

Т.В. ПОЧУЄВА, Г.А. ФІЛАТОВА

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ НА ТЛІ ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

*Кафедра отоларингології та дитячої отоларингології
Харківської медичної академії післядипломної освіти
(зав. – проф. Г.І. Гарюк)*

Серед всіх захворювань людського організму гострий середній отит (ГСО) складає 2,5%, сягаючи 25-30% серед захворювань вуха [9, 11, 16, 21, 24]. Статистичні дані КНП «Міська клінічна лікарня № 30» Харківської міської ради за 2018-2021 рр., проаналізовані нами, свідчать, що навіть при несприятливих епідеміологічних умовах питома вага дорослих пацієнтів з діагнозом «гострий середній отит» складає 6,65% від загальної кількості захворювань ЛОР-органів в стаціонарі, а прошарок пацієнтів з гострим середнім отитом серед захворювань вуха коливається від 18 до 30 %, що дорівнює в середньому 25% [18].

Але, незважаючи на успіхи в дослідженні етіопатогенезу та удосконалення схем лікування, не відбувається суттєвого зменшення показників захворюваності на ГСО дітей і дорослих, кількості різноманітних ускладнень, загрозливих для життя або тих, що суттєво впливають на його якість [10, 23, 25, 26].

Одним із ускладнень ГСО є мастоїдит. За даними Е. Таннінех (2003) [27], М.І. Безеги (2018) [1], його характерною сучасною ознакою є зміна клінічного перебігу, термінів розвитку і перебігу та відсутність «класичних» візуальних симптомів і ознак з почастішанням латентних малосимптомних форм. В цих випадках на певній стадії запалення і за певних сприятливих умов метаплазія епітелію і супутній мукоперіостит поширюються на систему комірок соскоподібного відростка з подальшою деструкцією

епітелію і розповсюдженням процесу [31]. 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 [6, 17, 29]. Сучасному латентному мастоїдиту найчастіше притаманна відсутність деструкції та рясного гнійного вмісту, тому процес в соскоподібному відростку можна означити як остеїт [3, 12], який за визначенням є запаленням кісткової тканини внаслідок інфекцій, травм або порушень обміну речовин. Тому дослідження впливу біохімічних змін при обмінних порушеннях на створення передумов та особливості перебігу запалення кісткових структур середнього вуха та соскоподібного відростка є актуальними.

Великого значення в цьому сенсі набуває цукровий діабет 2 типу (ЦД) як найпоширеніша обмінна патологія з невпинною тенденцією до зростання, схильністю формувати множинні ускладнення, які підвищують летальність і впливають на особливість перебігу багатьох захворювань [28, 30, 33]. Метаболічні і біохімічні зміни при ЦД 2 типу, які складають певний «клінічний портрет», здатні викликати та підтримувати запальний процес будь-де, в тому числі і в соскоподібному відростку, за певний проміжок часу до виникнення клінічних ознак [19]. Так, серед пацієнтів із внутрішньоче-

репними ускладненнями запалень ЛОР-органів, 81% були отогенними внаслідок ГСО, із них у 73% – на тлі доведеного значного порушення метаболізму глюкози у вигляді встановленого ЦД 2 типу або виразної стійкої гіперглікемії і кетоацидозу [18].

Проведено численні дослідження (в тому числі і експериментальні) метаболізму кісткової тканини та стану опорно-рухового апарату на тлі ЦД і доведено вплив наявності ЦД на активізацію процесів резорбції кістки, зміну мінеральної щільності останньої і дисбаланс процесів ремоделювання [7, 22]. Слід зауважити, що стосовно впливу на показники кісткової резорбції – ремоделювання кістки ЦД 2 типу існують різноспрямовані відомості, що, можливо, залежить від нозології, для якої ЦД 2 типу є коморбідною патологією [2, 4, 8]. Нашими попередніми дослідженнями доведено розбіжність клініко-анамнестичних, об'єктивних даних і результатів інструментальних методів обстеження у хворих на ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози і отогенних внутрішньочерепних ускладнень ГСО як прояву перебігу «первинного» латентного мастоїдиту [18, 20]. Вплив ЦД на стан кісткової тканини, наявність «прозапального фону» у таких хворих, формування латентного мастоїдиту на тлі порушень вуглеводного обміну і його статистична значимість в клініці ГСО та його внутрішньочерепних ускладнень зумовили актуальність дослідження.

Мета дослідження: визначити особливості метаболізму кісткової тканини у хворих на ГСО на тлі порушень вуглеводного обміну.

Матеріали та методи дослідження

За нашими даними [20], різні прояви порушень метаболізму глюкози в 2020-2021 рр. мали місце у 32,6% хворих на ГСО, із них майже в половині випадків (49,3%) діагноз ЦД 2 типу був встановлений до надходження в стаціонар. Загалом порушення вуглеводного обміну проявлялись не тільки при встановленому діагнозі ЦД, а мали місце у достатньої кількості хворих у вигляді «немотивованої» транзиторної гіперглікемії, наявністю глюкози в сечі та альбуміну-

рії на тлі гіпертонічної хвороби, підвищеної маси тіла, що загалом може розглядатись як метаболічний синдром. Тому із загальної кількості хворих, які прийняли участь у клінічному обстеженні (140 пацієнтів) на першому етапі дослідження, було виділено 73 пацієнти віком від 18 до 79 років, які в 2020-2021 рр. знаходились в КНП «МКЛ № 30» ХМР на стаціонарному лікуванні з приводу ГСО (Н 65.0).

Всі пацієнти відповідно до мети дослідження і результатів першого етапу були рандомізовані в 4 групи (рис. 1):

- 1-у групу склали 17 пацієнтів із ГСО з відсутністю порушень вуглеводного обміну і патології біляносових пазух;
- до 2-ї групи увійшли 15 хворих на ГСО з патологією біляносових пазух та відсутністю порушень вуглеводного обміну;
- до 3-ї групи увійшли 20 пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу;
- 4-у групу склав 21 хворий на ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози.

Пацієнти з ГСО при відсутності порушень вуглеводного обміну також були розподілені на 2 групи за принципом наявності або відсутності риногенного чинника ГСО.



Рис. 1. Дизайн дослідження. Принцип відбору пацієнтів

Оскільки пацієнти до дослідження були відібрані з відповідних груп клінічного обстеження за методом випадкової вибірки, для підтвердження коректності формування груп нами проведено аналіз відповідності груп за віком (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика вікової структури пацієнтів в дослідженні

Група	Вік	
Групи клінічного дослідження		
I-а (ГСО)	37,2±2,15 ○○, ○○○	
II-а (ГСО+синусит)	44,1±2,8 ○○○○○	
III-я (ГСО+ЦД 2 типу)	61,5±1,2 ○○○○	
IV-а (ГСО+порушення метаболізму глюкози)	51,7±1,8 ○○○○○○	
Групи дослідження кісткового метаболізму		
1-а (ГСО)	35,6±2,7 **, ***	
2-а (ГСО+синусит)	42±3,5 *****	
3-я (ГСО+ЦД 2 типу)	62,9±2,4 *****	
4-а (ГСО+ порушення метаболізму глюкози)	50,5±2,4 *****	
Достовірність відмінностей між групами (p<0,05)		
Умовна позначка ○	Умовна позначка *	Умовна позначка •
I-II групи ○	1-2 групи *	I-1 групи •
I-III групи ○○	1-3 групи **	II-2 групи ••
I-IV групи ○○○	1-4 групи ***	III-3 групи •••
II-III групи ○○○○	2-3 групи ****	IV-4 групи ••••
II-IV групи ○○○○○	2-4 групи *****	
III-IV групи ○○○○○○	3-4 групи *****	

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-ї груп від аналогічних показників у пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози (3-4-а групи). Пацієнти 1-ї та 2-ї груп 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.

Аналогічні тенденції встановлено при проведенні аналізу розподілу хворих за статтю (рис. 2).

Загалом серед пацієнтів виявлено переважання осіб жіночої статі – як в групі клінічного дослідження, так і в групі дослідження метаболізму кісткової тканини (1:1,8 та 1:1,5, відповідно). Достовірно мало місце переважання пацієнтів із ГСО жіночої статі в групах клінічного дослідження і, зокрема, дослідження кісткового метаболізму при наявності порушень метаболізму глюкози (4-а 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.

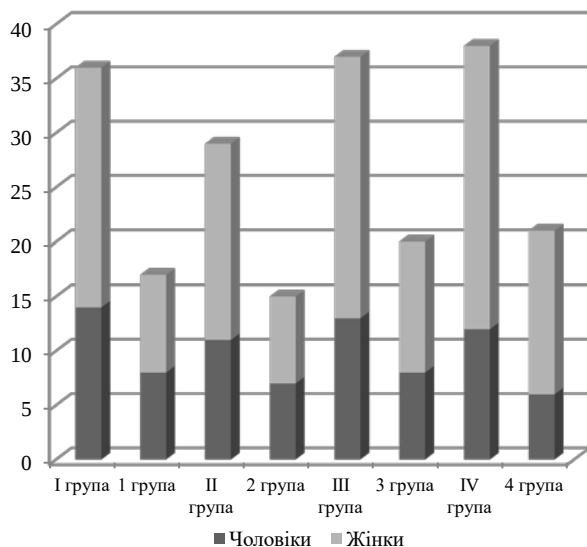


Рис. 2. Розподіл пацієнтів у групах дослідження за статтю.

Всім хворим було проведено клінічний аналіз крові, сечі, визначення вмісту глюкози периферичної крові, вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) і кальцію сироватки крові. Як загальнодоступний показник, в якості маркеру кісткової резорбції досліджувався рівень паратгормону, як маркер ремоделювання кістки визначався вміст остеокальцину сироватки крові.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою програми Statistica 10/0 (StatSoft, USA номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J). Для встановлення наявності кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками обчислювався і аналізувався показник кореляції за Пірсоном. Кількісні дані наведено у вигляді середнього значення (M) та стандартного відхилення (+SD). Для порівняння достовірності показників між групами використовували t-критерій Стюдента. Достовірною вважали відмінність при $p < 0,05$.

Результати дослідження

Для візуалізації і загальної характеристики отриманих в ході дослідження статистичних даних було побудовано діаграму розмаху (рис. 3), яка дозволяє за рахунок аналізу стійких центральних тенденцій та розкиду надати загальну статистичну оцінку сукупності, що аналізується.

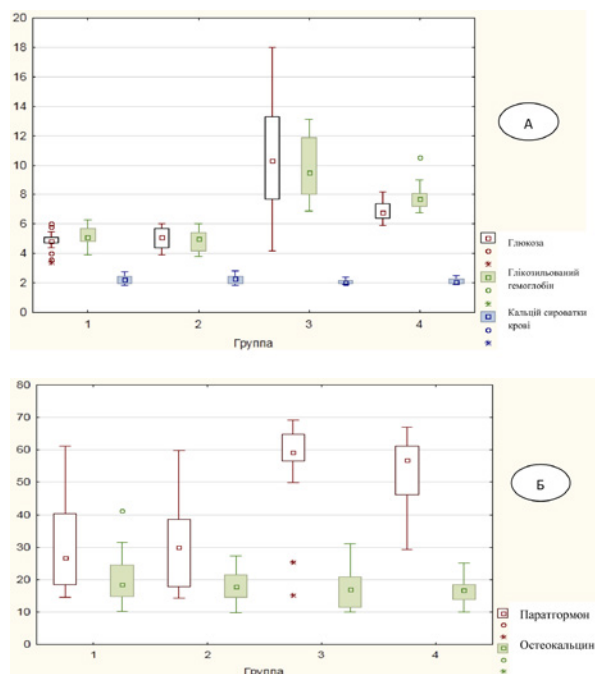


Рис. 3. Діаграма розмаху показників вуглеводного обміну і кальцію (А) та маркерів метаболізму кісткової тканини (Б).

На представленій діаграмі (А) показано наявність значного підвищення вмісту глюкози та глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів 4-ї та, в більшому ступені, 3-ї групи порівняно до показників у хворих 1-ї та 2-ї груп. При цьому рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів 1-ї та 2-ї 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-а 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 викиду 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-ї та 2-ї 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-ї групи. В цілому діаграма підтверджує коректний розподіл пацієнтів в групи з урахуванням порушень вуглеводного обміну.

Вміст паратгормону (Б) є відповідним описаній вище тенденції значного підви-

щення показника в 3-й та 4-й групах з відмінностями центральних тенденцій. В 3-й 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 наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Показники метаболізму кісткової тканини у хворих на гострий середній отит

	Групи хворих			
	1-а (ГСО) (n=17)	2-а (ГСО+синусит) (n=15)	3-я (ГСО+ЦД 2 типу) (n=20)	4-а (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

Примітки:

- * - достовірність відмінності між показниками 1-ї та 2-ї груп ($p<0,001$);
- ** - достовірність відмінності між показниками 1-ї та 3-ї груп ($p<0,001$);
- *** - достовірність відмінності між показниками 1-ї та 4-ї груп ($p<0,001$);
- **** - достовірність відмінності між показниками 2-ї та 3-ї груп ($p<0,001$);
- ***** - достовірність відмінності між показниками 2-ї та 4-ї груп ($p<0,001$);
- ***** - достовірність відмінності між показниками 3-ї та 4-ї груп ($p<0,001$).

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

Рівень глікозильованого гемоглобіну був підвищеним у хворих 3-ї та 4-ї груп: при наявності ЦД 2 типу (3-я група) та транзиторних порушень метаболізму глюкози (4-а група) із достовірною різницею між аналогічними даними у пацієнтів із ГСО (1-а група) та пацієнтів із ГСО на тлі патології БНП (2-а 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-ї та 4-ї груп ($p<0,001$) при відсутності достовірних

відмінностей хворих на ГСО 1-ї та 2-ї 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-ї групи із ГСО на тлі ЦД 2 типу і у хворих із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози в 4-й групі ($p<0,001$) порівняно до показників пацієнтів 1-ї та 2-ї груп із ГСО без порушень вуглеводного обміну. На відміну від попередніх показників, рівень паратгормону статистично не відрізнявся як у пацієнтів 1-2-ї, так і у хворих 3-4-ї 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-ї групи та порівняним помірним зниженням його рівня у хворих 2; 3-ї і, найбільш виражено, у хво-

рих із ГСО на тлі наявності тимчасового порушення метаболізму глюкози (4-а група). Однак при проведенні статистичної обробки отриманих 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-а група) та хворих із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози (4-а 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-я та 4-а 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).

Таблиця 3

Характеристика корелятивних зав'язків в оцінці метаболізму кісткової тканини у пацієнтів із гострим середнім отитом

	Групи			
	1-а (ГСО) (n=17)	2-а (ГСО+синусит) (n=15)	3-я (ГСО+ЦД 2 типу) (n=20)	4-а (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	–	–	–	+ ($r=0,518$)

Загалом встановлено відсутність кореляції рівнів глюкози крові і гликозильованого гемоглобіну, вмісту паратгормону, остеокальцину і кальцію у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп при відсутності ознак порушень метаболізму глюкози. Винятком є встановлений слабкий зворотній зв'язок між показниками паратгормону та кальцію у пацієнтів

1-ї групи з ГСО. За наявності у хворих порушень вуглеводного обміну як у вигляді встановленого ЦД 2 типу (3-я група), так і при транзиторній гіперглікемії і ознаках порушення обміну глюкози (4-а група) встановлено наявність корелятивних зав'язків між рівнем глюкози крові та глікозильованим гемоглобіном, яка є сильною у

пацієнтів 3-ї групи на тлі ЦД 2 типу і слабкою ($r=0,44$) – у хворих із порушенням метаболізму глюкози (4-а 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-я група), так і при виявленні ознак порушень метаболізму глюкози у хворих 4-ї групи ($r=0,705$ і $r=0,81$, відповідно).

На тлі ЦД 2 типу у пацієнтів 3-ї групи встановлено сильну зворотню кореляцію 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-ї групи сприяло формуванню прямої кореляції між вмістом остеокальцину та рівнем кальцію сироватки крові ($r=0,52$).

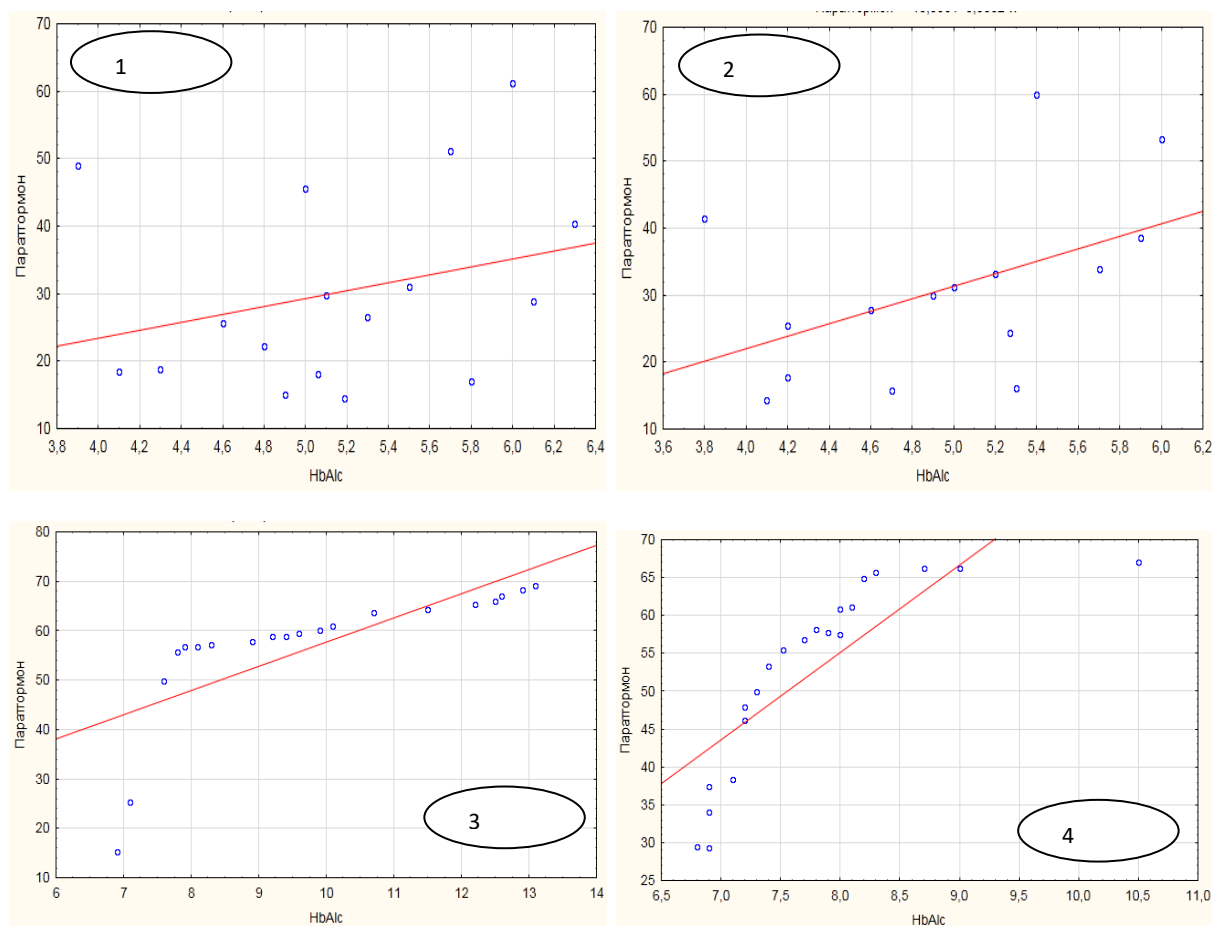


Рис. 3. Порівняльна характеристика виразності корелятивних зав'язків показників глікозильованого гемоглобіну та паратгормону в залежності від порушення вуглеводного обміну.

Обговорення результатів дослідження

За отриманими в ході дослідження даними і після проведення їх аналізу встановлено, що характер метаболізму кісткової тканини у пацієнтів з ГСО на тлі порушень вуглеводного обміну має суттєві відміннос-

ті, які проявляються активізацією процесів резорбції порівняно до відсутності аналогічних змін кісткового метаболізму у хворих на ГСО без порушень метаболізму глюкози.

Серед показників, що вивчались, вагомого значення набуває порівняне підвищення рівня паратгормону у пацієнтів на тлі

означених порушень обміну глюкози. На суттєвий патогенетичний вплив гіперглікемії та процесів і ступеню глікозування вказують визначена кореляція між показниками глюкози і глікозильованого гемоглобіну, а також паратгормону і глікозильованого гемоглобіну. Відсутність достовірної різниці між означеними показниками у обстежених 1-2-ї і 3-4-ї груп також свідчить на користь патогенетичного значення гіперглікемії і порушення метаболізму глюкози в формуванні особливостей клінічного перебігу ГСО із залученням процесів зміни метаболізму кісткової тканини.

Паратгормон є визнаним доступним для застосування в рутинній практиці маркером резорбції кісткової тканини. Хоча існують деякі розбіжності щодо стану кісткового метаболізму і, зокрема, вмісту паратгормону у хворих на ЦД 2 та 1 типів, більшість дослідників вважають притаманним пацієнтам із ЦД 2 типу із захворюваннями опорно-рухової системи активізацію процесів резорбції кісткової тканини з підвищенням показників рівня паратгормону сироватки крові і наявністю кореляції показника з рівнем глікозування білків за даними глікозильованого гемоглобіну [5, 13, 14, 32]. Отримані нами дані збігаються із даними інших дослідників по вмісту паратгормону у хворих на цукровий діабет II типу як по спрямованості змін, так і за числовими значеннями. Аналізом отриманих даних підтверджена залежність процесів резорбції від ступеню глікозування, що виявляли і інші дослідники [2, 4, 5, 32] у хворих на ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози, і що, вочевидь, є проявом загального впливу гіперглікемії на зміни метаболізму кісткової тканини, не залежить від нозології (ГСО), але здатна змінити звичайний перебіг ГСО.

Наші дослідження свідчать про доступність та інформативність показника в обстеженні пацієнтів з ГСО на тлі порушень вуглеводного обміну на будь-якому рівні надання отоларингологічної допомоги і доцільність включення його в алгоритм обстеження пацієнтів із ГСО при наявності або підозрі на порушення метаболізму глюкози.

Слід відмітити, що у жодного зі 140 пацієнтів в клінічній частині нашого дослі-

дження не було ЦД 1 типу, тому при проведенні визначення стану метаболізму кісткової тканини питання включення пацієнтів із ЦД 1 типу та визначення порівняних особливостей метаболізму при ЦД 1 та 2 типу не було актуальним. Натомість отримані дані, їх спрямованість і відсутність визначальної різниці між показниками у хворих на ГСО 3-ї та 4-ї груп свідчать про клінічне значення врахування «малих ознак» навіть тимчасових порушень метаболізму глюкози (транзиторна гіперглікемія, наявність глюкози та білку в сечі тощо), оскільки на тлі певних біохімічних особливостей гомеостазу виникають зміни кісткового метаболізму тієї ж спрямованості, виразності і залежності, як і у пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу. Встановлена достовірна різниця вмісту глюкози і глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів 3-ї групи на тлі ЦД 2 типу і у хворих 4-ї групи при підвищенні в обох групах свідчить скоріше про значення саме порушень вуглеводного обміну за певний проміжок часу, а не про їх вираженість. Таке припущення підтверджується визначеними нами раніше особливостями клінічного перебігу ГСО на тлі ЦД 2 типу і при транзиторній гіперглікемії, які збігаються [18, 20].

Активізація процесів кісткової резорбції на тлі порушень метаболізму глюкози супроводжується зниженням показників кісткового ремоделювання за вмістом остеокальцину та кальцію. Отримані дані за спрямованістю і чисельністю знаходяться у відповідності до результатів інших досліджень стосовно стану метаболізму кісткової тканини у хворих на тлі ЦД [8, 19, 32]. Деякі розбіжні дані існують стосовно зниження рівня кальцію в сироватці крові у хворих на ГСО та при його ускладненнях з боку соскоподібного відростка [15]. Ми вважаємо, що рівень кальцію крові є досить мінливим, часо- і гормонозалежним показником, який вказує на наявність проблеми при суттєвому зниженні (у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп показник нижче референтного значення мав місце у 8 та 7 випадках, відповідно) і не виключає певних змін кісткового обміну за нормальних значень (у 6 та 7 випадках, відповідно).

В той же час нами в дослідженні встановлено відсутність значних змін кісткового

метаболізму з певним балансом процесів резорбції – ремоделювання кістки у пацієнтів із ГСО без порушень метаболізму глюкози. Відсутність статистичної різниці показників між 1-ю та 2-ю групами і між 3-ю та 4-ю групами при збереженні високої достовірності відмінності між 1-2-ю і 3-4-ю групами, свідчить про патогенетичну значимість глюкозозалежних метаболічних змін кісткових структур на тлі порушень вуглеводного обміну, а також про перевагу «класичних» механізмів запалення слизової оболонки середнього вуха в 1-й та 2-й групах.

Відсутність значимої кореляції показників у пацієнтів із ГСО без порушень вуглеводного обміну, на наш погляд, свідчить про відсутність патогенетичного впливу метаболічних розладів на стан кісткового метаболізму і залучення до запалення кісткових структур. Беручи до уваги клінічну картину, можливо припустити, що запальний процес в цих випадках обмежується межами слизової оболонки і є більш сприятливим. Виявлений слабкий зворотній зв'язок паратгормон-кальцій у пацієнтів із ГСО без наявності змін біляносових пазух і за відсутності інших даних, вірогідно відображає лише фізіологічно зумовлений зв'язок паратгормон-кальцій.

Висновки

Метаболізму кісткової тканини у хворих на ГСО на тлі порушень вуглеводного обміну притаманні суттєві патогенетичні відмінності, які полягають в доведеному впливі глікозування на активізацію процесів резорбції кістки. В якості порушень вуглеводного обміну значення для формування особливостей перебігу ГСО набувають не тільки ЦД саме 2 типу, а і транзиторні порушення метаболізму глюкози за умов підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну.

Визначення рівню паратгормону сироватки крові є доступним інформативним методом для виділення із загального потоку хворих із ГСО на тлі порушення вуглеводного обміну пацієнтів із передумовами залучення кісткових структур соскоподібного відростка з формуванням латентного мастоїдиту.

У пацієнтів із ГСО та навіть малими ознаками транзиторного порушення метаболізму глюкози дослідження рівня глікозильованого гемоглобіну є доцільним для визначення наявності і сили впливу гіперглікемії на метаболізм кісткової тканини і вірогідність формування остеїту соскоподібного відростка. В той же час вміст маркера ремоделювання кістки –остеокальцину і кальцію сироватки крові за наявності тенденції при відсутності достовірності змін не виявилися інформативними.

Оскільки пацієнти із ГСО на тлі порушення обміну глюкози достовірно відрізняються від хворих із ГСО без означених порушень за віком і статтю, то вік старше 50 років і належність до жіночої статі доцільно враховувати при оцінці ризику можливого розвитку латентного мастоїдиту.

Наявність різноспрямованих корелятивних зв'язків рівня глюкози і глікозування з показниками кісткової резорбції у хворих на ГСО на тлі ЦД 2 типу (за відсутності вагомих риногенних чинників і певної клінічної картини) підтверджує значення патогенетичного впливу метаболічних порушень кісткової структури (в тому числі і соскоподібного відростка) для формування «первинного остеїту» останнього.

Транзиторні порушення метаболізму глюкози у хворих на ГСО (4-а група) супроводжуються формуванням подібних корелятивних зв'язків такої ж спрямованості, що і при цукровому діабеті 2 типу, але дещо меншої сили, крім відповідності «глікозильований гемоглобін – паратгормон», що підтверджує значимість впливу навіть транзиторних порушень вуглеводного обміну на стан метаболізму кісткової тканини, можливий розвиток остеїту соскоподібного відростка та формування передумов для виникнення ускладнень ГСО. Оскільки ЦД 2 типу часто маніфестує іншими запальними захворюваннями, до обстеження цієї категорії хворих із ГСО, особливо за наявності ознак «нетипового» клінічного перебігу слід підходити з позицій ретельного обстеження для виявлення і корекції наслідків порушення метаболізму глюкози та розробки адекватної тактики лікування і подальшого нагляду.

1. Bezeha MI. [Improving the efficiency of treatment of patients with acute otitis media complicated mastoiditis using modified conservative and surgical techniques] [dissertation]. Kiev: State Institution «O. S. Kolomiychenko Institute of otolaryngology of National academy of medical sciences of Ukraine»; 2018. 186 p. Available from: http://www.iol.com.ua/article/bezega_dis.pdf. [In Ukrainian].
2. Botella Martínez S, Varo Cenarruzabeitia N, Escalada San Martín J, Calleja Canelas A. The diabetic paradox: Bone mineral density and fracture in type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(9):495-501. doi: 10.1016/j.endonu.2016.06.004.
3. Chitadze K, Jorbenadze T, Adamia M. [Pathomorphological changes under latent mastoiditis]. *Georgian Med News.* 2017;(267):111-4. [Article in Russian].
4. Compston J. Type 2 diabetes mellitus and bone. *J Intern Med.* 2018;283(2):140-153. doi: 10.1111/joim.12725. [Article in English].
5. Furst JR, Bandeira LC, Fan WW, Agarwal S, Nishiyama KK, McMahon DJ, Dworakowski E, Jiang H, Silverberg SJ, Rubin MR. Advanced Glycation Endproducts and Bone Material Strength in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2502-10. doi:10.1210/jc.2016-1437.
6. 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;22(6):391-4. doi:10.1053/ajot.2001.28075.
7. Kanazawa I, Sugimoto T. Diabetes Mellitus-induced Bone Fragility. *Intern Med.* 2018;57(19):2773-85. doi:10.2169/internalmedicine.0905-18.
8. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism [Review]. *Endocr J.* 2017;64(11):1043-53. doi:10.1507/endocrj.EJ17-0323.
9. Kenna MA. Otitis media and the new guidelines. *J Otolaryngol.* 2005;34 Suppl 1:S24-32.
10. Khoruziy OI. [Pathomorphological and clinical and biochemical assessment of treatment tactics for acute otitis media with sensorineural hearing loss] [dissertation]. Ternopol: I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; 2015. 143 p. Available from: http://www.iol.com.ua/article/khoruziy_dis.pdf. [In Ukrainian].
11. Krivopalov AA, Fanta IV. [Acute otitis media: epidemiology, classification, etiology and treatment]. *Medical Council.* 2016;(4):53-5. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-53-55>. [Article in Russian].
12. 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;12(3):224-30. doi:10.5152/iao.2016.2620.
13. Lewiecki EM. Management of skeletal health in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2010;13(4):324-34. doi: 10.1016/j.jocd.2010.06.004.
14. Makras P, Anastasilakis AD. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Metabolism.* 2018;80:57-65. doi: 10.1016/j.metabol.2017.10.003.
15. Malovana IV. [Differentiated approaches to correction of metabolic disorders in patients with purulent otitis media] [dissertation]. Ternopil: Ternopil National Medical University; 2008. 168 p. [In Ukrainian].
16. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036226>.
17. 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;135:110137. doi:10.1016/j.ijporl.2020.110137.
18. Pochuieva TV, Filatova GA, Filatova IV, Iyevleva VI. [Pathogenetic significance of hyperglycemia in the formation of the course peculiarities of acute otitis media and its complications]. *International Medical Journal.* 2022;4:71-9. [Article in Ukrainian].
19. Pochuieva TV, Filatova IV, Miroshnichenko OS, Filatova GA. Clinical portrait of a patient with type 2 diabetes mellitus as the basis for the specific course of acute otitis media. *Otolaryngology.* 2021; 4(6): 14-25. DOI 10.37219/2528-8253-2021-6-14. [Article in Ukrainian].
20. Pochuieva T, Filatova A, Filatova I. Features of the clinical course of acute otitis media in patients with impaired carbohydrate metabolism. *EUREKA: Health Sciences.* 2022;(1):17-29. doi: <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002280>.
21. 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;38(4):448-53. doi: 10.1093/fampra/cmaa150.
22. Sanches CP, Vianna AGD, Barreto FC. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:85. doi:10.1186/s13098-017-0278-1.
23. Schilder AG, Marom T, Bhutta MF, Casselbrant ML, Coates H, Gisselsson-Solén M, Hall AJ, Marchisio P, Ruohola A, Venekamp RP, Mandel EM. Panel 7: Otitis Media: Treatment and Complications. *Otolaryngol Head Neck Surg.*

- 2017;156(4_suppl):S88-S105. doi: 10.1177/0194599816633697.
24. Seidel DU, Bode S, Kostev K, Park JJ. Incidence of Inner Ear Disorders in Various Forms of Acute Otitis Media in ENT Practices in Germany. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(3_suppl):325S-332S. doi: 10.1177/0145561320930568.
25. Shirai N, Preciado D. Otitis media: what is new? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;27(6):495-8. doi:10.1097/MOO.0000000000000591.
26. Smith A, Gutteridge I, Elliott D, Cronin M. Acute otitis media associated bilateral sudden hearing loss: case report and literature review. *J Laryngol Otol.* 2017;131(S2):S57-S61. doi: 10.1017/S0022215117000779.
27. Tanninex E. [Peculiarities of the clinical course of acute mastoiditis]. *Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej.* 2003;(2):86-8. [In Ukrainian]
28. 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;15(3):487-97. doi:10.1586/14737167.2015.1024661.
29. Wiertsema SP, Veenhoven RH, Sanders EA, Rijkers GT. Immunologic screening of children with recurrent otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5(4):302-7. doi:10.1007/s11882-005-0070-4.
30. 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;86(1022):711-8. doi: 10.1136/pgmj.2010.100917.
31. Yashan AI, Khoruzhy IV. [The influence of dead lymphocytes from middle ear secretion on the development of sensorineural hearing impairment associated with acute otitis media]. *Vestn Otorinolaringol.* 2015;(1):17-20. doi: 10.17116/otorino.201580117-20. [Article in Russian].
32. Zhao C, Liu G, Zhang Y, Xu G, Yi X, Liang J, Yang Y, Liang J, Ma C, Ye Y, Yu M, Qu X. Association between serum levels of bone turnover markers and bone mineral density in men and women with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(4):e23112. doi: 10.1002/jcla.23112.
33. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98. doi:10.1038/nrendo.2017.151.

Надійшла до редакції 01.0.2022

© Т.В. Почуєва, Г.А. Філатова, 2022

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ НА ТЛІ ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

Почуєва ТВ, Філатова ГА

Харківська медична академія післядипломної освіти

Email: ane4kafilatova@ukr.net

А н о т а ц і я

Актуальність дослідження зумовлена невизначеністю впливу порушень вуглеводного обміну на особливості метаболізму кісткової тканини у хворих на гострий середній отит (ГСО).

Мета дослідження: визначити особливості метаболізму кісткової тканини у хворих на ГСО на тлі порушень вуглеводного обміну.

Матеріали та методи дослідження: Було обстежено 73 пацієнта віком від 18 до 79 років (серед них – 29 чоловіків та 44 жінки) які, відповідно меті дослідження, рандомізовані в 4 групи. 1-у групу склали 17 пацієнтів з гострим середнім отитом, до 2-ї увійшли 15 хворих на ГСО у поєднанні з патологією біляносових пазух, 3-ю групу склали 20 хворих на ГСО на тлі цукрового діабету 2 типу, до 4-ї групи був віднесений 21 пацієнт із ГСО з ознаками транзиторного порушення метаболізму глюкози. На тлі клінічного обстеження у всіх хворих визначався вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), кальцію сироватки крові, рівень паратгормону як маркеру кісткової резорбції і остеокальцину як маркеру ремоделювання кістки.

Результати дослідження та їх обговорення: Проведеною статистичною оцінкою сукупностей показників, які аналізувались, визначено достовірну відмінність показників 1-2-ї груп від 3-4-ї груп, при тому, що між 1 та 2 і 3 та 4 групами достовірної різниці метаболізму кісткової тканини не встановлено

($p > 0,05$). Достовірно підвищеним був рівень глікозильованого гемоглобіну навіть за транзиторних ознак порушень вуглеводного обміну ($5,17 \pm 0,17\%$, $4,95 \pm 0,17\%$, $9,8 \pm 0,46\%$ і $7,78 \pm 0,19\%$ в 1, 2, 3 та 4-й групах, відповідно). Вміст паратгормону знаходився в межах референтних значень показника, але виявився достовірно ($p < 0,001$) підвищеним за наявності порушень метаболізму глюкози ($56,8 \pm 3,02$ і $52,56 \pm 2,7$ пг/мл в 3 та 4-й групах, відповідно). Вміст остеокальцину та кальцію мав тенденцію до зменшення на тлі ЦД 2 типу (3-я група) і на тлі транзиторних порушень (4-а група), але без достовірної різниці ($p > 0,05$). Аналізом кореляції означених показників встановлено сильний взаємозв'язок рівнів глюкози та глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів 3-ї групи і середньої сили у пацієнтів 4-ї групи ($r = 0,832$ та $r = 0,44$, відповідно). Підвищення рівня паратгормону на тлі порушень вуглеводного обміну відбувалось за наявності прямої кореляції останнього з рівнем глікозильованого гемоглобіну в 3-й та 4-й групах ($r = 0,705$ і $r = 0,81$, відповідно). Зворотні кореляції вмісту кальцію, які складають $r = -0,77$ та $r = -0,56$ з рівнем паратгормону і $r = -0,79$ та $r = -0,44$ з рівнем глікозильованого гемоглобіну виявлені у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп, відповідно. За відсутності порушень метаболізму глюкози в 1-й та 2-й групі наявності значимих кореляцій не встановлено, за винятком фізіологічно зумовленої кореляції рівнів паратгормону та кальцію в 1-й групі ($r = -0,489$).

Висновки: Порушення вуглеводного обміну негативно впливають на метаболізм кісткової тканини за рахунок активізації процесів резорбції кістки, що проявляється корелюючим із рівнем глікозильованого гемоглобіну підвищенням вмісту паратгормону з патогенетичним значенням як цукрового діабету 2 типу, так і транзиторних порушень вуглеводного обміну. У цієї категорії пацієнтів вміст паратгормону і його динаміка, а також визначення глікозильованого гемоглобіну навіть при транзиторних порушеннях вуглеводного обміну є інформативними.

Ключові слова: кістковий метаболізм, порушення вуглеводного обміну, гострий середній отит, паратгормон, глікозильований гемоглобін.

PECULIARITIES OF BONE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS WITH ACUTE OTITIS MEDIA WITH IMPAIRED CARBOHYDRATE METABOLISM

Pochuieva TV, Filatova GA
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education
Email: ane4kafilatova@ukr.net

Abstract

Introduction: Relevance of the study is due to the unrecognized effect of carbohydrate metabolism disorders on bone tissue metabolism in patients with acute otitis media (AOM).

Aim: to determine the peculiarities of bone tissue metabolism in patients with AOM caused by disorders of carbohydrate metabolism.

Materials and methods: Our study included 73 patients aged 18 to 79 (29 males and 44 females) who were randomized into 4 groups according to the aim of the research:

Group 1 – 17 patients with AOM,

Group 2 – 15 patients with AOM combined with paranasal sinus pathology,

Group 3 – 20 patients with AOM on the background of type 2 diabetes mellitus,

Group 4 – 21 patients with AOM combined with transitory disorders of glucose metabolism.

On the basis of clinical examination all patients were tested for glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), blood calcium level and parathormone as a marker of bone resorption and osteocalcin as a marker of bone remodeling.

Results of the study and discussion: The statistical evaluation of the indicators identified a reliable difference between groups 1-2 and groups 3-4, while between groups 1 and 2, 3 and 4 reliable difference in metabolic parameters of bone tissue has not been established. The level of glucosylated hemoglobin was significantly elevated even for transitory signs of carbohydrate metabolism disorders ($5,17 \pm 0,17\%$, $4,95 \pm 0,17\%$, $9,8 \pm 0,46\%$ and $7,78 \pm 0,19\%$ in groups 1, 2, 3 and 4 respectively). The value of parathormone was within the reference values, but it proved to be significantly ($p < 0,001$) higher in glucose metabolism disorders ($56,8 \pm 3,02$ pg/ml and $52,56 \pm 2,7$ pg/ml in groups 3 and 4, respectively). The amount of osteocalcin and calcium tended to decrease in type 2 diabetes mellitus (group 3) and in transitory disorders (group 4), but without a significant difference ($p > 0,05$).

Correlation analysis revealed a strong correlation between glucose and glucosylated hemoglobin levels in patients in group 3 and the average strength in patients in group 4 ($r = 0,832$ and $r = 0,44$, respectively). The increase of parathormone level on the basis of carbohydrate metabolism disorders was due to the presence of correlation with the level of glucosylated haemoglobin in groups 3 and 4 ($r = 0,705$ and $r = 0,81$ respectively). Calcium correla-

tions of $r=-0.77$ and $r=-0.56$ with parathormone level and $r=-0.79$ and $r=-0.44$ with glucosylated haemoglobin level were found in patients of groups 3 and 4 accordingly. In the absence of glucose metabolism disorders in groups 1 and 2, no significant correlations were found, except for physiologically determined correlations of parathormone and calcium levels in group 1 ($r=-0.489$).

Conclusions: Disorders of carbohydrate metabolism negatively affect metabolism of bone tissue due to activation of bone resorption processes. This is manifested by correlated with the level of glycosylated hemoglobin by an increase in the amount of parathormone with pathogenetic significance of both type 2 diabetes mellitus and transitory disorders of carbohydrate metabolism. In this category of patients, the level of parathormone and its dynamics, as well as the determination of glucosylated hemoglobin are informative even in transitory disorders of carbohydrate metabolism.

Keywords: bone metabolism, carbohydrate metabolism disorders, acute otitis media, parathormone, glucosylated hemoglobin.