-скануванні виявилось і залучення до запалення різних відділів середнього вуха: так у пацієнтів без ПМГ (I та II групи) м'якотканинний вміст займав в переважній більшості випадків барабанну порожнину, часто окремі її відділи, а клітини СВ лишались пневматизованими. При ГСО на тлі ПМГ, як транзиторних, так і при ЦД 2 типу, гіпопневматоз і м'якотканинний компонент був розташований саме в структурах СВ, лишаючи барабанну порожнину практично вільною.

При дослідженні слухової функції і фізіологічного стану середнього вуха типово відмінним у хворих із ГСО на тлі ПМГ виявилось комбіноване ураження слухового аналізатору і наявність тимпанограми типу «В» навіть в тих випадках, коли барабанна порожнина лишалась за даними КТ вільною.

З урахуванням комплексу даних 67 хворим (91,8%) із ГСО на тлі ПМГ була проведена тимпанопункція, під час якої у 24 хворих (35,8%) патологічного вмісту отримано не було. Однак, орієнтуючись на вірогідність формування латентного мастоїдиту, всім пацієнтам проведено шунтування барабанної порожнини.

Характерно, що у 11(45,8%) із 24 пацієнтів виділення серозно-кров'янистого характеру із шунта з'явилися лише на 3-5 добу. На тлі налагодженого дренажу значно поліпшувався суб'єктивний стан хворих та покращувалась слухова функція. У 3 пацієнтів (12,5% від хворих, у яких не отримано вмісту при тимпанопункції і 1,8% від усіх хворих, яким була проведена тимпанопункція) позитивної динаміки від проведеного шунтування не було: зберігались скарги на «важкість» і відчуття «пульсації» у вусі, не було поліпшення слухової функції, не було також виділень із шунта. Після визначення лабораторних показників вище критичних значень було прийняте рішення про доцільність оперативного лікування. Під час антромастоїдотомії інтраопераційно визначений карієс в періантральній і кутовій зонах на тлі заповнення комірок СВ рясними грануляціями.

На основі доведеного в дослідженні впливу процесів глікозування на активізацію процесів резорбції кістки визнали за доцільне утримання шунта впродовж не менше 3 місяців, взявши за основу строки глікозування гемоглобіну. Контроль відсутності негативного впливу гіперглікемії за час спостереження (або нагляду) має проводитись визначенням динаміки патогенетично значимих лабораторних показників і слухової функції за даними аудіограми.

РОЗДІЛ VI. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.

На сьогоднішній день ефективність лікування середнього отиту як складова загальної проблеми запальних захворювань ВДШ залишається однією з найактуальніших в клінічній медицині. Це зумовлене збереженням і, подекуди, зростанням як відносних, так і абсолютних показників захворюваності на ГСО, негативним впливом на функціональні резерви вуха з розвитком приглухуватості і можливістю формування небезпечних для життя ускладнень, що врешті знижує якість життя, може призводити до інвалідності в будь-якому віці і стає внаслідок значним соціально-економічним тягарем.

На основі аналізу літературних джерел нами було встановлено, що певним недоліком по проблемі діагностики і лікування ГСО слід вважати переважну кількість вказаної нозології у дітей з огляду на сформовану думку про ГСО як переважну патологію дитячого віку. Обмежена кількість відомостей про клініко-патогенетичні особливості ГСО саме у дорослих призводить до екстраполяції даних досліджень у дітей на дорослий контингент, що в низці випадків може призводити до хибних висновків і лікувально-діагностичної тактики. Хоча ГСО у дорослих вважається більш рідким запальним станом, порівняно до дітей, із рівнем захворюваності біля 1%, ряд авторів [5,7] схильні вважати, що ГСО у осіб старших за 18 років становить більш серйозну проблему. Незаперечним доведеним фактом є також і те, що перебіг ГСО у дорослих частіше за все відбувається на тлі певної супутньої патології, яка розвивається і погіршується у хворих з віком.

На сучасному етапі проблема коморбідності є однією з найбільш актуальних в клінічній медицині [113,115,116]. Наявність у пацієнтів цукрового діабету є одним із найбільш розповсюджених у світі коморбідних станів і визначення впливу коморбідності цукрового діабету на перебіг цілої низки захворювань є актуальним з огляду на прогресуюче зростання кількості хворих і високий ризик розвитку його ускладнень [137,140].

Тому на теперішній час досліджувалось і аналізувалось значення впливу ЦД на формування особливостей перебігу цілої низки захворювань. За отриманими

даними підтверджено існування патогенетичного впливу різних ланок ПМГ на особливості перебігу і схильність до формування ускладнень. Попри наявність спільних патогенетичних для ЦД особливостей патоморфології і патофізіології, його вплив при певному захворюванні є різноплановим, залежним від патогенезу хвороби та типу діабету. Цей факт зумовлює недоцільність і неможливість екстраполяції даних, встановлених у пацієнтів з певним типом діабету і захворюванням на інші, відмінні за типом ЦД і нозологією, ситуації. Саме тому зберігається актуальність визначення патогенетичного впливу певного типу діабету при певному захворюванні.

Дані літератури свідчать про наявність сучасної тенденції зміни типового перебігу ГСО у дорослих на користь збільшення «латентних» і «атипових» форм. Наводяться також відомості про значимість в формуванні ускладненого та атипового перебігу ГСО коморбідності із цукровим діабетом приблизно в 50% випадків від описаних. Слід зазначити, що серед описаних випадків мав місце діабет саме 2 типу і у третини пацієнтів цукровий діабет був діагностований на тлі особливого перебігу ГСО, тобто маніфестував епізодом ГСО. Але у всіх випадках повідомлення носили описовий характер на рівні постановки проблеми без дослідження особливостей патогенетичного впливу.

Крім того, численними експериментальними і клінічними дослідженнями етіології і патогенезу ГСО доведений його мультифакторний характер. Залучення для захисту середнього вуха від отопатогенів великої кількості імунних ланок і біологічно активних речовин перетворює сам процес захисту і очищення середнього вуха на складний багатофакторний механізм, для ефективного функціонування якого мають бути виконані певні умови : вчасна стимуляція секреції і зміни сили впливу окремих факторів, відповідність наявності і синергізму речовин фазам запалення, тощо. Тому перебіг ГСО може відбуватись за численними, відмінними від типових, варіантами, що зумовлює актуальність досліджень впливу певних етіологічних і патогенетичних факторів на особливості перебігу ГСО. При значенні ЦД як коморбідної патології, дослідженням особливостей його патогенетичного впливу при ГСО присвячена невелика

кількість літературних джерел. І при визнанні значення ЦД для атипного та латентного перебігу ГСО публікації мають лише описовий характер.

Незаперечно, що ефективність лікування будь-якого захворювання визначає вчасність і ефективність діагностики. Тому відсутність «золотого стандарту» ускладнює як діагностику, так і наступну лікувальну тактику. Діагностика ГСО характеризується певним суб'єктивізмом, оскільки залежить від досвіду лікаря і технічного забезпечення. Об'єктивізація діагностики залишається актуальною проблемою, про що свідчить інтерес до розробки різних діагностичних шкал ГСО, які скеровані лише на дитячий контингент. Все вищезазначене зумовило актуальність дослідження.

Метою дослідження було підвищення ефективності ранньої діагностики вірогідності формування ускладненого перебігу ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози.

У дане дисертаційне дослідження було включено 222 пацієнта, із них 177 хворих із ГСО, а саме 65 осіб без порушення метаболізму глюкози і 112 пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну та 45 пацієнтів із ЦД 2 типу без запальної і ЛОР-патології, які знаходились на лікуванні в профільних стаціонарах : КНП «МКЛ №30» ХМР, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського» НАМН України, КНП «ЛШНМД ім. проф. О.І.Мещанінова» ХМР. Включення у дослідження хворих із ЦД 2 типу без запальної ЛОР-патології було доцільним з огляду на невизначеність впливу для розвитку і перебігу ГСО системних метаболічних порушень при ЦД 2 типу.

Відповідно до критеріїв включення пацієнти із ГСО були розподілені в наступні групи :

- I група – пацієнти із ГСО (36 осіб) із схильністю до дисфункції слухової труби;
- II група - хворі із ГСО в поєднанні з патологією біляносових пазух (29 осіб);

- III група – пацієнти із ГСО на тлі цукрового діабету 2 типу, який був встановлений до надходження на лікування (37 осіб);
- IV група – пацієнти із ГСО та ознаками порушення метаболізму глюкози (38 осіб). Доцільність виділення цієї категорії хворих і включення її в дослідження була обумовлена значимим відсотком таких хворих в структурі пацієнтів із ГСО і проявами порушень вуглеводного обміну формуванням метаболічного синдрому та існуванням такого стану, як переддіабет.
- V група – пацієнти із цукровим діабетом 2 типу без запальної та ЛОР-патології, які потребували корекції показників за основним захворюванням (45 осіб).
- VI група – пацієнти із внутрішньочерепними ускладненнями ГСО на тлі гіперглікемії (37 осіб).

З урахуванням завдань дослідження, був розроблений дизайн, який передбачав проведення 6 послідовних етапів. При виборі показників і методик враховували дані літератури про інформативність кожного з них в коморбідності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, доступність їх визначення (рутинні методи для акредитованих в Україні лабораторій, матеріал дослідження - кров). За такими критеріями були обрані : рівень HbA_{1c}, паратгормону, остеокальцину, кальцію, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП – α , ліпідний спектр сироватки крові. Означені показники були досліджені в так званих «малих фокусних групах», які були виділені із означених груп також за методом випадкової вибірки і були тотожні основним за гендерним та віковим розподілом. Для обґрунтування і доведення можливості екстраполяції отриманих результатів на групу в цілому був проведений розрахунок мінімальної кількості спостережень в фокусній групі, яка становила від 15 пацієнтів. За цими критеріями до «фокусних груп» увійшли : 17,15,20 та 21 хворий відповідно 1,2,3 та 4 груп.

Основним методологічним підходом при формуванні груп було обрано метод випадкової вибірки з огляду на рівні можливості потрапляння до неї за такого принципу кожного пацієнта генеральної сукупності. Але до VI групи

увійшли всі хворі із внутрішньочерепними ускладненнями ГСО які знаходились на лікуванні у відділенні РІТ КНП «ЛШНМД ім. проф. О.І.Мещанінова» ХМР за період проведення дослідження (2018-2021 роки), що надало змогу зробити висновок про значення гіперглікемії в формуванні ускладненого перебігу ГСО.

Встановлено, що навіть за зменшення загальної кількості пацієнтів у ЛОР-стаціонарі (внаслідок епідемії COVID-19) питома вага хворих із ГСО серед всієї ЛОР-патології залишалась протягом періоду дослідження стабільною і складала в середньому 6,65%. Із загальної кількості хворих із середнім отитом відсоток пацієнтів із ГСО знаходився в межах 17,3% - 30,3%, складаючи в середньому 25%. Визначено також, що у 32,6% хворих перебіг ГСО відбувався на тлі порушень вуглеводного обміну. Із них у 36,9% хворих діагноз ЦД 2 типу був встановлений раніше, а у 63,1% пацієнтів ознаки порушення вуглеводного обміну були виявлені під час епізоду ГСО.

Слід зазначити, що в жодному випадку не було діагностовано ЦД 1 типу. За віком найстаршими виявились пацієнти із ГСО на тлі ЦД 2 типу (ІІІ група) із середнім віком $61,5 \pm 1,2$ роки і пацієнти із ЦД 2 типу без ЛОР-патології (V група) із середнім віком $59,8 \pm 5,3$ роки, порівняно до більш молодого контингенту хворих від 19 до 40 років в I та II групах.

В дослідженні прийняли участь 148 жінок і 74 чоловіки віком від 18 до 81 року із гендерним співвідношенням як 2:1, що відрізнялось від даних літератури про перевагу ГСО у хлопчиків серед дитячого контингенту. Між тим визначений гендерний факт знаходився у відповідності із даними Безега, Хоружий (..) про більшу кількість випадків ГСО у дорослих осіб жіночої статі, що може свідчити на користь етіопатогенетичної відмінності ГСО у дорослих порівняно до дитячого контингенту. Означене співвідношення було більш виразним (3:1) у пацієнтів із отогенними внутрішньочерепними ускладненнями на тлі гіперглікемії (VI група) і найменшим (1,5:1) у хворих із ГСО без ПМГ (I та II групи). Оскільки гендерна і вікова різниця були достовірно ($p < 0,05$) відмінними за наявності та відсутності ПМГ у хворих на ГСО, жіноча стать і вік більше 50 років були в подальшому

включені до переліку предикторів вірогідності ускладненого перебігу ГСО на тлі ПМГ.

Відповідно до II етапу дослідження і керуючись клінічною необхідністю визначення або виключення отогенної етіології внутрішньочерепних ускладнень у пацієнтів із гіперглікемією була досліджена патогенетична значимість останньої в формуванні ускладненого перебігу ГСО. Встановлено, що запалення середнього вуха було притаманним пацієнтам із гіперглікемією. Так за період 2018 – 2021 років відсоток пацієнтів із ускладненим перебігом ЦД 2 типу без залучення ЛОР-органів склав 47,1% від загальної кількості хворих, а питома вага пацієнтів із запальною ЛОР-патологією в коморбідності із ЦД 2 типу був дещо більшим, складаючи 52,9% із великою питомою вагою (81,1%) ГСО в структурі означеної ЛОР-патології. Визначальним було те, що у всіх пацієнтів із ГСО та внутрішньочерепними ускладненнями мала місце гіперглікемія, яка в 40,5% була проявом встановленого раніше ЦД 2 типу, у 32,43% хворих стабільно високі цифри гіперглікемії були виявлені вперше на тлі ГСО і у 13,5% гіперглікемія була менш виразною і мала транзиторний характер. У 32,43% хворих був діагностований двобічний отит. Зазначені факти певною мірою свідчать про доцільність аналізу патогенетичного впливу не тільки ЦД 2 типу, а і транзиторних вперше виявлених порушень метаболізму глюкози і про силу такого впливу.

В структурі внутрішньочерепних ускладнень у всіх хворих був діагностований гнійний менінгіт (100%), ускладнений вентрикулітом (21,6%), енцефалітом (10,8%), набряком головного мозку (43,2%), сепсисом (10,8%) і субдуральною емпіємою (8,1%), які розвивались на тлі латентного мастоїдиту (72,97%). До того ж у всіх хворих окрім ЦД 2 типу і гіперглікемії визначалась численна коморбідна патологія: ІХС, атеросклероз, кардіосклероз, СН II А ст. – 59,5%, гіпертонічна хвороба II ст. 2 ст – 43,2%, ожиріння III –IV ст., жировий гепатоз – 11%, цироз печінки – 16,2%. Узагальнюючи коморбідність встановлено, що у кожного із пацієнтів діагностовано більш ніж 6 захворювань із зростанням їх кількості у пацієнтів із ЦД 2 типу і при стабільно високій гіперглікемії та у померлих порівняно до тих, хто одужав. Показники летальності?

Переважає більшість хворих була доставлена у ВРІТ із порушенням свідомості у вигляді сопору (32%), загальмованості (27%), коми (8,1%) та стану збудження (8,1%), також у деяких пацієнтів мало місце порушення мови (8,1%). Характерним виявився нетривалий анамнез хвороби (до 4 днів), який був встановлений у 64,9% хворих і лише 8,1% пацієнтів хворіли більше 10 діб. Встановлення діагнозу значно утруднювалось невиразними проявами і скаргами з нетиповою об'єктивною картиною. Так на головний біль скаржились 59,5% хворих, в той час як біль у вусі і зниження слуху зі слів рідних турбувало лише в 32,4% випадків. Характерною ознакою болю була мала інтенсивність і періодичний характер, а на біль в заушній ділянці скарги були відсутні у всіх хворих. Зниження слуху також було періодичним, не впливало на якість життя і не спонукало пацієнтів звертатись до отоларинголога чи сімейного лікаря.

Аналізом наявності визначених об'єктивних критеріїв діагностики ГСО встановлена відсутність типових отоскопічних проявів. Натомість у 78,4% хворих барабанна перетинка була мутною з наявністю нечітких пізнавальних контурів, цілою (97,3%), без нависання задньо-верхньої стінки (75,7%), а в 24% випадків навіть виглядала незмінною, лише світловий конус був відсутнім. Відмінність типового перебігу і ознаки вказаних змін барабанної перетинки також були основою для включення їх до переліку предикторів вірогідності розвитку ускладненого перебігу ГСО на тлі ПМГ.

Вищезазначені об'єктивні ознаки не відповідали діагностичному алгоритму ГСО, що ставило під сумнів наявність гострого запалення в середньому вусі, однак за результатами МРТ-сканування в 91,4% випадків виявлені подібні зміни в СВ: підвищення МР-сигналу від проекції клітин СВ у 35,1% хворих, підвищення інтенсивності МР сигналу в Т2 режимі і наявність на цьому тлі білково-зв'язаної рідини у 51,4% пацієнтів. Тотальне заповнення клітин СВ м'якотканним вмістом за даними КТ-сканування пірамід скроневих кісток та білково-зв'язаною рідиною визначалось у пацієнтів із ЦД 2 типу та стабільно високою гіперглікемією, тоді як на тлі транзиторної гіперглікемії в 90% випадків мало

місце поєднання залучення клітин СВ і підвищення МР-сигналу від структур БНП.

За комплексним аналізом клінічного обстеження, інструментального дослідження і даних тимпанопункції (слизово-гнійний вміст – 27,1%, серозний вміст – 13,5%, відсутність секрету або кров'яний вміст – 27,1%) за життєвими показаннями була виконана антромастоїдотомія у 54,1% пацієнтів. Інтраопераційні знахідки збігались у всіх пацієнтів з гіперглікемією і тому був зроблений висновок про відмінний «специфічний» характер запалення в соскоподібному відростку на тлі гіперглікемії як за умов цукрового діабету 2 типу, так і на тлі транзиторних порушень метаболізму глюкози. Так характерно визначався карієс кістки, який поширювався або в напрямку до середньої черепної ямки, або до сигмовидного синусу з оголенням процесом зазначених структур в 27,1% та 8,1% випадків відповідно. Характерним було також заповнення клітин СВ та антруму м'якими кровоточивими грануляціями у 91,7% прооперованих пацієнтів, між якими подекуди з'являвся слизово-гнійний або слизово-кров'янистий секрет. Означені макроскопічні зміни були навіть в тих випадках, коли при проведенні тимпанопункції патологічного вмісту не було отримано, або він був серозно-кров'янистим і антромастоїдотомія планувалась як діагностична. За даними мікробіологічного дослідження ліквору, крові та вмісту середнього вуха під час операції в 86,5% випадків отримали негативний результат. Лише у 4 хворих в крові дослідили наявність *Str. Epidermidis* (3) і *Ps. Aeruginosa* (1) і за методом ПЛР ідентифіковано *Str. Pneumonia* у одного хворого. Оскільки контингент пацієнтів із отогенними внутрішньочерепними ускладненнями був різнорідним за виразністю гіперглікемії наступний аналіз проводили з урахуванням останньої. З цих позицій виділялись : хворі із встановленим ЦД 2 типу, із вперше виявленою стабільно високою гіперглікемією та менш виразними транзиторними проявами ПМГ. У всіх хворих із внутрішньочерепними ускладненнями ГСО визначалась ендогенна інтоксикація високого ступеня, більш виразна на тлі ЦД 2 типу та у хворих із стабільно високою гіперглікемією порівняно до показників пацієнтів із отогенними

ускладненнями на тлі транзиторної гіперглікемії ($9,61 \pm 1,4$ у.о., $7,19 \pm 0,85$ у.о. і $4,3 \pm 0,46$ у вказаних вище групах пацієнтів відповідно, $p < 0,05$). Рівень середньодобової гіперглікемії і коливання гіперглікемії були найбільшими, достовірно відрізняючись ($p < 0,001$), у пацієнтів із ЦД 2 типу ($11,89 \pm 0,54$ ммоль/л і $5,1 \pm 0,4$ ммоль/л) порівняно до аналогічних показників у пацієнтів із стабільно високою та транзиторною гіперглікемією ($9,63 \pm 0,43$ і $3,85 \pm 0,39$ та $6,19 \pm 0,23$ і $2,57 \pm 0,38$ відповідно у означених груп пацієнтів). Вміст HbA_{1c} дорівнював $10,87 \pm 0,65\%$, $10,72 \pm 0,74\%$ і $5,8 \pm 0,23\%$ на тлі ЦД 2 типу, стабільно високої гіперглікемії і транзиторної гіперглікемії відповідно, достовірно відрізняючись за наявності ЦД 2 типу і стабільно високої гіперглікемії ($p < 0,05$). В той же час достовірної відмінності показників у хворих із ЦД 2 типу і на тлі стабільно високої гіперглікемії не встановлено. З огляду на показники добового коливання глікемії у цих категорій хворих, отримані результати знаходяться у відповідності до даних інших дослідників про визначальний вплив виразності добових коливань гіперглікемії на активізацію процесів глікозування.

Вміст паратгормону в сироватці крові за проведеним дослідженням знаходився в цілому в межах припустимих референтних значень для методики, яка використовувалась, в усіх пацієнтів. Однак він був достовірно ($p < 0,001$) підвищеним у пацієнтів із ЦД 2 типу і на тлі стабільно високої гіперглікемії ($54,15 \pm 2,2$ пкг/мл і $54,68 \pm 3,01$ пкг/мл відповідно) порівняно до його вмісту у хворих із транзиторною гіперглікемією ($38,52 \pm 2,3$ пкг/мл).

Таким чином встановлено, що на тлі гіперглікемії відбувається формування відмінного від типового перебігу ГСО із невиразною клінічною симптоматикою, «стертими» клінічними проявами, характерними змінами за даними КТ-сканування і інтраопераційними макроскопічними знахідками. Характерним виявилась також невідповідність тривалості анамнезу формуванню запалення в СВ і його особливостям, оскільки за попередніми патоморфологічним дослідженнями Гордієнко М. (2019) [44] доведено, що грануляції з'являються не раніше третього тижня запалення і притаманні найчастіше первинному (зокрема травматичному) мастоїдиту. За лабораторними показниками вплив і виразність

гіперглікемії знаходяться у відповідності до рівня середньодобової гіперглікемії, її коливань і наслідкових процесів глікозування за рівнем HbA_{1c}, що, в свою чергу, негативно впливає на активізацію кісткової резорбції з огляду на вміст паратгормону в залежності від особливостей гіперглікемії. Негативний результат мікробіологічних досліджень не виключає, що ініціація запалення можлива за рахунок інших (можливо метаболічних) ланок.

Для дослідження і характеристики таких вірогідних метаболічних змін і у відповідності до 3 етапу дизайну було проведено визначення і аналіз змін лабораторних показників. вибір яких був попередньо обґрунтований в дизайні дослідження у 45 пацієнтів із ЦД 2 типу за умов відсутності у них запальної ЛОР-патології. Враховуючи дані літератури про наявність взаємозв'язку і впливу рівня HbA_{1c} і низки показників (4,21) і для усунення неоднорідності контингенту хворих за клініко-анамнестичними критеріями (стаж ЦД, ІМТ, глікемія, тощо) пацієнти були сгруповані за критерієм рівня у них HbA_{1c}. Останній дорівнював до 7% в першій групі, від 7 до 10% в другій групі і більше 10% в третій групі. Сформовані групи виявились однорідними за віковим та гендерним розподілом. Стаж ЦД сягав $9,9 \pm 1,03$ роки (від 1 до 25 років) і недостовірно збільшувався у пацієнтів із рівнем HbA_{1c} більше 10%. ІМТ становив $31,07 \pm 0,84$ кг/м² (22-44кг/м²) без статистичної різниці і залежності від рівня HbA_{1c} в групах. Рівень HbA_{1c} в цілому у 45 хворих складав $8,8 \pm 0,29\%$ (8%-12,5%) з достовірною різницею зростання по групах ($p < 0,001$). Дослідженням не була встановлена наявність кореляційних зв'язків показників ІМТ і рівня HbA_{1c}. Хоча за літературними даними саме абдомінальний тип ожиріння суттєво впливає на перебіг ЦД і розвиток його ускладнень, отримані нами показники частоти останнього (24,4%) порівняно до рівномірного розподілу підшкірно-жирової клітковини (75,6%) спонукав нас до включення саме ІМТ в перелік предикторів вірогідності ускладненого перебігу ГСО на тлі ПМГ. Крім того на основі відсутності означеної кореляції стажу діабету із рівнем HbA_{1c} стаж діабету не враховувався як предиктор при створенні ДПШ. Значимим у 62,2% хворих виявився показник

обтяженої ендокринологічної спадковості 62,2%, що також було враховано при створенні ДПШ.

У всіх пацієнтів із ЦД 2 типу була виразна поліморбідність із наявністю у одного пацієнта від 5 до 20 захворювань, що склало $10,36 \pm 0,49$ без статистичної різниці по групах і за відсутності кореляції зі стажем діабету та ІМТ. Найчастіше діагностувались: енцефалопатія (95,5%), ГХ (91,1%), полінейропатія (91,1%) і ретинопатія (86,7%), що можна віднести до ускладнень ЦД. Кардіопатія, патологія щитоподібної залози та жировий гепатоз і ожиріння визначались в 60%, 55,6%, 57,8% і 46,7% випадків відповідно.

Метаболічний статус пацієнтів за показниками ліпідограми характеризувався наявністю дисліпідемії із зниженням вмісту ЛПВЩ і підвищенням інших складових ліпідограми: коефіцієнту атерогенності до $4,95 \pm 0,23$ (3,0-9,73) і його достовірним зростанням зі збільшенням рівня HbA1c : так у хворих із HbA1c > 10% коефіцієнт атерогенності був найбільшим і дорівнював $5,77 \pm 0,25$ порівняно до $4,86 \pm 0,38$ та $4,57 \pm 0,37$ у хворих із рівнем HbA1c до 10% та до 7% відповідно. Підвищення рівня загального холестерину до $5,82 \pm 0,18$ ммоль/л в цілому по групі достовірно не відрізнялось у пацієнтів в залежності від HbA1c. Натомість показник вмісту ЛПНЩ значно зростав у всіх пацієнтів із ЦД 2 типу складаючи в цілому по групі $4,76 \pm 0,25$ ммоль/л, що в 1,8 разів було більше референтних значень і достовірно відрізнялось у пацієнтів в залежності від зростання показника глікозування білків (HbA1c).

Характерним для пацієнтів із ЦД 2 типу навіть за відсутності запалення виявилось підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ФНП- α). При тому, що вміст ФНП- α був підвищеним у всіх пацієнтів, загалом він зростав в 1,9 – 2,3 рази, тоді як збільшення вмісту ІЛ-6 в 1,2 – 1,8 рази відрізнялось помірно. Рівень паратгормону знаходився в припустимих для методики референтних межах, але був співставимим із верхньою межею, сягаючи $64,84 \pm 6,93$ пкг/мл з дуже великим діапазоном коливань від 28,62 пкг/мл до 168,5 пкг/мл. Рівень загального кальцію знаходився в межах 1,9 – 2,4 ммоль/л, складаючи по групі $2,06 \pm 0,03$ ммоль/л.

Про вплив порушень вуглеводного обміну на метаболічний фон свідчать встановлені певні кореляційні зв'язки показників. Так підтверджена наявність прямої лінійної кореляції середньої сили між рівнем HbA1c та коливаннями середньодобової глікемії ($r=0,5$) і вмістом кальцію та рівнем ЛПНЩ. Дещо сильніша кореляція виявлена між рівнями паратгормону і ФНП- α ($r=0,6$) і такої ж сили зворотній зв'язок між вмістом кальцію та рівнем паратгормону ($r=-0,6$). Визначені типові особливості гомеостазу на тлі цукрового діабету 2 типу дозволяли зробити висновок про наявність у таких хворих певного «клінічного портрету», який характеризується формуванням прозапального фону, активізацією кісткової резорбції і дисліпідемією з відповідністю процесам глікозування. Зміни означеного фону здатні формувати підґрунтя і сприяти латентному запальному процесу будь – де із залученням кісткових структур за певний проміжок часу до виникнення клінічних ознак, зокрема з боку СВ. Розвиток означених процесів в значній мірі детермінується і залежить від суб'єктивної складової, оскільки нехтування пацієнтом рекомендацій по корекції гіперглікемії або обстеженню для постановки діагнозу призводить або здатне призвести до швидкого неконтрольованого перебігу запалення і розвитку ускладнень.

За вищеописаною стратегією визначення особливостей клінічного перебігу ГСО на тлі ПМГ проведено порівняння клініко-анамнестичних критеріїв і даних інструментального дослідження в сформованих 4-х групах.

Була підтверджена перевага осіб жіночої статі в гендерному розподілі у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ як 2,2:1 і з достовірною відмінністю в групах без наявності ПМГ (1,8;1 і 1,6:1 в I та II групах відповідно). Пацієнти без ПМГ виявились більш молодими із 63,1% хворих в діапазоні від 19 до 40 років порівняно до старшого вікового прошарку хворих із ГСО на тлі ПМГ (від 51 до 70 років у 63,1% із них). Характерно, що обтяжений по цукровому діабету ендокринологічний анамнез мав місце лише у 2,8% і 13,8% пацієнтів із ГСО без ПМГ (I та II група відповідно), в той час, коли аналогічні дані встановлені у 36,1% та 28,9% пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ (III і IV групи відповідно). Найбільш раннім

звернення до отоларинголога було у пацієнтів із ГСО на тлі ураження біляносових пазух (II група) – 62,1% і хворих із ГСО на тлі ЦД 2 типу – 48,6%. Переважна більшість хворих зверталась до медичних закладів в термін до 7 днів від початку захворювання, що становило 30,5%, 62,1%, 48,6% і 39,5% відповідно в I-IV групах. Анамнез захворювання до 14 днів був встановлений в 52,8%, 34,5%, 21,6% і 44,7% означених груп відповідно. Більш тривалий анамнез захворювання (більше 14 днів) доведений у 27,9% хворих III групи на тлі ЦД 2 типу і в 18,2% випадків серед пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ (IV група). При ретельному вивченні анамнезу встановлено, що у 54,7% хворих із ПМГ (III і IV групи) мали місце короточасні епізоди «важкості» у вусі – зниження слуху в різні строки перед теперішнім захворюванням, на які через короткочасність пацієнти практично не звертали увагу.

В структурі основних скарг у дорослих із ГСО переважали: утруднення носового дихання (86,2%) і виділення з носу (73%) у хворих II групи, що було закономірно зумовлене основним патогенетичним фактором, покладеним в основу стратифікації в групу – синуситом або патологією БНП. У пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ відчуття «важкості» в заушній ділянці при відсутності змін останньої, визначались в 43,2% і 36,8% випадків в III та IV групах відповідно порівняно до достовірно менших показників у хворих із ГСО без ПМГ (2,8% і 6,95% відповідно в I та II групах). Відчуття «пульсації» у вусі турбувало хворих із ПМГ в 18,9% і 15,8% (III і IV групи) і тільки у 5,6% і 3,4% пацієнтів із ГСО без ПМГ (I і II групи). Запаморочення було у 59,5% і 50% пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ (III і IV групи відповідно) проти 5,6% і 2,8% в I та II. Скарги на зниження слуху не мали диференційно-діагностичного значення оскільки були характерними для всіх пацієнтів, і визначались у 100% хворих в кожній групі. Натомість характерним для пацієнтів на тлі транзиторних порушень вуглеводного обміну (IV група) виявилась поява у 20 із них (52,6%) напередодні одноразового «немотивованого» підвищення температури тіла до- і вище 38⁰С без респіраторних симптомів.

Об'єктивні ознаки ГСО у пацієнтів на тлі ПМГ теж мали певні відмінності: визначалось або помірне потовщення і незначна гіперемія барабанної перетинки (45,8% і 44,7% в III і IV групах відповідно) без пізнавальних контурів, або потовщена і «мутна» барабанна перетика з пізнавальними контурами (48,5% і 47,4% на тлі ЦД 2 типу і транзиторних порушень метаболізму глюкози). Натомість у пацієнтів I та II групи мали місце типові ознаки ГСО : гіперемія, відсутність пізнавальних контурів і випинання різного ступеню барабанної перетинки. Слід зазначити, що при порушенні метаболізму глюкози випинання барабанної перетинки було в нетиповому місці, з локалізацією в задніх або задньо-верхніх відділах, в тому числі і при мало зміненій барабанній перетинці. Відмінною була також локалізація перфорації в задніх та задньо-верхніх відділах у 18,9% хворих із ІНЦД.

Структура коморбідної патології у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ характеризувалась поліморбідністю, з поєднанням більш ніж 2 захворювань у одного хворого, була практично аналогічною пацієнтам із ЦД 2 типу (V група) і пацієнтам із внутрішньочерепними ускладненнями ГСО на тлі гіперглікемії (VI група). Провідними станами були : ретинопатія, енцефалопатія, нейропатія, ГХ, ІХС, ожиріння, вестибулоатактичний і церебрастенічний синдроми. Для порівняння: коморбідні стани виявлені у 33,3% хворих I групи і у 48,3% пацієнтів II групи з відмінною структурою : як правило визначались на ангіодистонія і астенічний синдром. З огляду на те, що певні коморбідні стани визнані ускладненням цукрового діабету, проведено визначення і аналіз вмісту глюкози і HbA_{1c} сироватки крові у пацієнтів із ГСО відповідно в сформованих групах. Показано не тільки закономірне зростання рівнів глюкози і HbA_{1c} на тлі ЦД 2 типу ($10,7 \pm 0,8$ ммоль/л і $8 \pm 0,5\%$ відповідно), але доведено збільшення рівня HbA_{1c} до $8,01 \pm 0,2\%$ (6,8%-9,2%) на тлі відносно невисокої гіперглікемії ($6,8 \pm 0,15$ ммоль/л в межах 5,2–8,2 ммоль/л). Доведена також достовірна різниця показників як глюкози крові, так і HbA_{1c} ($p < 0,001$) у пацієнтів I-II і III-IV груп при тому, що між I та II групами статистично достовірної різниці не встановлено. Показники III і IV груп між тим достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись, що вказує на більш виразний

вплив ПМГ за умов сформованої ендокринної патології. Цей висновок підтверджується встановленим сильним корелятивним зв'язком між рівнем глюкози сироватки крові і вмістом HbA_{1c} у пацієнтів із ІНЦД ($r=0,8$) при їх слабкій кореляції ($r=0,33$) у пацієнтів IV групи. Наведені дані спонукають також до виводу про те, що вперше виявлена невиразна гіперглікемія не виключає періодів декомпенсації вуглеводного обміну в анамнезі, які можуть бути непоміченими пацієнтом і за наявності додаткових факторів є основою для подальшого обстеження пацієнта із визначенням рівня HbA_{1c}.

Аналіз стану слухової функції за показниками аудіометричного дослідження показав, що у пацієнтів із ГСО за відсутності ПМГ (I та II групи) мало місце суто кондуктивне порушення слуху в 63,1% випадків і комбінована приглухуватість у 24 хворих (36,9%) із помірним кістково-повітряним розривом в $18,5\pm 3,4$ дБ. ГСО на тлі ПМГ супроводжувався переважно комбінованим ураженням слухового аналізатора в 78,7% випадків (59 хворих) і кондуктивною приглухуватістю у 16 із 75 пацієнтів із ПМГ (21,3%). Розмір кістково-повітряного розриву у цих пацієнтів достовірно не відрізнявся порівняно із I та II групами, складаючи $20,3\pm 2,6$ дБ. За проведеною імпедансометрією тимпанограма типу «В» мала місце у 69,3% (52 пацієнта) на тлі ПМГ і лише у 18 хворих (27,7%) із 65 хворих із ГСО без ПМГ. Натомість тимпанограма типу «С» була у 32,3% пацієнтів із ГСО без ПМГ (I та II групи) і лише у 8% хворих із ГСО на тлі ПМГ.

Пороги звукосприйняття кістково проведених звуків були достовірно підвищеними ($p<0,001$) на всіх частотах в III (на тлі ЦД) і, особливо, в IV групі порівняно до пацієнтів із ГСО без ПМГ. Оскільки достовірної різниці порогів повітряно- і кістково проведених звуків між I – II та III –IV групами встановлено не було ($p>0,05$), припустили, що виразність і характер порушення слухової функції у пацієнтів III–IV груп зумовлені саме негативним впливом метаболічних процесів – результату ПМГ. На негативний вплив ЦД 2 типу на слухову функцію з формуванням сенсоневральної приглухуватості вказують і інші дослідники [193].

Для візуалізації і об'єктивізації наявності і форми запалення комірок СВ досліджували інформативність використання різних видів КТ-сканування (ЯМРТ, СКТ і КпКТ) і рутинної рентгенограми пірамід скроневих кісток за Шюлером. Дані рентгенологічного обстеження виявились малоінформативними. Вони полягали в «типових» ознаках «завуальованості» клітин СВ у 30,4% пацієнтів I групи, тенденції до «потоншення» кісткових балочок на тлі зниження прозорості у 66,6% хворих II групи, наявності підозри на можливість деструкції клітин СВ у 40,6% пацієнтів на тлі ЦД 2 типу (III група) і асиметрії прозорості із завуальованістю СВ у 68,4% хворих IV групи. З урахуванням комплексу факторів пацієнтам були проведені : СКТ головного мозку і пірамід скроневих кісток, КпКТ скроневих кісток і ЯМРТ головного мозку і скроневих кісток. Всім 37 пацієнтам VI групи із отогенними внутрішньочерепними ускладненнями ГСО на тлі гіперглікемії проводилось ЯМРТ-сканування. За даними КТ-дослідження виявились певні відмінності : у пацієнтів із ГСО без ПМГ мало місце переважне заповнення барабанної порожнини або її відділів м'якотканинним вмістом при збереженні пневматизації клітин СВ. Натомість при ГСО на тлі ПМГ у пацієнтів виявлений гіпопневматоз СВ із заповненням його клітин м'якотканинним вмістом і в деяких випадках, рідиною при тому, що барабанна порожнина залишалась вільною або відзначалось помірне потовщення слизової оболонки. Слід зазначити, що за отриманими нами даними мастоїдит у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ клінічно проявляється відмінністю перебігу ГСО на ексудативній стадії за відсутності кісткової деструкції, тому всі методики можуть бути інформативними для діагностики, оскільки адекватно відображають залучення до запалення клітин СВ (заповнення їх м'якотканинним вмістом та, подекуди, білково-зв'язаною рідиною, підвищення МР-сигналу від комірок СВ при ЯМРТ або їх інтактність та збереження пневматизації) у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ (III та IV групи). Рентгенографія СВ, адекватно відображаючи відсутність деструкції в СВ, виявилась малоінформативною в ексудативній стадії мастоїдиту із схильністю до гіпердіагностики у хворих I та II груп. На основі отриманих в дослідженні даних, ми вважаємо, що перерахованим методикам КТ-діагностики, включаючи ЯМРТ-

дослідження, не притаманна гіпердіагностика у випадках коморбідності ГСО із ПМГ у дорослих, і що знайшло інтраопераційне підтвердження наявністю карієсу кістки і рясних грануляцій.

Відповідно до дизайну дослідження в сформованих і розрахованих за обсягом малих «фокусних» групах, тотожних групам клінічного дослідження, було проведено визначення стану метаболізму кісткової тканини (за вмістом паратгормону, остеокальцину і кальцію сироватки крові з урахуванням показників метаболізму глюкози (рівня глюкози крові і HbA1c) у хворих на ГСО в залежності від відсутності (I-II група) та наявності (III-IV і VI групи) ПМГ. Встановлено, що за умов ПМГ мало місце достовірне ($p < 0,001$) збільшення рівня паратгормону в III, IV та VI групах ($56,8 \pm 1,87$ пкг/мл, $52,56 \pm 1,85$ пкг/мл і $50,0 \pm 1,86$ пкг/мл відповідно) порівняно до хворих без ПМГ ($30,18 \pm 3,5$ пкг/мл і $30,9 \pm 3,45$ пкг/мл в I та II групах відповідно). Хоча загалом показники вмісту паратгормону знаходились в припустимих для даної методики референтних межах, вказані достовірні відмінності і визначена сильна кореляція рівнів глюкоза – паратгормон і HbA1c – паратгормон ($r = 0,832$ і $r = 0,705$) на тлі ЦД 2 типу і $r = 0,44$ та $r = 0,812$ при транзиторних порушеннях метаболізму глюкози (IV група) свідчать про існуючий негативний вплив ПМГ на метаболізм кісткової тканини з активацією процесів резорбції. Слід зазначити, що достовірних відмінностей означених показників у пацієнтів I та II груп не було встановлено ($p > 0,05$), але у хворих III та IV груп і за умов наявності ПМГ достовірні відмінності визначались. Ми вважаємо, що з урахуванням у цієї категорії пацієнтів різної сили кореляції глюкоза – паратгормон ($r = 0,44$) і HbA1c - паратгормон ($r = 0,812$), достовірність різниці свідчить на користь непередбачуваності процесів глікозування і їх впливу за умов, коли прояви ПМГ є невиразними і транзиторними і, начебто, немає приводу для їх контролю і корекції, і таке легковажне ставлення може здавалося б на «пустому місці», мати небезпечні і загрозливі наслідки, що підтверджується нашим дослідженням.

Остеокальцин, як маркер ремоделювання кістки, також залишався в межах референтних значень показника для застосованої методики, однак наближався до

нижньої межі, що свідчило про перевагу у хворих із ГСО на тлі ПМГ процесів резорбції над кістковим ремоделюванням. Відносно більший рівень остеокальцину визначений у пацієнтів I групи порівняно до хворих II, III і, найбільше, IV групи ($20,76 \pm 1,9$ нг/мл, $18,13 \pm 1,4$ нг/мл, $17,02 \pm 1,3$ нг/мл і $16,5 \pm 0,9$ нг/мл відповідно), однак відмінність не була достовірною ($p > 0,05$) за винятком різниці між I та IV групами, що також свідчить на користь негативного впливу на метаболізм кістки транзиторних порушень вуглеводного обміну.

Вміст загального кальцію сироватки крові також не відрізнявся у пацієнтів в групах ($p > 0,05$), але у хворих із ПМГ (III та IV групи) вміст кальцію був помірно нижчим і знаходився на рівні нижньої межі референтної норми. На певний негативний вплив порушень вуглеводного обміну на вміст кальцію, можливо опосередковано через зростання рівня паратгормону, свідчить наявність дослідженої нами зворотної кореляції паратгормон – кальцій ($r = -0,776$ в III і $r = -0,56$ в IV групах відповідно). Означена кореляція знаходиться у відповідності доведеної фізіологічній залежності і зв'язку показників.

Особливості цитокинового профілю полягали в достовірному підвищенні рівня прозапальних цитокінів у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ : так рівень ФНП- α зростав в 1,9 та 1,4 рази порівняно до I та II груп відповідно. Менш виразно збільшувався вміст ІЛ-6 : мало місце зростання його рівня у пацієнтів III групи в 1,2 та 1,3 рази та у пацієнтів IV групи у в 1,2 та 1,4 рази порівняно до показників хворих I групи та II групи відповідно. Статистична достовірність відмінності показників була відсутня між I-II та III-IV групами. Протизапальний цитокін ІЛ-4, знаходячись в межах референтних значень, виявився достовірно ($p < 0,001$) нижчим за рівнем у пацієнтів із ПМГ ($7,27 \pm 0,2$ пкг/мл і $7,79 \pm 0,2$ пкг/мл в III і IV групах порівняно до I та II груп ($8,78 \pm 0,3$ пкг/мл і $8,7 \pm 0,5$ пкг/мл відповідно).

При оцінці дисліпідемії, орієнтуючись на вміст ЛПНЩ, визначена її виразність у пацієнтів III і IV груп. На тлі ЦД 2 типу вміст ЛПНЩ зростав в 2,2 та в 1,8 разів порівняно до пацієнтів I та II груп відповідно, але і за умов транзиторних порушень вуглеводного обміну рівень ЛПНЩ збільшувався в 2,2 та

1,6 разів у співставленні із показниками хворих на ГСО без порушень метаболізму глюкози.

Проведеним аналізом кореляційних плеяд означених показників встановлені відмінні риси патогенезу ГСО у пацієнтів без ПМГ, які полягали у відсутності залучення до взаємозв'язків глюкозозалежних процесів активації кісткової резорбції (кореляції вмісту глюкози і HbA1c сироватки крові та ЛПНЩ з іншими показниками не встановлено або були відсутніми). Натомість у пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу (III група) встановлена наявність численних кореляцій досліджуваних показників із залученням до кореляційних плеяд показників кісткового метаболізму, вмісту цитокінів і метаболічної ланки. Мали місце наступні відповідності зв'язків: глюкоза – HbA1c (0,832), HbA1c – ФНП- α (0,66), ФНП - α - паратгормон (0,509), глюкоза – ЛПНЩ (0,78), ЛПНЩ – паратгормон (0,696), паратгормон – рівень кальцію (-0,770), ЛПНЩ – HbA1c (0,764), ЛПНЩ – вміст ФНП- α (0,59). Обчислені і виявлені множинні зв'язки навіть за умов їх середньої і подекуди слабкої сили характеризують складний прозапальний фон, зумовлений метаболічними порушеннями, коли саме взаємний вплив різних ланок може скласти основу відмінного патогенетичного перебігу ГСО із негативним впливом на метаболізм кісткової тканини і активізацією кісткової резорбції.

Взаємозв'язки означених показників у хворих із ГСО на тлі транзиторних порушень метаболізму глюкози (IV група) виявились подібними до кореляцій у пацієнтів із ЦД 2 типу (III група) метаболізму кісткової тканини також характеризувались залученням показників. Загалом вони були менш чисельними, але в ряді випадків характеризувались більшою силою зв'язку : ЛПНЩ – ІЛ-6 (0,799), Паратгормон – ФНП - α (0,505), ФНП- α – HbA1c (0,589), паратгормон – HbA1c (0,812), ЛПНЩ – паратгормон (0,812), паратгормон – ІЛ-6 (0,799), паратгормон – кальцій (-0,8). Встановлені дані певною мірою вказують на значимість транзиторних порушень метаболізму глюкози для формування особливостей перебігу ГСО, а також підтверджують попереднє припущення про те, що відсутність виразних доведених за діагнозом порушень вуглеводного обміну не може бути запорукою відсутності їх значимого негативного впливу на

перебіг ГСО, і тому слід приділяти увагу таким хворим для визначення впливу порушень метаболізму і вчасної адекватної корекції лікувальної тактики.

Досліджені відмінності клінічних даних і лабораторних показників потребували перевірки нульової гіпотези про відсутність відмінності патогенезу ГСО на тлі ПМГ та без них. Перевірка гіпотези була проведена методом кластерного аналізу з урахуванням і на основі даних 9 лабораторних показників (глюкоза, HbA_{1c}, паратгормон, остеокальцин, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α , кальцій, ЛПНЩ). Кластерний аналіз проводився за допомогою ієрархічного агломеративного методу Уорда та ітераційного алгоритму К-середніх. На основі визначеного підходу проведена перевірка гіпотези на рівні виділення 4 та 2 кластерів. Проведеним аналізом встановлено, що чітке міжкластерне розмежування мало місце при стратифікації хворих у 2 кластера. Така кластеризація наочно підтверджувала, що міжкластерні відмінності були зумовлені наявністю або відсутністю ПМГ, оскільки всі хворі із ГСО без ПМГ увійшли до одного кластеру і переважна більшість пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ склали інший (2) кластер. Методом к-середніх підтверджена достовірна відмінність кластерів за всіма 9 лабораторними показниками. Однак, 3 пацієнта із ЦД 2 типу (III група) і 8 пацієнтів із транзиторними ПМГ (IV група) були «хибно» стратифіковані в інший кластер, що свідчило про недостатність лише лабораторних показників для визначення прогнозу формування ускладненого перебігу ГСО при ПМГ і необхідність доповнення предикторів клініко-анамнестичними факторами. Таким чином кластерний аналіз підтвердив вірність альтернативної гіпотези: існування відмінності патогенетичного перебігу ГСО на тлі ПМГ.

Виходячи із положення про визначальну роль діагностики в підвищенні ефективності лікування будь-якої хвороби особливо при нетиповому чи латентному її перебігу для удосконалення останньої ефективною за даними літератури визнана розробка і використання діагностичних і прогностичних шкал, заснованих на комплексі інформативних предикторів. При розробці діагностично-прогностичної бальної шкали за мету була обрана можливість (або ефективність)

ранньої діагностики вірогідності формування ускладненого мастоїдитом перебігу ГСО у пацієнтів із ПМГ. Оскільки особливостями перебігу ГСО на тлі ПМГ, визначеними нами, був розвиток нетипового мастоїдиту, критерієм наявності означеного стану було обрано КТ-сканування скроневих кісток. При формуванні переліку предикторів за основу брали отримані нами попередні клінічні дані про достовірність відмінності критерію у пацієнтів із ПМГ (вік, стать, анамнез, комбіноване ураження слуху, одноразове підвищення температури тіла, тощо), а також досліджувані лабораторні показники.

Для кожного предиктора була створена таблиця співвідношення (факторна таблиця), за даними якої проведений регресійний аналіз з визначенням низки характеристик: відносного ризику, чутливості, специфічності, відношення правдоподібності (ВП+ та ВП-), відношення шансів. На основі значення відносного ризику був проведений відбір більш інформативних предикторів. Була проведена також ранжована оцінка інформативності симптомів, заснована на відношенні шансів. Після застосування методики розрахунку балів для кожного з предикторів була створена діагностично-прогностична шкала вірогідності ускладненого перебігу ГСО на тлі ПМГ, за якою низький ризик розвитку мастоїдиту передбачувався при кількості балів шкали від 0 до 47, середній – в межах 48- 94 балів і високий при) кількості балів від 94 до 142. На користь адекватності шкали і вірного підходу до вибору предикторів з їх наступною оцінкою свідчить те, що значимої діагностичної ваги за розробленою шкалою набувають певні коморбідні стани, які вважаються ускладненнями ПМГ (ретинопатія -10 балів, нейропатія -9 балів, ГХ -7 балів), на що вказували і інші дослідники при вивченні особливостей ураження суглобів у хворих із ЦД (Орленко).

Для визначення ефективності застосування ДПШ вірогідності ускладненого перебігу ГСО була розроблена математико-статистична модель прогнозування (логіт-модель) розвитку латентного мастоїдиту у хворих із ГСО на тлі ПМГ. Для оцінки якості моделі проводили ROC-аналіз із врахуванням наступних параметрів моделі : значення AUC (придатною визнавали модель із показником не менше

0,7), критичне значення кількісного параметра в точці cut-off по найбільшому значенню індекса Юдена, чутливість і специфічність моделі.

На основі проведеного ROC-аналіза встановлена ефективність бінарного класифікатора на основі наступних лабораторних показників:

Рівня глюкози (AUC=0,815, ДІ 95% 0,646 – 0,984, Ч-83,3%, С -75%).

Рівня HbA1c (AUC=0,82. ДІ 95% 0,654 – 0,987, Ч-91,7%, С -75%).

Вмісту паратгормону (AUC=0,75 ДІ 95% 0,56 – 0,940, Ч-91,7%, С-56,2%).

Вмісту ФНП- α (AUC=0,75, ДІ 95% 0,567 – 0,944, Ч-75%, С-75%).

Рівень ЛПНЩ (AUC=0,747, ДІ 95% 0,557 – 0,938, Ч-91,7%, С- 62,5%).

Визначені також критичні значення для лабораторних показників, які дорівнювали: рівень глюкози > 6,8 ммоль/л; вміст HbA1c > 6,6% ; рівень паратгормону > 28,8 пг/мл; рівень ФНП- α > 8,4 пкг/; вміст ЛПНЩ > 2,54 ммоль/л.

Використання значення ІЛ-6 в якості основи для бінарної класифікації виявилось непридатним з огляду на показник AUC, який дорівнював 0,596.

Використання розробленої бальної шкали як основи бінарної класифікації виявлення вірогідності ускладненого перебігу ГСО на тлі ПМГ виявило наступне : ефективність застосування шкали була найбільшою у пацієнтів із отогенними внутрішньочерепними ускладненнями на тлі гіперглікемії (дуже добра модель за критеріями ефективності. (AUC=0,912, ДІ 95% 0,809 – 1, Ч-95,5% С- 75%) і серед об'єднаного контингенту усіх груп I –IV групи (AUC=0,912, ДІ 95% 0,809 – 1, Ч- 95,5%, С-75%)

За критеріями ефективності модель визначалась як добра у пацієнтів на тлі ПМГ в III групі (AUC=0,88, ДІ 95% 0,726 – 1, Ч-86,7%, С- 80%)

I в IV групі (AUC=0,822. ДІ 95% 0,693 – 1, Ч-84,6%, С-62,5%). За критичними значеннями певної кількості балів визначено, що вірогідність отогенної етіології на тлі мастоїдиту зростає при > 94 балів у пацієнтів із внутрішньочерепними ускладненнями, при > 74 балів у хворих із ГСО на тлі ЦД 2 типу, при > 58 балів у пацієнтів із транзиторними порушеннями метаболізму глюкози і при > 94 балів серед змішаного контингенту дорослих із ГСО.

Якщо за ДПШ вірогідності розвитку ускладненого перебігу ГСО встановлюється високий ризик постає питання вибору ефективної тактики місцевого лікування. В цих випадках при залученні до запального процесу клітин СВ одночасно із неперфоративним ГСО у дорослих слід проводити раннє довготермінове шунтування, навіть за відсутності патологічного вмісту в барабанній порожнині.

При проведенні шунтування строки перебування шунта неодноразово обговорювались, але одностайної думки з цього приводу дотепер немає. М.І.Безега [18] при лікуванні ГСО, ускладненого мастоїдитом проводив і віддавав перевагу короткостроковому (3-5 діб) шунтуванню. Але відмінність патогенезу ГСО на тлі ПМГ, досліджена нами, полягає в активізації процесів кісткової резорбції при підвищенні глікозування. Тому обґрунтовано очікувати гальмування процесів резорбції кістки слід за умов зниження рівня HbA_{1c}, паратгормону і ФНП-α нижче критичних значень, обчислених при проведенні ROC-аналізу. Протягом періоду нормалізації наслідків гіперглікемії наявність ефективного дренажу є запорукою попередження розвитку коалесцентного мастоїдиту та ускладнень мастоїдиту. Тому строк перебування шунта орієнтований і обумовлений терміном вірогідної ліквідації негативних наслідків глікозування (3 місяці з огляду на особливості обміну глікозильованого гемоглобіну, вплив якого на ланку кісткової резорбції був показаний нами в розділі 3.4).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлені нові підходи до вирішення медико-соціальної проблеми отоларингології – підвищення ефективності ранньої діагностики вірогідності розвитку ускладненого перебігу ГСО на тлі порушення метаболізму глюкози. На основі отриманих даних розширені можливості ранньої верифікації формування нетипового мастоїдиту при ГСО на тлі ПМГ шляхом розробки діагностично-прогностичної бальної шкали, перевірена і доведена її ефективність.

1. Досліджено, що прошарок дорослих пацієнтів із СО є стабільним показником в межах 17,3% - 30,3% із середнім рівнем 25% від загальної кількості отоларингологічних хворих в стаціонарі. Серед них $\frac{1}{4}$ складають пацієнти із ГСО, що становить 6,65% в загальній структурі. Характерно, що більш ніж у $\frac{1}{3}$ хворих на ГСО (32,4%) перебіг відбувався на тлі ПМГ, з наявністю майже в половині випадків (49,3%) встановленого діабету 2 типу. Доведено, що діагнозу ЦД 1 типу в жодному випадку встановлено не було.
2. Визначено, що перебіг ГСО на тлі ПМГ у дорослих має певні клінічні відмінності, за яких набувають значення скарги на відчуття «важкості» в заушній ділянці і «пульсації» у вусі, випинання барабанної перетинки або наявність перфорації в задньо-верхньому відділі на тлі «мутної» або навіть незміненої барабанної перетинки, одноразове підвищення температури тіла до 38⁰С і вище без катаральних проявів. Комбіноване ураження слухового аналізатора з підвищенням порогів звукосприйняття кістково проведених звуків вище 25 дБ при тимпанограмі типу «В» корелює із КТ-змінами при скануванні СВ, що вказує на поширення запалення на тлі ПМГ на його комірки. Показано, що діагностичного значення набуває поєднання в складі коморбідності у хворого більше 2 захворювань, особливо якщо серед них визначаються ретинопатія, полінейропатія, енцефалопатія та ГХ.
3. Встановлено, що пацієнти із гіперглікемією (на тлі ЦД 2 типу або вперше виявленої) мають схильність до розвитку ГСО з формуванням ускладненого перебігу і переважна більшість (92%) внутрішньочерепних ускладнень у них є отогенними. Доведено, що характерною рисою за цих умов був розвиток латентного мастоїдиту як передумова формування внутрішньочерепних ускладнень. Показано, що типовою ознакою є виразна розбіжність клініко-анамнестичних, об'єктивних даних та показників інструментального дослідження і при нетривалому анамнезі та за відсутності типових ознак мастоїдиту, оскільки дані МРТ-дослідження вказують на запальні зміни в СВ більш ніж у 91% хворих. Характерними

патоморфологічними ознаками латентного мастоїдиту на тлі ПМГ є рясні грануляції і карієс кістки.

4. Доведено, що пацієнтам із ЦД 2 типу притаманний певний «клінічний портрет», патофізіологічні зміни у якому залежать від процесів глікозування і формують підґрунтя для розвитку запалення з активізацією кісткової резорбції. Визначена низка вагомих клініко-лабораторних ознак: вік, стать, ІМТ, обтяжений ендокринологічний анамнез, поєднання в складі коморбідності у хворого більше ніж 2 захворювань (ретинопатії, полінейропатії, енцефалопатії), вміст глюкози, рівні HbA_{1c}, паратгормону, ФНП- α , ЛПНЩ.
5. Доведено, що у пацієнтів із ГСО на тлі ПМГ відбувається характерна зміна метаболізму кісткової тканини з активізацією кісткової резорбції, що проявляється зростанням вмісту паратгормону сироватки крові до $56,8 \pm 3,02$ пг/мл у хворих із ЦД 2 типу і до $52,56 \pm 2,7$ пг/мл при транзиторному ПМГ порівняно до $30,18 \pm 3,5$ пг/мл і $30,9 \pm 3,45$ пг/мл у пацієнтів із ГСО без ПМГ ($p < 0,001$). Визначена кореляція вмісту паратгормону із рівнем HbA_{1c} як на тлі ЦД 2 типу ($r = 0,705$), так і при транзиторних проявах ПМГ ($r = 0,812$) підтверджують значення патогенетичного впливу порушень вуглеводного обміну навіть за будь-яких порушень обміну глюкози.
6. Встановлено, що перебіг ГСО на тлі ПМГ супроводжується підвищенням рівня прозапальних цитокінів ФНП- α і ІЛ-6 в сироватці крові порівняно до хворих із ГСО без ПМГ при достовірності відмінностей показника лише для ФНП- α ($p < 0,001$). Показано, що вміст ЛПНЩ має маркерну значимість оскільки виявлена достовірна відмінність ($p < 0,001$) між пацієнтами із ГСО на тлі ПМГ ($2,11 \pm 0,7$ ммоль/л при ЦД 2 типу і $2,6 \pm 0,13$ ммоль/л при транзиторних ПМГ) та хворими на ГСО без ПМГ ($4,6 \pm 0,25$ ммоль/л і $4,27 \pm 0,2$ ммоль/л). Проведеним кореляційним аналізом встановлено характерну рису патогенезу ГСО на тлі ПМГ : залучення метаболізму кісткової тканини з активізацією резорбції та сильною кореляцією рівням глюкози і HbA_{1c} (при $r = 0,7$ та $0,8$ відповідно), тоді як за відсутності ПМГ

кореляції показників кісткового метаболізму, рівнів цитокінів із маркерами вуглеводного обміну не встановлено.

7. Кластерним аналізом доведено існування відмінного патогенетичного перебігу ГСО на тлі ПМГ за досліджуваними лабораторними показниками із достовірною відмінністю між кластерами ($p < 0,001$). Встановлено також, що кластеризація лише за лабораторними показниками дає 100% вірний результат за відсутності у хворих із ГСО ПМГ, але призводить до «хибної» стратифікації в 15% випадків на тлі ЦД 2 типу і у 38% хворих із транзиторними ПМГ і для підвищення ефективності діагностичний класифікатор має бути доповнений клінічними предикторами.
8. Визначено, що вірогідність формування ускладненого перебігу ГСО на тлі ПМГ предиктується підвищенням рівня глюкози вище 6,8 ммоль/л, HbA1c вище 6,6%, вмісту паратгормону $>28,8$ пг/мл, ФНП- $\alpha >8,4$ нмоль/л і рівнем ЛПНЩ $>2,54$ ммоль/л.
9. Показано, що визначені на попередніх етапах дослідження клінічні і лабораторні предиктори вірогідності ускладненого перебігу ГСО на тлі ПМГ є інформативними для розробки діагностично-прогностичної шкали. Визначені за цією шкалою межі низького ризику розвитку латентного мастоїдиту складають від 0 до 47 балів, середнього ризику - від 48 до 94 балів, а високого ризику - від 94 до 142 балів. Статистично доведено, що бінарний класифікатор на основі розробленої шкали демонструє відмінну і дуже добру якість в діагностиці латентного мастоїдиту у хворих із порушеннями метаболізму глюкози. Висока вірогідність розвитку латентного мастоїдиту існує при $>$ ніж 94 балів у пацієнтів із гіперглікемією без попередньої стратифікації, $>$ ніж 74 бали у хворих із ЦД 2 типу, і $>$ ніж 58 балів у хворих на ГСО з транзиторними ПМГ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Із загального потоку дорослих хворих із ГСО слід виділяти пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози для до обстеження і динамічного нагляду

з метою адекватного лікування та ранньої діагностики вірогідності розвитку ускладнень.

2. В якості вагомого коморбідного чинника несприятливого перебігу ГСО слід розглядати цукровий діабет саме 2 типу, а також виявлені прояви порушень метаболізму глюкози, що розглядаються як переддіабет і обтяжений по діабету сімейний анамнез.
3. При застосуванні бальної діагностично-прогностичної шкали вірогідності ускладненого перебігу ГСО кількість балів більше 58 потребує проведення візуалізації (КТ скроневих кісток для встановлення наявності змін в соскоподібному відростку) і визначення рівнів маркерних лабораторних показників (рівень HbA_{1c}, паратгормону, ЛПНЩ та ФНП-α).
4. Відсутність явних ознак кісткової резорбції (або деструкції) на КТ не виключає залучення структур СВ. Оскільки на тлі порушень метаболізму глюкози мастоїдит визначається переважно в проліферативній стадії, клініко-патогенетичного значення у них набуває заповнення клітин соскоподібного відростка патологічним вмістом (часто - із білково-зв'язаною рідиною), тому, у поєднанні із клініко-лабораторними даними, інформативними є всі види КТ-дослідження (ЯМРТ, СКТ, КпКТ)
5. Пацієнтам із високою вірогідністю «латентного» мастоїдиту (кількість балів >58, рівень HbA_{1c} >6,6%, паратгормону >28,8 пкг/мл, ФНП-α більше 8 пкг/мл, наявність означених змін на КТ) показано проведення раннього довготривалого (до 6 місяців) шунтування із динамічним наглядом і контролем слухової функції. За відсутності поновлення слухової функції, появою або збереженням ознак запалення та інтоксикації за лабораторними показниками показано хірургічне лікування з метою профілактики внутрішньочерепних ускладнень.

Список використаних джерел:

1. Клінічна настанова заснована на доказах (гострий середній отит).2021.94с.
2. Самусенко С.О., Сердюк О.І, Філатова І.В. Загальні положення та особливості статистичного обліку захворювань верхніх дихальних шляхів, вуха та соскоподібного відростка в дітей. - Проблеми безперервної медичної освіти та науки. - №4(40). – 2020. – С.61-69.
3. Сердюк О.І, Самусенко С.О., Філатова І.В. Захворюваність дітей України на хвороби верхніх дихальних шляхів, вуха та соскоподібного відростка : сучасні аспекти. - Міжнародний медичний журнал. - №3. – 2020. – С.60-66.
4. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, Bavcar A, Grasso D, Barbiero C, Tamburlini G. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. PLoS One. 2012;7(4):e36226. doi: 10.1371/journal.pone.0036226. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22558393; PMCID: PMC3340347.
5. Limb CJ, Lustig LR, Durand ML Acute otitis media in adults. 2022 [Internet resource]. <https://www.uptodate.com/contents/acute-otitis-media-in-adults#H1928846092>
6. Pontefract B, Nevers M, Fleming-Dutra KE, Hersh A, Samore M, Madaras-Kelly K. Diagnosis and Antibiotic Management of Otitis Media and Otitis Externa in United States Veterans. Open Forum Infect Dis. 2019 Oct 4;6(11):ofz432. doi: 10.1093/ofid/ofz432. PMID: 31723568; PMCID: PMC6837836.
7. Rijk MH, Hullegie S, Schilder AGM, Kortekaas MF, Damoiseaux RAMJ, Verheij TJM, Venekamp RP. Incidence and management of acute otitis media in adults: a primary care-based cohort study. Fam Pract. 2021 Jul 28;38(4):448-453. doi: 10.1093/fampra/cmaa150. PMID: 33506857.
8. Сердюк О.І, Самусенко С.О., Філатова І.В. Аналіз ефективності надання спеціалізованої отоларингологічної допомоги дітям мегаполісу на прикладі міста Харкова. - Міжнародний медичний журнал. - №4. – 2020. – Стор.63-71.

9. Kaya E, Bozan G, Kılıç Ö, Pınarbaşı MÖ, Gürbüz MK, Kaya F. Acute Otitis Media with Intracranial and Intratemporal Complications: A Case Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Apr;75(Suppl 1):79-82. doi: 10.1007/s12070-022-03254-3. Epub 2022 Nov 6. PMID: 37206845; PMCID: PMC10188808.
10. Leskinen K, Jero J. Acute complications of otitis media in adults. *Clin Otolaryngol.* 2005 Dec;30(6):511-6. doi: 10.1111/j.1749-4486.2005.01085.x. PMID: 16402975.
11. Wanna GB, Dharamsi LM, Moss JR, Bennett ML, Thompson RC, Haynes DS. Contemporary management of intracranial complications of otitis media. *Otol Neurotol.* 2010 Jan;31(1):111-7. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181c2a0a8. PMID: 19887978.
12. Leichtle A, Kurabi A, Leffers D, Därr M, Drafi CS, Ryan AF, Bruchhage KL. Immunomodulation as a Protective Strategy in Chronic Otitis Media. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Mar 30;12:826192. doi: 10.3389/fcimb.2022.826192. PMID: 35433505; PMCID: PMC9005906.
13. Espahbodi M, Samuels TL, McCormick C, Khampang P, Yan K, Marshall S, McCormick ME, Chun RH, Harvey SA, Friedland DR, Johnston N, Kerschner JE. Analysis of Inflammatory Signaling in Human Middle Ear Cell Culture Models of Pediatric Otitis Media. *Laryngoscope.* 2021 Feb;131(2):410-416. doi: 10.1002/lary.28687. Epub 2020 May 20. PMID: 32433794.
14. Yu GH, Kim HB, Ko SH, Kim YW, Lim YS, Park SW, Cho CG, Park JH. Expression of surfactant Protein-A in the Haemophilus influenzae-induced otitis media in a rat model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Sep;112:61-66. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.06.030. Epub 2018 Jun 19. PMID: 30055742.
15. Shpotin VP, Saidulaev VA, Aliev SM, Fernando D.R. Treatment of patients with atypical mastoiditis. *Difficult patient*; 2017; Vol 15; №4-5: 36-39. [Article in Russian]
16. Schilder AG, Chonmaitree T, Cripps AW, Rosenfeld RM, Casselbrant ML, Haggard MP, Venekamp RP. Otitis media. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Sep

- 8;2(1):16063. doi: 10.1038/nrdp.2016.63. PMID: 27604644; PMCID: PMC7097351. [Article in English] (1)
- 17.Почуєва Т.В. Гострий негнійний середній отит і гнійний менінгіт - поєднана чи отогенна патологія? Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2006 ; № 3 : 7-13.
- 18.Безега М.І. Підвищення ефективності лікування хворих на гострий середній отит, ускладнений мастоїдитом, з використанням модифікованих консервативних та хірургічних методів. [дисертація]. Київ: Державна установа "Інститут отоларингології ім. О. С. Коломійченка Національної академії медичних наук України"; 2018. 186 p. Available from: http://www.iol.com.ua/article/bezega_dis.pdf.
- 19.Sanches CP, Vianna AGD, Barreto FC. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetol Metab Syndr*. 2017 Oct 19;9:85. doi: 10.1186/s13098-017-0278-1. PMID: 29075333; PMCID: PMC5649056.
- 20.Cho CG, Kim HB, Kim CK, Kim BH, Lim YS, Park SW, Park JH. Effects of allergic rhinitis on the progression and recovery of acute otitis media in a mouse model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021 Jan;140:110497. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110497. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33218690.
- 21.Ciprandi G, Tosca MA. Turbinate Hypertrophy, Allergic Rhinitis, and Otitis Media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021 Sep 30;21(9):44. doi: 10.1007/s11882-021-01021-y. PMID: 34591196.
- 22.Park M, Han J, Park J, Jang MJ, Park MK. Particular matter influences the incidence of acute otitis media in children. *Sci Rep*. 2021 Oct 5;11(1):19730. doi: 10.1038/s41598-021-99247-3. PMID: 34611241; PMCID: PMC8492675.
- 23.Avetisyan N, Lautermann J. Ohrerkrankungen und Diabetes mellitus [Ear diseases and diabetes mellitus]. *HNO*. 2014 Nov;62(11):823-32. German. doi: 10.1007/s00106-014-2902-9. PMID: 25370360. [Article in English]
- 24.Elbeltagy R, Abdelhafeez M. Outcome of Gastroesophageal Reflux Therapy in Children with Persistent Otitis Media with Effusion. *Int Arch Otorhinolaryngol*.

- 2021 Mar 29;26(1):e058-e062. doi: 10.1055/s-0040-1718958. PMID: 35096159; PMCID: PMC8789499. [Article in English]
- 25.Koçyiğit M, Çakabay T, Örtekin SG, Akçay T, Özkaya G, Üstün Bezgin S, Yıldız M, Adalı MK. Association Between Endocrine Diseases and Serous Otitis Media in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Mar 1;9(1):48-51. doi: 10.4274/jcrpe.3585. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27612192; PMCID: PMC5363164. [Article in English]
- 26.Luo W, Yi H, Taylor J, Li JD, Chi F, Todd NW, Lin X, Ren D, Chen P. Cilia distribution and polarity in the epithelial lining of the mouse middle ear cavity. *Sci Rep*. 2017 Mar 30;7:45870. doi: 10.1038/srep45870. PMID: 28358397; PMCID: PMC5372464. [Article in English]
- 27.Jones LL, Hassanien A, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental smoking and the risk of middle ear disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 Jan;166(1):18-27. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.158. Epub 2011 Sep 5. PMID: 21893640.
- 28.Mittal R, Robalino G, Gerring R, Chan B, Yan D, Grati M, Liu XZ. Immunity genes and susceptibility to otitis media: a comprehensive review. *J Genet Genomics*. 2014 Nov 20;41(11):567-81. doi: 10.1016/j.jgg.2014.10.003. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25434680.
- 29.Llewellyn A, Norman G, Harden M, Coatesworth A, Kimberling D, Schilder A, McDaid C. Interventions for adult Eustachian tube dysfunction: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2014 Jul;18(46):1-180, v-vi. doi: 10.3310/hta18460. PMID: 25029951; PMCID: PMC4781384.
- 30.Mehta NK, Ma C, Nguyen SA, McRackan TR, Meyer TA, Lambert PR. Medical Management for Eustachian Tube Dysfunction in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*. 2022 Apr;132(4):849-856. doi: 10.1002/lary.29878. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34606099.
- 31.Schröder S, Ebmeyer J. Diagnostik und Therapie von Funktionsstörungen der Tuba auditiva [Diagnosis and treatment of Eustachian tube dysfunction]. *HNO*.

- 2018 Feb;66(2):155-166. German. doi: 10.1007/s00106-017-0465-2. PMID: 29313115.
- 32.Lu H, Su J, Chi W, Zou T, Yu M, Wang K. Clinical value of the Eustachian Tube Function Scoring System T-ETDQ: a prospective diagnostic study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022 May;279(5):2223-2230. doi: 10.1007/s00405-021-07108-6. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34590179.
- 33.Vila PM, Thomas T, Liu C, Poe D, Shin JJ. The Burden and Epidemiology of Eustachian Tube Dysfunction in Adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Feb;156(2):278-284. doi: 10.1177/0194599816683342. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28116997.
- 34.Pérez Pérez SJ, Almódovar Álvarez C, Contreras Sánchez JD, Iñiguez de Onzoño A. Nasopharyngeal oncocyoma as a cause of Eustachian tube dysfunction. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2017 Mar-Apr;68(2):124-126. English, Spanish. doi: 10.1016/j.otorri.2016.04.005. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27567976.
- 35.Gupta V, Dwivedi G, Sahoo L, Singh S, Patnaik U, Kumar M, Sood A. Incidence of Otitis Media with Effusion in Cases of Head and Neck Malignancies Undergoing Radiotherapy: A Prospective Observational Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Nov;71(Suppl 2):1621-1625. doi: 10.1007/s12070-019-01698-8. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31750227; PMCID: PMC6841853.
- 36.Marchisio P, Ghisalberti E, Fusi M, Baggi E, Ragazzi M, Dusi E. Paranasal sinuses and middle ear infections: what do they have in common? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Nov;18 Suppl 18:31-4. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00630.x. PMID: 17767605.
- 37.Vandersteen C, Castillo L, Roger C, Savoldelli C, Guevara N. Tubomanometry: An effective and promising assessment of Eustachian tube dysfunction in chronic rhinosinusitis patients. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2021 Jan;138(1):7-12. doi: 10.1016/j.anorl.2020.06.012. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32620424.

38. Prulière-Escabasse V, Coste A, Chauvin P, Fauroux B, Tamalet A, Garabedian EN, Escudier E, Roger G. Otologic features in children with primary ciliary dyskinesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Nov;136(11):1121-6. doi: 10.1001/archoto.2010.183. PMID: 21079168; PMCID: PMC3307375.
39. Takeuchi K, Kitano M, Sakaida H, Usui S, Masuda S, Ogawa S, Ikejiri M, Nagao M, Fujisawa T, Nakatani K. Analysis of Otologic Features of Patients With Primary Ciliary Dyskinesia. *Otol Neurotol.* 2017 Dec;38(10):e451-e456. doi: 10.1097/MAO.0000000000001599. PMID: 29135867.
40. Alshehri KA, Saggaf OM, Alshamrani HM, Alnefaie AM, Alghamdi KB. Prevalence of and Factors Associated With Eustachian Tube Dysfunction Among the Public in Jeddah, Saudi Arabia: Cross-Sectional Survey-Based Study. *Interact J Med Res.* 2020 Nov 19;9(4):e14640. doi: 10.2196/14640. PMID: 33211016; PMCID: PMC7714651.
41. Van Dyke MK, Pirçon JY, Cohen R, Madhi SA, Rosenblüt A, Macias Parra M, Al-Mazrou K, Grevers G, Lopez P, Naranjo L, Pumarola F, Sonuwan N, Hausdorff WP. Etiology of Acute Otitis Media in Children Less Than 5 Years of Age: A Pooled Analysis of 10 Similarly Designed Observational Studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Mar;36(3):274-281. doi: 10.1097/INF.0000000000001420. PMID: 27918383; PMCID: PMC5312727.
42. Getaneh A, Ayalew G, Belete D, Jemal M, Biset S. Bacterial Etiologies of Ear Infection and Their Antimicrobial Susceptibility Pattern at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Gondar, Northwest Ethiopia: A Six-Year Retrospective Study. *Infect Drug Resist.* 2021 Oct 20;14:4313-4322. doi: 10.2147/IDR.S332348. PMID: 34707376; PMCID: PMC8542893.
43. Pelton SI. Acute otitis media in an era of increasing antimicrobial resistance and universal administration of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Jun;21(6):599-604; discussion 613-4. doi: 10.1097/00006454-200206000-00036. PMID: 12182397.
44. Gordienko M.V. Clinical and morphological features of chronic inflammatory process in the middle ear. [Dissertation].2019 : 183 p.

45. Klein JO, Bluestone CD. Otitis media. Textbook of pediatric infectious diseases: 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 215-235.
46. Гінкут В.Н. Бактеріологія гострого гнійного середнього отиту. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2007; № 5-с. : 23.
47. Kim SH, Jeon EJ, Hong SM, Bae CH, Lee HY, Park MK, Byun JY, Kim MG, Yeo SG. Bacterial Species and Antibiotic Sensitivity in Korean Patients Diagnosed with Acute Otitis Media and Otitis Media with Effusion. *J Korean Med Sci.* 2017 Apr;32(4):672-678. doi: 10.3346/jkms.2017.32.4.672. PMID: 28244296; PMCID: PMC5334168.
48. Laulajainen Hongisto A, Jero J, Markkola A, Saat R, Aarnisalo AA. Severe Acute Otitis Media and Acute Mastoiditis in Adults. *J Int Adv Otol.* 2016 Dec;12(3):224-230. doi: 10.5152/iao.2016.2620. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27895000.
49. Kryukov A. I., Kunelskaya N. L. L., Turovsky A.B., Sidorina O.G. Complications of acute otitis media. *Medicinal business;* 2007; №4 : 3-9.
50. Pichichero M. E. Ten-Year Study of Acute Otitis Media in Rochester, NY. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; Vol. 35, № 9 : 1027– 1032.
51. Kakuta R, Yano H, Hidaka H, Miyazaki H, Irimada M, Oda K, Arai K, Ozawa D, Takahashi T, Kaku M, Katori Y. Severe acute otitis media caused by mucoid *Streptococcus pyogenes* in a previously healthy adult. *Tohoku J Exp Med.* 2014 Apr;232(4):301-4. doi: 10.1620/tjem.232.301. PMID: 24727832.
52. Obringer E, Chen JL. Acute Mastoiditis Caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Ann.* 2016 May 1;45(5):e176-9. doi: 10.3928/00904481-20160328-01. PMID: 27171806.
53. Bessen DE, McShan WM, Nguyen SV, Shetty A, Agrawal S, Tettelin H. Molecular epidemiology and genomics of group A *Streptococcus*. *Infect Genet Evol.* 2015 Jul;33:393-418. doi: 10.1016/j.meegid.2014.10.011. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25460818; PMCID: PMC4416080.

54. Nokso-Koivisto J, Marom T, Chonmaitree T. Importance of viruses in acute otitis media. *Curr Opin Pediatr.* 2015 Feb;27(1):110-5. doi: 10.1097/MOP.0000000000000184. PMID: 25514574; PMCID: PMC4383320.
55. Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S, Fan J, Henrickson KJ. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis.* 2008 Mar 15;46(6):815-23. doi: 10.1086/528685. PMID: 18279042; PMCID: PMC2744371.
56. Pettigrew MM, Gent JF, Pyles RB, Miller AL, Nokso-Koivisto J, Chonmaitree T. Viral-bacterial interactions and risk of acute otitis media complicating upper respiratory tract infection. *J Clin Microbiol.* 2011 Nov;49(11):3750-5. doi: 10.1128/JCM.01186-11. Epub 2011 Sep 7. PMID: 21900518; PMCID: PMC3209086.
57. Sasai M, Yamamoto M. Pathogen recognition receptors: ligands and signaling pathways by Toll-like receptors. *Int Rev Immunol.* 2013 Apr;32(2):116-33. doi: 10.3109/08830185.2013.774391. PMID: 23570313.
58. Massa HM, Spann KM, Cripps AW. Innate Immunity in the Middle Ear Mucosa. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Oct 29;11:764772. doi: 10.3389/fcimb.2021.764772. PMID: 34778109; PMCID: PMC8586084.
59. Mittal R, Kodiyan J, Gerring R, Mathee K, Li JD, Grati M, Liu XZ. Role of innate immunity in the pathogenesis of otitis media. *Int J Infect Dis.* 2014 Dec;29:259-67. doi: 10.1016/j.ijid.2014.10.015. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25447732; PMCID: PMC4310697.
60. Yang D, Liu ZH, Tewary P, Chen Q, de la Rosa G, Oppenheim JJ. Defensin participation in innate and adaptive immunity. *Curr Pharm Des.* 2007;13(30):3131-9. doi: 10.2174/138161207782110453. PMID: 17979754.
61. Jin Shin D, Gan-Undram S, Jin Kim S, Joon Jun Y, Jung Im G, Hyun Jung H. Expression of beta-defensins in the tubotympanum of experimental otitis media. *Acta Otolaryngol.* 2006 Oct;126(10):1040-5. doi: 10.1080/00016480600672626. PMID: 16923707.

62. Bartlett JA, Meyerholz DK, Wohlford-Lenane CL, Naumann PW, Salzman NH, McCray PB Jr. Increased susceptibility to otitis media in a *Splunc1*-deficient mouse model. *Dis Model Mech*. 2015 May;8(5):501-8. doi: 10.1242/dmm.019646. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25765466; PMCID: PMC4415896.
63. Di YP. Functional roles of *SPLUNC1* in the innate immune response against Gram-negative bacteria. *Biochem Soc Trans*. 2011 Aug;39(4):1051-5. doi: 10.1042/BST0391051. PMID: 21787346; PMCID: PMC5595221.
64. Gakhar L, Bartlett JA, Penterman J, Mizrahi D, Singh PK, Mallampalli RK, Ramaswamy S, McCray PB Jr. *PLUNC* is a novel airway surfactant protein with anti-biofilm activity. *PLoS One*. 2010 Feb 9;5(2):e9098. doi: 10.1371/journal.pone.0009098. PMID: 20161732; PMCID: PMC2817724.
65. Lee HY, Andalibi A, Webster P, Moon SK, Teufert K, Kang SH, Li JD, Nagura M, Ganz T, Lim DJ. Antimicrobial activity of innate immune molecules against *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and nontypeable *Haemophilus influenzae*. *BMC Infect Dis*. 2004 May 5;4:12. doi: 10.1186/1471-2334-4-12. PMID: 15125783; PMCID: PMC428576.
66. Shimada J, Moon SK, Lee HY, Takeshita T, Pan H, Woo JI, Gellibolian R, Yamanaka N, Lim DJ. Lysozyme M deficiency leads to an increased susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*-induced otitis media. *BMC Infect Dis*. 2008 Oct 8;8:134. doi: 10.1186/1471-2334-8-134. PMID: 18842154; PMCID: PMC2575207.
67. Zelensky AN, Gready JE. The C-type lectin-like domain superfamily. *FEBS J*. 2005 Dec;272(24):6179-217. doi: 10.1111/j.1742-4658.2005.05031.x. PMID: 16336259.
68. Hernandez M, Leichtle A, Pak K, Webster NJ, Wasserman SI, Ryan AF. The transcriptome of a complete episode of acute otitis media. *BMC Genomics*. 2015 Apr 3;16(1):259. doi: 10.1186/s12864-015-1475-7. PMID: 25888408; PMCID: PMC4394589.

69. Craig JE, Cliffe A, Garnett K, High NJ. Survival of nontypeable *Haemophilus influenzae* in macrophages. *FEMS Microbiol Lett.* 2001 Sep 11;203(1):55-61. doi: 10.1111/j.1574-6968.2001.tb10820.x. PMID: 11557140.
70. Jacob TM, Indrasingh I, Yadav BK, Rupa V. Langerhans cells in the human tympanic membrane in health and disease: a morphometric analysis. *Otol Neurotol.* 2013 Feb;34(2):325-30. doi: 10.1097/MAO.0b013e31826dbce5. PMID: 22996164.
71. Husseman J, Palacios SD, Rivkin AZ, Oehl H, Ryan AF. The role of vascular endothelial growth factors and fibroblast growth factors in angiogenesis during otitis media. *Audiol Neurootol.* 2012;17(3):148-54. doi: 10.1159/000333805. Epub 2011 Nov 19. PMID: 22104377; PMCID: PMC3238030.
72. Walter M, Kottke T, Stark H. The histamine H₄ receptor: targeting inflammatory disorders. *Eur J Pharmacol.* 2011 Oct 1;668(1-2):1-5. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.06.029. Epub 2011 Jul 3. PMID: 21741967.
73. Song DH, Lee JO. Sensing of microbial molecular patterns by Toll-like receptors. *Immunol Rev.* 2012 Nov;250(1):216-29. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01167.x. PMID: 23046132.
74. Cox AJ, Zhao Y, Ferguson PJ. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis and Related Diseases-Update on Pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017 Apr;19(4):18. doi: 10.1007/s11926-017-0645-9. PMID: 28361334; PMCID: PMC5545929. [Article in English]
75. Scianaro R, Insalaco A, Bracci Laudiero L. Deregulation of the IL-1 β axis in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;Vol. 2. : 30 [Article in English]
76. Kuczkowski J, Sakowicz-Burkiewicz M, Iżycka-Świeszewska E, Mikaszewski B, Pawełczyk T. Expression of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 α , interleukin-6 and interleukin-10 in chronic otitis media with bone osteolysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2011;73(2):93-9. doi: 10.1159/000323831. Epub 2011 Feb 10. PMID: 21311206.

77. Kuczkowski J, Kobierska-Gulida G, Izycka-Swieszewska E, Potocka M, Mikaszewski B, Sierszeń W. Regulacje molekularne procesu niszczenia kości w zapaleniu perlakowym ucha [Molecular control of bone resorption in chronic otitis media with cholesteatoma]. *Otolaryngol Pol.* 2010 Jul-Aug;64(4):219-24. Polish. doi: 10.1016/S0030-6657(10)70019-6. PMID: 20873097.
78. Почуєва Т.В. Особливості клінічної картини гострого гнійного середнього отиту, ускладненого гострим отогенним арахноїдитом. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 2003. 5 : 112-113.
79. Patel JA, Nair S, Revai K, Grady J, Saeed K, Matalon R, Block S, Chonmaitree T. Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media. *Pediatrics.* 2006 Dec;118(6):2273-9. doi: 10.1542/peds.2006-0764. Erratum in: *Pediatrics.* 2007 Jun;119(6):1270. PMID: 17142509.
80. Chen A, Li HS, Hebda PA, Zeevi A, Swartz JD. Gene expression profiles of early pneumococcal otitis media in the rat. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005 Oct;69(10):1383-93. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.03.033. PMID: 15922460.
81. Zeytun A, Chaudhary A, Pardington P, Cary R, Gupta G. Induction of cytokines and chemokines by Toll-like receptor signaling: strategies for control of inflammation. *Crit Rev Immunol.* 2010;30(1):53-67. doi: 10.1615/critrevimmunol.v30.i1.40. PMID: 20370620.
82. Juhn SK, Jung MK, Hoffman MD, Drew BR, Preciado DA, Sausen NJ, Jung TT, Kim BH, Park SY, Lin J, Ondrey FG, Mains DR, Huang T. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of otitis media and sequelae. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2008 Sep;1(3):117-38. doi: 10.3342/ceo.2008.1.3.117. Epub 2008 Sep 30. PMID: 19434244; PMCID: PMC2671742.
83. Wine TM, Alper CM. Cytokine responses in the common cold and otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012 Dec;12(6):574-81. doi: 10.1007/s11882-012-0306-z. PMID: 23054624; PMCID: PMC7089162.
84. Хоружий, О.І. Патоморфологічна та клініко-біохімічна оцінка тактики лікування гострого середнього отиту з сенсоневральною приглухуватістю.

- [дисертація]. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; 2015: 143.
85. Juhn SK, Tolan CT, Garvis WJ, Cross DS, Giebink GS. The levels of IL-1 beta in human middle ear effusions. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1992;493:37-42. PMID: 1636421.
86. Matkovic S, Vojvodic D, Baljosevic I. Comparison of cytokine levels in bilateral ear effusions in patients with otitis media secretoria. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Sep;137(3):450-3. doi: 10.1016/j.otohns.2007.04.012. PMID: 17765774.
87. Nagase Y, Nagashima M, Shimane K, Nishikawa T, Naito M, Tanaka S. Effect of TNF inhibitors with bisphosphonates vs bisphosphonates alone on bone mineral density and bone and cartilage biomarkers at 1 year in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Mod Rheumatol.* 2022 Apr 18;32(3):517-521. doi: 10.1093/mr/roab037. PMID: 34910195.
88. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM, Bernheim HA, Beutler B, Cerami A, Figari IS, Palladino MA Jr, O'Connor JV. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med.* 1986 Jun 1;163(6):1433-50. doi: 10.1084/jem.163.6.1433. PMID: 3486936; PMCID: PMC2188124.
89. Skotnicka B, Hassmann E. Cytokines in children with otitis media with effusion. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(6):323-6. doi: 10.1007/s004059900218. PMID: 10993552.
90. Smirnova MG, Birchall JP, Pearson JP. The immunoregulatory and allergy-associated cytokines in the aetiology of the otitis media with effusion. *Mediators Inflamm.* 2004 Apr;13(2):75-88. doi: 10.1080/09629350410001688477. PMID: 15203548; PMCID: PMC1781541.
91. Närkiö-Mäkelä M, Teppo AM, Meri S. Complement C3 cleavage and cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in otitis media with effusion. *Laryngoscope.* 2000 Oct;110(10 Pt 1):1745-9. doi: 10.1097/00005537-200010000-00035. PMID: 11037838.

- 92.Lin G, Huang W, Jiang H, Wang J. [Nitric oxide and cytokines in otitis media with effusion]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2000 Feb;35(1):23-5. Chinese. PMID: 12768683.
- 93.Lee DH, Park YS, Jung TT, Yeo SW, Choi YC, Jeon E. Effect of tumor necrosis factor-alpha on experimental otitis media with effusion. *Laryngoscope*. 2001 Apr;111(4 Pt 1):728-33. doi: 10.1097/00005537-200104000-00030. PMID: 11359148.
- 94.Smirnova MG, Kiselev SL, Gnuchev NV, Birchall JP, Pearson JP. Role of the pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6 and interleukin-8 in the pathogenesis of the otitis media with effusion. *Eur Cytokine Netw*. 2002 Apr-Jun;13(2):161-72. PMID: 12101072.
- 95.Jankowska A, Pośpiech L, Jankowski A. Rola cytokin w patomechanizmie zapalenia ucha środkowego [Role of cytokines in pathomechanism of otitis media]. *Otolaryngol Pol*. 2003;57(2):257-61. Polish. PMID: 12894433.
- 96.Maeda K, Hirano T, Ichimiya I, Kurono Y, Suzuki M, Mogi G. Cytokine expression in experimental chronic otitis media with effusion in mice. *Laryngoscope*. 2004 Nov;114(11):1967-72. doi: 10.1097/01.mlg.0000147930.29261.51. PMID: 15510024.
- 97.Nacharov PV, Klyachko LL, Yanov YK Cytokines in the pathogenesis of acute otitis media. *Cytokines and inflammation* ; 2016;T. 15; № 1 : 5-11.
- 98.Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Feb 1;10(2):a028415. doi: 10.1101/cshperspect.a028415. PMID: 28620096; PMCID: PMC5793756.
- 99.Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Aug 1;10(8):a028456. doi: 10.1101/cshperspect.a028456. PMID: 28778870; PMCID: PMC6071487.
100. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood*. 1989 Jul;74(1):1-10. PMID: 2473791.

101. Kerschner JE, Meyer TK, Yang C, Burrows A. Middle ear epithelial mucin production in response to interleukin-6 exposure in vitro. *Cytokine*. 2004 Apr 7;26(1):30-6. doi: 10.1016/j.cyto.2003.12.006. PMID: 15016409.
102. Heikkinen T, Ghaffar F, Okorodudu AO, Chonmaitree T. Serum interleukin-6 in bacterial and nonbacterial acute otitis media. *Pediatrics*. 1998 Aug;102(2 Pt 1):296-9. doi: 10.1542/peds.102.2.296. PMID: 9685429.
103. Zielnik-Jurkiewicz B, Stankiewicz-Szymczak W. Pro-inflammatory interleukins in middle ear effusions from atopic and non-atopic children with chronic otitis media with effusion. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Jun;273(6):1369-78. doi: 10.1007/s00405-015-3683-9. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26078091.
104. Cureoglu S, Schachern PA, Rinaldo A, Tsuprun V, Ferlito A, Paparella MM. Round window membrane and labyrinthine pathological changes: an overview. *Acta Otolaryngol*. 2005 Jan;125(1):9-15. doi: 10.1080/00016480410022534. PMID: 15799567.
105. Yao Z, Getting SJ, Locke IC. Regulation of TNF-Induced Osteoclast Differentiation. *Cells*. 2021 Dec 31;11(1):132. doi: 10.3390/cells11010132. PMID: 35011694; PMCID: PMC8750957.
106. Yao Z, Lei W, Duan R, Li Y, Luo L, Boyce BF. RANKL cytokine enhances TNF-induced osteoclastogenesis independently of TNF receptor associated factor (TRAF) 6 by degrading TRAF3 in osteoclast precursors. *J Biol Chem*. 2017 Jun 16;292(24):10169-10179. doi: 10.1074/jbc.M116.771816. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28438834; PMCID: PMC5473222.
107. Dongol K, Rayamajhi P, Gurung U. Complications of Acute and Chronic Otitis Media in a Tertiary Referral Center in Nepal. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Dec;58(4):234-240. doi: 10.5152/tao.2020.5761. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33554198; PMCID: PMC7846297.
108. Luntz M, Brodsky A, Nusem S, Kronenberg J, Keren G, Migirov L, Cohen D, Zohar S, Shapira A, Ophir D, Fishman G, Rosen G, Kisilevsky V, Magamse I, Zaaroura S, Joachims HZ, Goldenberg D. Acute mastoiditis--the antibiotic era: a

- multicenter study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001 Jan;57(1):1-9. doi: 10.1016/s0165-5876(00)00425-0. PMID: 11165635.
109. Migirov L. Computed tomographic versus surgical findings in complicated acute otomastoiditis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003 Aug;112(8):675-7. doi: 10.1177/000348940311200804. PMID: 12940663.
110. El-Kashlan H, Harker L, Shelton C et al Complications of temporal bone infections. in: Flint P, Haughey B, Lung V, et al. *Cummings otolaryngology.* 6th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2015; 140: 1979-98.
111. Vazquez E, Castellote A, Piqueras J, Mauleon S, Creixell S, Pumarola F, Figueras C, Carreño JC, Lucaya J. Imaging of complications of acute mastoiditis in children. *Radiographics.* 2003 Mar-Apr;23(2):359-72. doi: 10.1148/rg.232025076. PMID: 12640152.
112. Penido Nde O, Chandrasekhar SS, Borin A, Maranhão AS, Gurgel Testa JR. Complications of otitis media - a potentially lethal problem still present. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016 May-Jun;82(3):253-62. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.04.007. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26420564; PMCID: PMC9444657.
113. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid Based Med.* 2010 Dec;15(6):165-6. doi: 10.1136/ebm1154. PMID: 21106673.
114. Коломоець М.Ю., Вашеняк О.О. Коморбідність і поліморбідність в терапевтичній практиці. *Український медичний часопис.* 2012; 5(91).
115. Коваленко В.М., Борткевич О.П. Коморбідність: виявлення, можливі напрямки діагностики та лікування. *Український ревматологічний журнал.* 2019; 77(3):33-44.
116. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012; 380(9836): 37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.

117. Carvalho AK, Menezes AM, Camelier A, Rosa FW, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Jardim JR. Prevalence of self-reported chronic diseases in individuals over the age of 40 in São Paulo, Brazil: the PLATINO study. *Cad Saude Publica*. 2012 May;28(5):905-12. doi: 10.1590/s0102-311x2012000500009. PMID: 22641513.
118. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, Meinow B, Fratiglioni L. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011 Sep;10(4):430-9. doi: 10.1016/j.arr.2011.03.003. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21402176.
119. Мальована І.В. Диференційовані підходи до корекції метаболічних порушень у хворих на гнійний середній отит [дисертація]. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського; 2008.
120. Lopatko A. I., Merkulov V. G. On the diagnosis and treatment of atypical mastoiditis. // *Vestn. otorhinolaryngology*. 1990. - №6. - с. 59-62
121. Arefieva N.A., Stratieva O.V. Rationale for the choice of treatment tactics of exudative otitis media. 1998.-№2.-с. 24-27.
122. Minks DP, Porte M, Jenkins N. Acute mastoiditis--the role of radiology. *Clin Radiol*. 2013 Apr;68(4):397-405. doi: 10.1016/j.crad.2012.07.019. Epub 2012 Sep 11. PMID: 22980753.
123. Majeed J, Sudarshan Reddy L. Role of CT Mastoids in the Diagnosis and Surgical Management of Chronic Inflammatory Ear Diseases. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Mar;69(1):113-120. doi: 10.1007/s12070-016-1023-z. Epub 2016 Oct 13. PMID: 28239591; PMCID: PMC5305634.
124. Bhalla AS, Singh A, Jana M. Chronically Discharging Ears: Evaluation with High Resolution Computed Tomography. *Pol J Radiol*. 2017 Aug 23;82:478-489. doi: 10.12659/PJR.901936. PMID: 29662576; PMCID: PMC5894029.
125. Maroldi R, Farina D, Palvarini L, Marconi A, Gadola E, Menni K, Battaglia G. Computed tomography and magnetic resonance imaging of

- pathologic conditions of the middle ear. *Eur J Radiol.* 2001 Nov;40(2):78-93. doi: 10.1016/s0720-048x(01)00376-x. PMID: 11704355.
126. Pastuszek A, Lomas J, Grigg C, De R. Is mastoiditis being over-diagnosed on computed tomography imaging? —radiological versus clinical findings. *Aust J Otolaryngol* 2020;3:31.
127. Laulajainen Hongisto A, Jero J, Markkola A, Saat R, Aarnisalo AA. Severe Acute Otitis Media and Acute Mastoiditis in Adults. *J Int Adv Otol.* 2016 Dec;12(3):224-230. doi: 10.5152/iao.2016.2620. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27895000.
128. Assari S, Moghani Lankarani M, Ahmadi K. Comorbidity influences multiple aspects of well-being of patients with ischemic heart disease. *Int Cardiovasc Res J.* 2013 Dec;7(4):118-23. Epub 2013 Dec 1. PMID: 24757635; PMCID: PMC3987444.
129. Фадєєнко Г.Д. Коморбідність та високий серцево-судинний ризик - ключові проблеми сучасної медицини. *Український терапевтичний журнал;* 2013;1:102-7.
130. Marengoni A, Angleman S, Fratiglioni L. Prevalence of disability according to multimorbidity and disease clustering: a population-based study. *J Comorb.* 2011 Dec 27;1:11-18. doi: 10.15256/joc.2011.1.3. PMID: 29090132; PMCID: PMC5556417.
131. Несен А.О. Поліфакторний діагностично-лікувальний підхід та оцінка серцево-судинного ризику з урахуванням коморбідної патології. *Український терапевтичний журнал.* 2013;(3):33-9.
132. McCartney M, Treadwell J, Maskrey N, Lehman R. Making evidence based medicine work for individual patients. *BMJ.* 2016 May 16;353:i2452. doi: 10.1136/bmj.i2452. PMID: 27185764.
133. Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes.* 2015 May 15;6(4):598-612. doi: 10.4239/wjd.v6.i4.598. PMID: 25987957; PMCID: PMC4434080.

134. Vardakas KZ, Siempos II, Falagas ME. Diabetes mellitus as a risk factor for nosocomial pneumonia and associated mortality. *DiabetMed* 2007;24:1168-71.
135. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005;41:281-8.
136. Biryukova E.V., Gurov A.V., Yushkina M.A. Diabetes mellitus and pyoinflammatory diseases of ENT organs. *Diabetes mellitus*. 2012;15(2):54-59.
137. Terekhova A.L., Zilov A.V., Vertkin .L., Mel'nichenko G.A. Leading causes of death and concomitant pathology in patients with type 2 diabetes mellitus according to autopsy data. *Diabetes mellitus*. 2011;14(4):61-64.
138. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):813-20. doi: 10.1038/414813a. PMID: 11742414.
139. Donath MY, Dalmas É, Sauter NS, Böni-Schnetzler M. Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity. *Cell Metab*. 2013 Jun 4;17(6):860-872. doi: 10.1016/j.cmet.2013.05.001. PMID: 23747245.
140. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 Feb;11(2):98-107. doi: 10.1038/nri2925. Epub 2011 Jan 14. PMID: 21233852.
141. Martinez J, Verbist K, Wang R, Green DR. The relationship between metabolism and the autophagy machinery during the innate immune response. *Cell Metab*. 2013 Jun 4;17(6):895-900. doi: 10.1016/j.cmet.2013.05.012. PMID: 23747248; PMCID: PMC3696504.
142. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993 Jan 1;259(5091):87-91. doi: 10.1126/science.7678183. PMID: 7678183.

143. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun.* 2010;11:145-56. doi: 10.1159/000289203. Epub 2010 Feb 18. PMID: 20173393.
144. Kitagawa T, Yamamoto H, Hattori T, Sentani K, Takahashi S, Senoo A, Kubo Y, Yasui W, Sueda T, Kihara Y. Tumor Necrosis Factor- α Gene Expression in Epicardial Adipose Tissue is Related to Coronary Atherosclerosis Assessed by Computed Tomography. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Mar 1;25(3):269-280. doi: 10.5551/jat.41178. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28931782; PMCID: PMC5868513.
145. Wu H, Ghosh S, Perrard XD, Feng L, Garcia GE, Perrard JL, Sweeney JF, Peterson LE, Chan L, Smith CW, Ballantyne CM. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation.* 2007 Feb 27;115(8):1029-38. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638379. Epub 2007 Feb 12. PMID: 17296858.
146. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Jan 15;314(1):1-16. doi: 10.1016/j.mce.2009.07.031. Epub 2009 Aug 12. PMID: 19682539.
147. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):1023-33. doi: 10.1210/jc.2006-1055. Epub 2006 Dec 12. PMID: 17164304.
148. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003 Dec;112(12):1796-808. doi: 10.1172/JCI19246. PMID: 14679176; PMCID: PMC296995.
149. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003

- Dec;112(12):1821-30. doi: 10.1172/JCI19451. PMID: 14679177; PMCID: PMC296998.
150. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005 Nov;46(11):2347-55. doi: 10.1194/jlr.M500294-JLR200. Epub 2005 Sep 8. PMID: 16150820.
151. Lumeng CN, DelProposto JB, Westcott DJ, Saltiel AR. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes.* 2008 Dec;57(12):3239-46. doi: 10.2337/db08-0872. Epub 2008 Oct 1. PMID: 18829989; PMCID: PMC2584129.
152. Prieur X, Mok CY, Velagapudi VR, Núñez V, Fuentes L, Montaner D, Ishikawa K, Camacho A, Barbarroja N, O'Rahilly S, Sethi JK, Dopazo J, Orešič M, Ricote M, Vidal-Puig A. Differential lipid partitioning between adipocytes and tissue macrophages modulates macrophage lipotoxicity and M2/M1 polarization in obese mice. *Diabetes.* 2011 Mar;60(3):797-809. doi: 10.2337/db10-0705. Epub 2011 Jan 24. PMID: 21266330; PMCID: PMC3046840.
153. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999 Dec;26(3-4):259-65. doi: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x. PMID: 10575137.
154. Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W. The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *Swiss Med Wkly.* 2008 Sep 6;138(35-36):512-9. doi: 10.4414/smw.2008.12228. PMID: 18792825.
155. Price CL, Hassi HO, English NR, Blakemore AI, Stagg AJ, Knight SC. Methylglyoxal modulates immune responses: relevance to diabetes. *J Cell Mol Med.* 2010 Jun;14(6B):1806-15. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00803.x. Epub 2009 Jun 16. PMID: 19538479; PMCID: PMC3829040.

156. Peleg AY, Weerarathna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007 Jan;23(1):3-13. doi: 10.1002/dmrr.682. PMID: 16960917.
157. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999 Dec 16;341(25):1906-12. doi: 10.1056/NEJM199912163412507. PMID: 10601511.
158. Winer DA, Winer S, Shen L, Wadia PP, Yantha J, Paltser G, Tsui H, Wu P, Davidson MG, Alonso MN, Leong HX, Glassford A, Caimol M, Kenkel JA, Tedder TF, McLaughlin T, Miklos DB, Dosch HM, Engleman EG. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med*. 2011 May;17(5):610-7. doi: 10.1038/nm.2353. Epub 2011 Apr 17. PMID: 21499269; PMCID: PMC3270885.
159. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev*. 2019 Dec 1;40(6):1447-1467. doi: 10.1210/er.2018-00141. PMID: 31050706; PMCID: PMC7445419.
160. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2019 Dec;70(6). doi: 10.26402/jpp.2019.6.01. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32084643.
161. Lamb RE, Goldstein BJ. Modulating an oxidative-inflammatory cascade: potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance, and vascular function. *Int J Clin Pract*. 2008 Jul;62(7):1087-95. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01789.x. Epub 2008 May 16. PMID: 18489578; PMCID: PMC2440526.
162. Que X, Hung MY, Yeang C, Gonen A, Prohaska TA, Sun X, Diehl C, Määttä A, Gaddis DE, Bowden K, Pattison J, MacDonald JG, Ylä-Herttuala S, Mellon PL, Hedrick CC, Ley K, Miller YI, Glass CK, Peterson KL, Binder CJ, Tsimikas S, Witztum JL. Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice. *Nature*. 2018 Jun;558(7709):301-

306. doi: 10.1038/s41586-018-0198-8. Epub 2018 Jun 6. Erratum in: *Nature*. 2018 Sep;561(7724):E43. PMID: 29875409; PMCID: PMC6033669.
163. Klafke JZ, Porto FG, Batista R, Bochi GV, Moresco RN, da Luz PL, Viecili PR. Association between hypertriglyceridemia and protein oxidation and proinflammatory markers in normocholesterolemic and hypercholesterolemic individuals. *Clin Chim Acta*. 2015 Aug 25;448:50-7. doi: 10.1016/j.cca.2015.06.013. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26115893.
164. Peng X, Wu H. Inflammatory Links Between Hypertriglyceridemia and Atherogenesis. *Curr Atheroscler Rep*. 2022 May;24(5):297-306. doi: 10.1007/s11883-022-01006-w. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35274230; PMCID: PMC9575332.
165. Titov VN. The C-reactive protein: heterogenicity and functional relation to oxidation stress as a marker of inflammation. *Klin Lab Diagn*. 2004 Jul;(7):3-12. PMID: 15372876.
166. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, Obradovic M, Essack M, Zafirovic S, Gluvic Z, Gojobori T, Isenovic ER. Role of C-Reactive Protein in Diabetic Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2022 May 17;2022:3706508. doi: 10.1155/2022/3706508. PMID: 35620114; PMCID: PMC9129992.
167. Indulekha K, Surendar J, Mohan V. High sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and vascular cell adhesion molecule-1 levels in Asian Indians with metabolic syndrome and insulin resistance (CURES-105). *J Diabetes Sci Technol*. 2011 Jul 1;5(4):982-8. doi: 10.1177/193229681100500421. PMID: 21880241; PMCID: PMC3192605.
168. Khattab MH, Shahwan MJ, Hassan NAGM, Jairoun AA. Abnormal High-sensitivity C-reactive Protein is Associated with an Increased Risk of Cardiovascular Disease and Renal Dysfunction among Patients Diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus in Palestine. *Rev Diabet Stud*. 2022 Mar 9;18(1):27-33. doi: 10.1900/RDS.2022.18.27. PMID: 35300754; PMCID: PMC9382681.

169. Pfützner A, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2006 Feb;8(1):28-36. doi: 10.1089/dia.2006.8.28. PMID: 16472048.
170. Fukuhara M, Matsumura K, Wakisaka M, Takata Y, Sonoki K, Fujisawa K, Ansai T, Akifusa S, Fujii K, Iida M, Takehara T. Hyperglycemia promotes microinflammation as evaluated by C-reactive protein in the very elderly. *Intern Med.* 2007;46(5):207-12. doi: 10.2169/internalmedicine.46.1868. Epub 2007 Mar 1. PMID: 17329914.
171. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2016 Oct;86:100-109. doi: 10.1016/j.cyto.2016.06.028. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27498215.
172. Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology.* 2018 Jun;26(3):685-698. doi: 10.1007/s10787-018-0458-0. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29508109.
173. Kang Z, Zeng J, Zhang T, Lin S, Gao J, Jiang C, Fan R, Yin D. Hyperglycemia induces NF- κ B activation and MCP-1 expression via downregulating GLP-1R expression in rat mesangial cells: inhibition by metformin. *Cell Biol Int.* 2019 Aug;43(8):940-953. doi: 10.1002/cbin.11184. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31136032.
174. Vianna AGD, Sanches CP, Barreto FC. Review article: effects of type 2 diabetes therapies on bone metabolism. *Diabetol Metab Syndr.* 2017 Sep 25;9:75. doi: 10.1186/s13098-017-0274-5. PMID: 29021829; PMCID: PMC5613523.
175. Botella Martínez S, Varo Cenarruzabeitia N, Escalada San Martin J, Calleja Canelas A. The diabetic paradox: Bone mineral density and fracture in type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr.* 2016 Nov;63(9):495-501. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2016.06.004. PMID: 27481443.

176. Compston J. Type 2 diabetes mellitus and bone. *J Intern Med.* 2018 Feb;283(2):140-153. doi: 10.1111/joim.12725. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29265670.
177. Shvets NI, Benza TM, Vogel EA, Pastukhova OA. Lesion of the bone and joint system in patients with diabetes mellitus: diagnosis and treatment. *Rational pharmacotherapy.* 2008; 2(7) : 11-15
178. Кривенко ВІ, Бородавко ОІ. Стан кісткового метаболізму у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. *Патологія.* Том 15, No 3(44); 2018 : 341-345.
179. Shimon VM, Stoyka VV, Sheregiy AA, Shimon MV, Slivka RM. Study of bone metabolism indices at fractures of the vertebral region in patients with type 2 diabetes mellitus. *Trauma,* 2015; 16 (1), 50-53.
180. Понирко А.О. Вплив хронічної гіперглікемії на стан опорно-рухового апарату. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії.* 2021 ;1(73):184-187.
181. Сикал О.О., Леонтьєва Ф.С. Метаболічні показники організму щурів з модельованим цукровим діабетом 2 типу та травмою кістки. *Вісник проблем біології і медицини.* 2015; 4 (1):139-143.
182. Walsh JS, Vilaca T. Obesity, Type 2 Diabetes and Bone in Adults. *Calcif Tissue Int.* 2017 May;100(5):528-535. doi: 10.1007/s00223-016-0229-0. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28280846; PMCID: PMC5394147.
183. Raška I Jr, Rašková M, Zikán V, Škrha J. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cent Eur J Public Health.* 2017 Mar;25(1):3-10. doi: 10.21101/cejph.a4717. PMID: 28399348.
184. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Gaudio A, Cairolì E, Ulivieri FM, Palmieri S, Morelli V, Orsi E, Masserini B, Barbieri AM, Polledri E, Fustinoni S, Spada A, Fiore CE, Chiodini I. In postmenopausal female subjects with type 2 diabetes mellitus, vertebral fractures are independently associated with cortisol secretion and sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):1417-25. doi: 10.1210/jc.2014-4177. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25590217.

185. Yushkina M.A. Features of the course of purulent inflammatory diseases of the ENT organs in patients with diabetes mellitus. PhD thesis. 2012: 25p.
186. Kryukov AI, Gurov AV, Yushkina MA, Ogorodnikov DS. Immunological disorders in patients with purulent-inflammatory pathology of ENT organs in conditions of comorbidity with diabetes mellitus. *Vestn Otorinolaringol.* 2019;84(6):22-27. doi: 10.17116/otorino20198406122. PMID: 32027318.
187. Gurov AV, Biriukova EV, Yushkina MA. [Current problems of diagnostics and treatment of pyoinflammatory ENT diseases in patients with diabetes mellitus]. *Vestn Otorinolaringol.* 2011;(2):76-9. Russian. PMID: 21595320.
188. Sachdeva A, Sachdeva OP, Gulati SP, Kakkar V. Nasal mucociliary clearance & mucus pH in patients with diabetes mellitus. *Indian J Med Res.* 1993 Dec;98:265-8. PMID: 8132227.
189. Selimoglu MA, Selimoglu E, Kurt A. Nasal mucociliary clearance and nasal and oral pH in patients with insulin-dependent diabetes. *Ear Nose Throat J.* 1999 Aug;78(8):585-8, 590. PMID: 10485152.
190. Зайцев В.С., Монастырская Т.Н. Заболевания ЛОР органов у больных сахарным диабетом: проблемы диагностики и лечения (Днепр, Украина). 2015. Интернет ресурс. <http://ksm.dp.ua/ru/news/zabolevania-lor-organov-u-bolnyh-saharnym-diabetom-problemy-diagnostiki-i-lecenia/>
191. Попов, Н.Н., Гарюк, Г.І., Філатова, І.В., Огнивенко, О.В. (2007). Клініко-імунологічна характеристика перебігу хронічного гнійного верхньощелепного синуситу у хворих на цукровий діабет. *Міжнародний медичний журнал.* 2007; 1:103-107.
192. Гавриленко Ю.В. Актуальні проблеми сучасної діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів у дітей та дорослих на тлі цукрового діабету. *Журнал вушних, носових та горлових хвороб.* 2014;3:44-50.
193. Навальківська Н.Я. Діагностика та прогнозування сенсоневральних порушень слуху у хворих на цукровий діабет II типу. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Київ, 2022. 139с.

194. Amirov A.M. Acute sluggish mastoiditis. Features of diagnostics, clinic and tactics of treatment. Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. 2008. 136 p.
195. Lopotko A.I., Merkulov V.T. To the question of diagnosis and treatment of atypical mastoiditis . Vestn. Otorinolaringol. 1990;6:59-62.
196. Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, Gregg EW. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. *Diabetologia*. 2022 Jan;65(1):3-13. doi: 10.1007/s00125-021-05585-2. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34837505; PMCID: PMC8660730.
197. Peer N, Balakrishna Y, Durao S. Screening for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 29;5(5):CD005266. doi: 10.1002/14651858.CD005266.pub2. PMID: 32470201; PMCID: PMC7259754.
198. Shokry E, de Oliveira AE, Avelino MAG, de Deus MM, Filho NRA. Earwax: A neglected body secretion or a step ahead in clinical diagnosis? A pilot study. *J Proteomics*. 2017 Apr 21;159:92-101. doi: 10.1016/j.jprot.2017.03.005. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28286320.
199. Khasanov SA, Popova IA. Soderzhanie gliukozy v ushnoĭ sere bol'nykh sakharnym diabetom v skrytoĭ i iavnoĭ formakh [Glucose content of ear wax in patients with latent and manifest diabetes mellitus]. *Vestn Otorinolaringol*. 1985 Mar-Apr;(2):34-6. Russian. PMID: 4002465.
200. Wiegand S, Berner R, Schneider A, Lundershausen E, Dietz A. Otitis Externa. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Mar 29;116(13):224-234. doi: 10.3238/arztebl.2019.0224. PMID: 31064650; PMCID: PMC6522672.
201. Treviño González JL, Reyes Suárez LL, Hernández de León JE. Malignant otitis externa: An updated review. *Am J Otolaryngol*. 2021 Mar-Apr;42(2):102894. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102894. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33429178.
202. Hollis S, Evans K. Management of malignant (necrotising) otitis externa. *J Laryngol Otol*. 2011 Dec;125(12):1212-7. doi: 10.1017/S0022215110002550. Epub 2011 Oct 3. PMID: 22018203.

203. Jain A, Sharma V, Fatima SS. Malignant Otitis Externa: Diagnostic Dilemma in a Patient with Atypical Presentation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022 Dec;74(Suppl 3):3589-3591. doi: 10.1007/s12070-020-02073-8. Epub 2020 Aug 24. PMID: 36742753; PMCID: PMC9895558.
204. Hobson CE, Moy JD, Byers KE, Raz Y, Hirsch BE, McCall AA. Malignant Otitis Externa: Evolving Pathogens and Implications for Diagnosis and Treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Jul;151(1):112-6. doi: 10.1177/0194599814528301. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24675790.
205. Yang TH, Xirasagar S, Cheng YF, Wu CS, Kao YW, Shia BC, Lin HC. Malignant Otitis Externa is Associated with Diabetes: A Population-Based Case-Control Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020 Jun;129(6):585-590. doi: 10.1177/0003489419901139. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31976744.
206. Barzilaia A, Dekel B, Dagan R, Leibovitz E. Middle ear effusion IL-6 concentration in bacterial and non-bacterial acute otitis media. *Acta Paediatr.* 2000 Sep;89(9):1068-71. doi: 10.1080/713794564. PMID: 11071086.
207. Kaur R, Casey J, Pichichero M. Cytokine, chemokine, and Toll-like receptor expression in middle ear fluids of children with acute otitis media. *Laryngoscope.* 2015 Jan;125(1):E39-44. doi: 10.1002/lary.24920. Epub 2014 Sep 12. PMID: 25216361; PMCID: PMC4280288.
208. Groblewska M, Mroczko B, Czygier M, Szmitkowski M. Cytokines as markers of osteolysis in the diagnostics of patients with bone metastases. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2008 Dec 5;62:668-75. Polish. PMID: 19188882.
209. Wojda SJ, Donahue SW. Parathyroid hormone for bone regeneration. *J Orthop Res.* 2018 Oct;36(10):2586-2594. doi: 10.1002/jor.24075. Epub 2018 Jul 23. PMID: 29926970.
210. Malluche HH, Koszewski N, Monier-Faugere MC, Williams JP, Mawad H. Influence of the parathyroid glands on bone metabolism. *Eur J Clin Invest.* 2006 Aug;36 Suppl 2:23-33. doi: 10.1111/j.1365-2362.2006.01664.x. PMID: 16884395.

211. Delaisse JM, Eeckhout Y, Vaes G. Bone-resorbing agents affect the production and distribution of procollagenase as well as the activity of collagenase in bone tissue. *Endocrinology*. 1988 Jul;123(1):264-76. doi: 10.1210/endo-123-1-264. PMID: 2838255.
212. Naot D, Cornish J. The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism. *Bone*. 2008 Nov;43(5):813-8. doi: 10.1016/j.bone.2008.07.003. Epub 2008 Jul 18. PMID: 18687416.
213. Omma T, Yücel Ç, Sertoğlu E, Fırat SN, Çulha C, Özgürtaş T. The role of IL-6 and osteoprotegerin in bone metabolism in patients with Graves' disease. *Turk J Med Sci*. 2022 Apr;52(2):338-345. doi: 10.55730/1300-0144.5320. Epub 2022 Apr 14. PMID: 36161625.
214. Karnes JM, Daffner SD, Watkins CM. Multiple roles of tumor necrosis factor-alpha in fracture healing. *Bone*. 2015 Sep;78:87-93. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.001. Epub 2015 May 8. PMID: 25959413.
215. Leal J, Becker F, Feenstra T, Pagano E, Jensen TM, Vistisen D, Witte DR, Jorgensen ME. Health-related quality of life for normal glycaemia, prediabetes and type 2 diabetes mellitus: Cross-sectional analysis of the ADDITION-PRO study. *Diabet Med*. 2022 Jun;39(6):e14825. doi: 10.1111/dme.14825. Epub 2022 Mar 12. PMID: 35253278; PMCID: PMC9311436.
216. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3035-87. doi: 10.1093/eurheartj/eh108. Epub 2013 Aug 30. Erratum in: *Eur Heart J*. 2014 Jul 14;35(27):1824. PMID: 23996285.
217. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *J Diabetes*. 2017 Apr;9(4):320-324. doi: 10.1111/1753-0407.12524. PMID: 28070960.

218. Самборський ОС, Слободянюк ММ, Шуванова ОВ. Обґрунтування вибору методу формування вибірки у дослідженнях фармацевтичного ринку (Методичні рекомендації). Харків, 2017 : 27 стор.
219. Fadeenko GD. Comorbidity and high cardiovascular risk are the key issues of modern medicine. *Ukrainian therapeutic journal*; 2013;1:102-7
220. Dawes M. Co-morbidity: we need a guideline for each patient not a guideline for each disease. *Fam Pract.* 2010 Feb;27(1):1-2. doi: 10.1093/fampra/cmp106. PMID: 20081211.
221. Nobili A, Garattini S, Mannucci P. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J Comorb.* 2011;1:28-44. doi: 10.15256/joc.2011.1.4.
222. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini G, Bonadonna RC, Muggeo M. Plasma glucose levels throughout the day and HbA(1c) interrelationships in type 2 diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabetes Care.* 2001 Dec;24(12):2023-9. doi: 10.2337/diacare.24.12.2023. PMID: 11723077.
223. Krishnamurti U, Steffes MW. Glycohemoglobin: a primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2001;47(7):1157-65. PMID: 11427445.
224. Prystupyk OM, Bodian MV. Obesity in patients with type 2 diabetes. *International Journal of Endocrinology.* 2018; 1(13): 33-7.
225. Chitadze K, Jorbenadze T, Adamia M. Pathomorphological changes under latent mastoiditis. *Georgian Med News.* 2017;(267):111-4.
226. Golz A, Netzer A, Goldenberg D, Westerman ST, Westerman LM, Joachims HZ. The association between iron-deficiency anemia and recurrent acute otitis media. *Am J Otolaryngol.* 2001 Nov-Dec;22(6):391-4. doi: 10.1053/ajot.2001.28075. PMID: 11713723.
227. Murgasova L, Jurovcik M, Jesina P, Malinova V, Bloomfield M, Zeman J, Magner M. Otorhinolaryngological manifestations in 61 patients with

- mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;135:110137. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110137. Epub 2020 May 27. PMID: 32502916.
228. Vaidya V, Gangan N, Sheehan J. Impact of cardiovascular complications among patients with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015 Jun;15(3):487-97. doi: 10.1586/14737167.2015.1024661. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25824591.
229. Wilmot EG, Davies MJ, Yates T, Benhalima K, Lawrence IG, Khunti K. Type 2 diabetes in younger adults: the emerging UK epidemic. *Postgrad Med J.* 2010 Dec;86(1022):711-8. doi: 10.1136/pgmj.2010.100917. Epub 2010 Oct 21. PMID: 20966485.
230. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29219149.
231. Kanazawa I, Sugimoto T. Diabetes Mellitus-induced Bone Fragility. *Intern Med.* 2018 Oct 1;57(19):2773-2785. doi: 10.2169/internalmedicine.0905-18. Epub 2018 May 18. PMID: 29780142; PMCID: PMC6207820.
232. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism [Review]. *Endocr J.* 2017 Nov 29;64(11):1043-1053. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0323. Epub 2017 Sep 30. PMID: 28966224.
233. Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2012 Jun;38(3):183-91. doi: 10.1016/j.diabet.2011.11.006. Epub 2012 Jan 16. PMID: 22252015.
234. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of Inflammation. *Methods Mol Biol.* 2018;1803:57-79. doi: 10.1007/978-1-4939-8549-4_5. PMID: 29882133.
235. He J, Dai P, Liu L, Yang Y, Liu X, Li Y, Liao Z. The effect of short-term intensive insulin therapy on inflammatory cytokines in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2022 Mar;14(3):192-204. doi: 10.1111/1753-0407.13250. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35040554; PMCID: PMC9060141.

236. Skotnicka B, Hassmann E. Proinflammatory and immunoregulatory cytokines in the middle ear effusions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Jan;72(1):13-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.09.005. Epub 2007 Oct 31. PMID: 17976828.
237. Почуєва Т.В., Філатова І.В., Філатова Г.А., Мірошніченко О.С. Клінічний портрет пацієнта з цукровим діабетом 2 типу як основа формування особливого перебігу гострого середнього отиту. *Отоларингологія*. – № 6(4). – 2021. – с.14-25.
238. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 6;21(5):1835. doi: 10.3390/ijms21051835. PMID: 32155866; PMCID: PMC7084712.
239. Почуєва Т.В., Філатова Г.А. Особливості метаболізму кісткової тканини у хворих на гострий середній отит на тлі порушення вуглеводного обміну. *Отоларингологія*. №3-4(5); 2022: 23-35.
240. Venkatachalapathy P, Padhilahouse S, Sellappan M, Subramanian T, Kurian SJ, Miraj SS, Rao M, Raut AA, Kanwar RK, Singh J, Khadanga S, Mondithoka S, Munisamy M. Pharmacogenomics and Personalized Medicine in Type 2 Diabetes Mellitus: Potential Implications for Clinical Practice. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021 Nov 13;14:1441-1455. doi: 10.2147/PGPM.S329787. PMID: 34803393; PMCID: PMC8598203.
241. Lesko LJ. Personalized medicine: elusive dream or imminent reality? *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Jun;81(6):807-16. doi: 10.1038/sj.clpt.6100204. PMID: 17505496.
242. Tong S, Amand C, Kieffer A, Kyaw MH. Trends in healthcare utilization and costs associated with acute otitis media in the United States during 2008-2014. *BMC Health Serv Res*. 2018 May 2;18(1):318. doi: 10.1186/s12913-018-3139-1. PMID: 29720156; PMCID: PMC5932897.

243. Montes-Jovellar L, Guillen-Grima F, Perez-Fernandez N. Cluster analysis of auditory and vestibular test results in definite Menière's disease. *Laryngoscope*. 2011 Aug;121(8):1810-7. doi: 10.1002/lary.21844. PMID: 21792974.
244. Косаковський А. Л., Юрочко Ф. Б. Середній отит: Міні-атлас.— Київ; Львів, 2016. — 49 с.
245. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Shaikh N, Wald ER, Kearney DH, Colborn DK, Kurs-Lasky M, Bhatnagar S, Haralam MA, Zoffel LM, Jenkins C, Pope MA, Balentine TL, Barbadora KA. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *N Engl J Med*. 2011 Jan 13;364(2):105-15. doi: 10.1056/NEJMoa0912254. PMID: 21226576; PMCID: PMC3042231.
246. Голованова ІА, Белікова ІВ, Ляхова НО. Основи медичної статистики: навч. посіб. для аспірантів та клінічних ординаторів. Полтава; 2017. 113 с.
247. Фаюра О.П., Максимчук А.О., Абрагамович О.О., Абрагамович М.О., Циганик Л.В., Толопко С.Я., Ферко М.Р. Чинники ризику : методика визначення й оцінювання, прогнозування в медицині (огляд літератури; приклади використання у власній клінічній практиці) – повідомлення перше. *Lviv Clinical Bulletin*.2021,1(33)–2(34):51-64
<https://doi.org/10.25040/lkv2021.01-02.051>
248. Мінцер ОП, Вороненко ЮВ, Власов ВВ. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: навч. посіб. для студентів вищих навч. закл. К.: Вища шк.; 2003. 350 с.
249. Heikkinen T, Ruuskanen O. Signs and symptoms predicting acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995 Jan;149(1):26-9. doi: 10.1001/archpedi.1995.02170130028006. PMID: 7827655.
250. McCormick DP, Jennings K, Ede LC, Alvarez-Fernandez P, Patel J, Chonmaitree T. Use of symptoms and risk factors to predict acute otitis media in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 Feb;81:55-9. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.12.002. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26810291; PMCID: PMC4730910.

251. Kontiokari T, Koivunen P, Niemelä M, Pokka T, Uhari M. Symptoms of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Aug;17(8):676-9. doi: 10.1097/00006454-199808000-00003. PMID: 9726339.
252. Laine MK, Tähtinen PA, Ruuskanen O, Huovinen P, Ruohola A. Symptoms or symptom-based scores cannot predict acute otitis media at otitis-prone age. *Pediatrics*. 2010 May;125(5):e1154-61. doi: 10.1542/peds.2009-2689. Epub 2010 Apr 5. PMID: 20368317.
253. McCormick DP, Chonmaitree T, Pittman C, Saeed K, Friedman NR, Uchida T, Baldwin CD. Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):1455-65. doi: 10.1542/peds.2004-1665. PMID: 15930204.
254. Shaikh N, Hoberman A, Paradise JL, Wald ER, Switze GE, Kurs-Lasky M, Colborn DK, Kearney DH, Zoffel LM. Development and preliminary evaluation of a parent-reported outcome instrument for clinical trials in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Jan;28(1):5-8. doi: 10.1097/INF.0b013e318185a387. PMID: 19077917.
255. Friedman NR, McCormick DP, Pittman C, Chonmaitree T, Teichgraeber DC, Uchida T, Baldwin CD, Saeed KA. Development of a practical tool for assessing the severity of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Feb;25(2):101-7. doi: 10.1097/01.inf.0000199290.73333.89. PMID: 16462284.
256. Isaacson G. Otosopic diagnosis of otitis media. *Minerva Pediatr*. 2016 Dec;68(6):470-477. Epub 2016 May 19. PMID: 27196119.
257. Уніфікований клінічний протокол ротокол медичної допомоги хворим з гострим мастоїдитом, наказ МОЗ України від 24.03.2009 №181. <http://medstandart.net/browse/3055>
258. Tarantino V, D'Agostino R, Taborelli G, Melagrana A, Porcu A, Stura M. Acute mastoiditis: a 10 year retrospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002 Nov 11;66(2):143-8. doi: 10.1016/s0165-5876(02)00237-9. PMID: 12393248.

259. Petrova LG, Zubkovskaya SA, Tchaikovsky VV, Stankevich NY. X-ray method of research in the diagnosis of exudative otitis media. News of radial diagnostics. 1999; 3: 2-3

Додаток А.**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ****Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Почуєва Т.В., Філатова І.В., Філатова Г.А., Ієвлева В.І. Патогенетична значущість гіперглікемії у формуванні особливостей перебігу гострого середнього отиту та його ускладнень. Міжнародний медичний журнал. Том 28; № 1(109); 2022 : 71-78. <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-15> (Здобувач проводила збір клінічного матеріалу, його аналіз, написання статті).
2. Почуєва Т.В., Філатова І.В., Філатова Г.А., Мірошніченко О.С. Клінічний портрет пацієнта з цукровим діабетом 2 типу як основа формування особливого перебігу гострого середнього отиту. Отоларингологія. № 6(4); 2021: 14-25.
3. <https://doi.org/10.37219/2528-8253-2021-6-14> (Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір та обстеження хворих, забір крові для лабораторних досліджень, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті).
4. Почуєва Т.В., Філатова Г.А. Особливості метаболізму кісткової тканини у хворих на гострий середній отит на тлі порушення вуглеводного обміну. – Отоларингологія. №3-4(5); 2022 : 23-35. <https://doi.org/10.37219/2528-8253-2022-3-23> (Здобувач проводила збір клінічного матеріалу, його аналіз, написання статті).
5. Філатова Г.А. Вплив порушень метаболізму глюкози і проявів дисліпідемії на цитокиновий профіль і особливості кореляційних плеяд у хворих на гострий середній отит. Отоларингологія. №5 (5); 2022 : 10-22. <https://doi.org/10.37219/2528-8253-2022-5-10> (Здобувач проводила збір клінічного матеріалу, його аналіз, написання статті).
6. Почуєва Т.В., Філатова Г.А., Самусенко С.О., Філатова І.В., Бобрусь А.Б. Кластерний аналіз як метод перевірки гіпотези про наявність впливу

порушень метаболізму глюкози на перебіг гострого середнього отиту у дорослих. Медична наука України. Т18. №3; 2022 : 3-14.
<https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2022.01> (Дисертанту належить ідея статті, проведення статистичної обробки та аналіз отриманих результатів, а також написання та оформлення статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Filatova H.A., Filatova I.V, Zhulai T.S Some features of acute otitis media course in patients with comorbid type 2 diabetes mellitus : treatment tactic choise (тези). Науково-практична конференція з міжнародною участю “Відкриваємо нове сторіччя : здобутки та перспективи” . 2021 : 446-447.
2. Філатова ИВ, Кармазина ИС, Філатова АА Исследование функции слухового анализатора у больных острым средним отитом на фоне инсулиннезависимого сахарного диабета (тезисы). Фізіологія – медицині, фармації та педагогіці:актуальні проблеми та сучасні досягнення. Матеріали ІV Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю. 2017 : 132-133.
3. Філатова ІВ, Шевченко ТІ, Арнольдї ВМ, Мирошніченко ОГ, Філатова ГА Інформативність деяких кісткових маркерів у хворих з гострим середнім отитом на тлі інсуліннезалежного цукрового діабету (тези). Матеріали щорічної традиційної весняної конференції Українського наукового товариства отоларингологів. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2016 ; 3-с. : 140-141.
4. Філатова ІВ, Шевченко ТІ, Філатова ГА Особливості клінічного перебігу гострого середнього отиту у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет (тези). XII з'їзд отоларингологів 18-20 травня 2015р. Львів ; 2015 : 245-246.

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації :

1. Pochuieva, T., Filatova, A., Filatova, I. (2022). Features of the clinical course of acute otitis media in patients with impaired carbohydrate


metabolism. EUREKA: Health Sciences, 2022; 1 : 17–29. (Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь в обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

Додаток Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. ректора Харківської медичної
академії післядипломної освіти
МОЗ України

Голова комісії з реорганізації
д. мед. н., професор М'ясоєдов В.В.



_____ 20__ р.

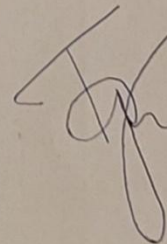
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** урахування коморбідного фону у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу як значимого патогенетичного фактору нетипового та ускладненого перебігу гострого середнього отиту.
2. **Установа–розробник:** кафедра отоларингології та дитячої отоларингології Харківської медичної академії післядипломної освіти, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Почуєва Т.В., Філатова І.В., Мірошніченко О.С., Філатова Г.А. Клінічний портрет пацієнта із цукровим діабетом 2 типу як основа формування особливого перебігу гострого середнього отиту. Отоларингологія. 2021; 6(4) : 14-25.
 - 2) Pochuieva T., Filatova A., & Filatova I. (2022). Features of the clinical course of acute otitis media in patients with impaired carbohydrate metabolism. EUREKA: Health Sciences, (1), 17-29.

- 3) Почуєва Т.В., Філатова І.В., Філатова Г.А., Ієвлева В.І. Патогенетична значимість гіперглікемії у формуванні особливостей перебігу гострого середнього отиту та його ускладнень. Міжнародний медичний журнал. Том 28, №1(109); 2022 : 71-78
4. **Установа, в якій проведено впровадження:** кафедра отоларингології та дитячої отоларингології Харківської медичної академії післядипломної освіти, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.
5. **Термін впровадження:** 2021-2022 рр.
6. **Результат впровадження :** дані, отримані в результаті досліджень, демонструють суттєвий вплив коморбідного фону не тільки у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, а й при транзиторній гіперглікемії на формування особливого клінічного перебігу гострого середнього отиту та розвиток його латентних ускладнень. Завдяки послідовності, логічності та ілюстративності оформлення пропозицій та висновків матеріал добре засвоюється і знаходить клінічний відгук під час проведення занять.
7. **Ефективність впровадження:** застосування впровадження у науково-педагогічний процес дозволяє суттєво поглибити теоретичні знання із покращенням результатів діагностики та лікування на практиці.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри отоларингології та дитячої отоларингології Харківської медичної академії післядипломної освіти
д.м.н., професор



Гарюк Г.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Харківського
національного медичного університету

МОЗ України
д. мед. н., професор М'ясоєдов В.В.



20 р.

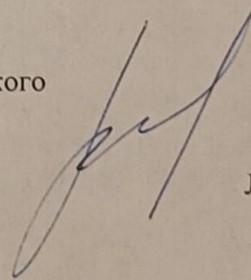
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Особливості патогенезу, клініки, діагностики і лікувальної тактики гострого середнього отиту та його ускладнень у пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози.
2. **Установа–розробник:** кафедра отоларингології та дитячої отоларингології Харківської медичної академії післядипломної освіти, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Pochuieva T., Filatova A., & Filatova I. (2022). Features of the clinical course of acute otitis media in patients with impaired carbohydrate metabolism. EUREKA: Health Sciences, (1), 17-29.
 - 2) Почуєва Т.В., Філатова І.В., Філатова Г.А., Ієвлева В.І. Патогенетична значимість гіперглікемії у формуванні особливостей перебігу гострого середнього отиту та його ускладнень. Міжнародний медичний журнал. Том 28, №1(109); 2022 : 71-78.

4. **Установа, в якій проведено впровадження:** кафедра оториноларингології Харківського національного медичного університету, 61000, м. Харків, пр. Науки, 4.
5. **Термін впровадження:** 2021-2022 рр.
6. **Результат впровадження :** дані, отримані в результаті досліджень, які використовуються в педагогічному процесі, суттєво доповнюють відомості про патогенез, клініку і лікування гострого середнього отиту у пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози та їх відмінність від класичних поглядів. Обґрунтованість, логічність та ілюстративність оформлення пропозиції і висновків сприяють якісному засвоєнню матеріалу і розширенню клінічного кругозору.
7. **Ефективність впровадження:** використання матеріалів у педагогічному процесі дозволяє поглибити знання студентів з приводу клініки, діагностики та лікування гострого середнього отиту у пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози, сформулювати засади диференційованого підходу із проведенням «раннього» КТ-дослідження і адекватними лікувальними заходами для попередження ускладнень.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри оториноларингології Харківського
національного медичного університету
доктор медичних наук




Лупир А.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. ректора Харківської медичної
академії післядипломної освіти
МОЗ України

Голова комісії з реорганізації
д. мед. н., професор М'ясослов В.В.



_____ 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

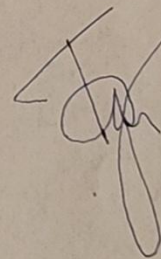
- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Урахування стану кісткового метаболізму, біохімічних маркерів – цитокінів та проявів дисліпідемії для прогнозування несприятливого/ускладненого перебігу гострого середнього отиту у пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози.
- 2. Установа–розробник:** кафедра отоларингології та дитячої отоларингології Харківської медичної академії післядипломної освіти, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.
- 3. Джерела інформації:**
 - 1) Почуєва Т.В., Філатова Г.А. Особливості кісткового метаболізму у хворих на гострий середній отит на тлі порушення вуглеводного обміну. Отоларингологія. №3-4(5); 2022 : 23-35.

гострого середнього отиту у пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози і з цих позицій сформувавши уявлення про відмінність лікувальної тактики на всіх рівнях надання отоларингологічної допомоги, що покращить результати в практичній діяльності.

8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри отоларингології та дитячої
отоларингології Харківської медичної академії
післядипломної освіти
д.м.н., професор



Гарюк Г.І.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 КНП "Міська клінічна лікарня №30" ХМР
 С.О.Самусенко

« » 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Визначення отогенної етіології внутрішньочерепних ускладнень і розробка клініко-діагностичної та лікувальної тактики ускладненого перебігу гострого середнього отиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та гіперглікемією.
2. **Установа–розробник:** кафедра отоларингології та дитячої отоларингології Харківської медичної академії післядипломної освіти, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Почуєва Т.В., Філатова І.В., Філатова Г.А., Ієвлева В.І. Патогенетична значимість гіперглікемії у формуванні особливостей перебігу гострого середнього отиту та його ускладнень. Міжнародний медичний журнал. Том 28, №1(109); 2022 : 71-78.
 - 2) Філатова І.В., Шевченко Т.І., Філатова Г.А. Особливості клінічного перебігу гострого середнього отиту у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет. XII з'їзд отоларингологів 18-20 травня 2015р. Львів ; 2015 : 245-246.
4. **Установа, в якій проведено впровадження:** КНП "Міська клінічна лікарня №30» ХМР, м.Харків, вул. Гуданова 5/7.

5. Термін впровадження: 2021-2022 рр.

6. Результати застосування методу:

Позитивні (кількість спостережень) – 15

Невизначені (кількість спостережень) – 0

Заперечні (кількість спостережень) - 0

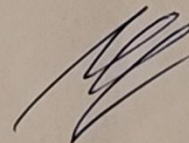
7. Ефективність впровадження: покращення ефективності лікування ускладненого перебігу гострого середнього отиту у пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози на основі удосконалення діагностики і визначення показань до оперативного втручання.

8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

КНП «Міська клінічна лікарня №30» ХМР



К.В.Коритник

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Харківського
національного медичного університету

МОЗ України
д. мед. н., професор М'ясоєдов В.В.



«_____» 20__ р.

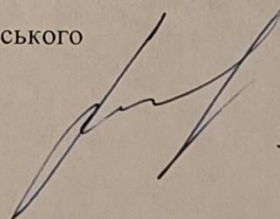
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Урахування коморбідного фону у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу як значимого патогенетичного фактору нетипового та ускладненого перебігу гострого середнього отиту.
- 2. Установа–розробник:** кафедра отоларингології та дитячої отоларингології Харківської медичної академії післядипломної освіти, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.
- 3. Джерела інформації:**
 - 1) Почуєва Т.В., Філатова І.В., Мірошніченко О.С., Філатова Г.А. Клінічний портрет пацієнта із цукровим діабетом 2 типу як основа формування особливого перебігу гострого середнього отиту. Отоларингологія. 2021; 6(4) : 14-25.
 - 2) Почуєва Т.В., Філатова Г.А. Особливості кісткового метаболізму у хворих на гострий середній отит на тлі порушення вуглеводного обміну. Отоларингологія. №3-4(5); 2022 : 23-35.

4. **Установа, в якій проведено впровадження:** кафедра оториноларингології Харківського національного медичного університету, 61000, м. Харків, пр. Науки, 4.
5. **Термін впровадження:** 2021-2022 рр.
6. **Результат впровадження :** дані, отримані в результаті досліджень, демонструють суттєвий вплив коморбідного фону не тільки у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, а й при транзиторній гіперглікемії на формування особливого клінічного перебігу гострого середнього отиту та розвиток його латентних ускладнень. Завдяки послідовності, логічності та ілюстративності оформлення пропозицій та висновків матеріал добре засвоюється і знаходить клінічний відгук під час проведення занять.
7. **Ефективність впровадження:** застосування впровадження у педагогічний процес дозволяє суттєво поглибити теоретичні знання із покращенням результатів діагностики та лікування на практиці.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри оториноларингології Харківського
національного медичного університету
доктор медичних наук



Лупир А.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор

КНП "Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної
медичної допомоги ім. проф. О.І.Мещанінова" ХМР

О.Ю.Полещук



«_____» 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Визначення отогенної етіології внутрішньочерепних ускладнень і розробка клініко-діагностичної та лікувальної тактики ускладненого перебігу гострого середнього отиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та гіперглікемією.
2. **Установа–розробник:** кафедра отоларингології та дитячої отоларингології Харківської медичної академії післядипломної освіти, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Почуєва Т.В., Філатова І.В., Філатова Г.А., Ієвлева В.І. Патогенетична значимість гіперглікемії у формуванні особливостей перебігу гострого

середнього отиту та його ускладнень. Міжнародний медичний журнал. Том 28, №1(109); 2022 : 71-78.

- 2) Філатова І.В., Шевченко Т.І., Філатова Г.А. Особливості клінічного перебігу гострого середнього отиту у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет. XII з'їзд отоларингологів 18-20 травня 2015р. Львів ; 2015 : 245-246.
- 3) Філатова І.В., Шевченко Т.І., Арнольд В.М., Мирошніченко О.Г., Філатова Г.А. Інформативність деяких кісткових маркерів у хворих з гострим середнім отитом на тлі інсуліннезалежного цукрового діабету. Матеріали щорічної традиційної весняної конференції Українського наукового товариства отоларингологів. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2016 ; 3-с. : 140-141.

4. Установа, в якій проведено впровадження: КНП "Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім.проф. О.І.Мещанінова" ХМР, Харків, 61103, пров. Балакірева 3а

5. Термін впровадження: 2019-2022 рр.

6. Результати застосування методу:

Позитивні (кількість спостережень) – 14

Невизначені (кількість спостережень) – 1

Заперечні (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність впровадження: покращення ефективності лікування внутрішньочерепних ускладнень гострого середнього отиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та вперше виявленою гіперглікемією на основі

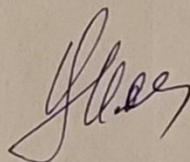
удосконалення діагностики і визначення показань до оперативного втручання.

8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча відділенням реанімації та
інтенсивної терапії

КНП «Міська клінічна лікарня швидкої
та невідкладної медичної допомоги
ім.проф.О.І.Мещанінова» ХМР



Ієвлева В.І.