

Г.А. ФІЛАТОВА

ВПЛИВ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ І ПРОЯВІВ ДИСЛІПІДЕМІЇ НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ І ОСОБЛИВОСТІ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ПЛЕЯД У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ

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

За визначенням, гострий середній отит (ГСО) – це гостре запалення слизової оболонки всіх порожнини середнього вуха, але передусім – слизової оболонки барабанної порожнини, яке діагностується при наявності комбінації певних критеріїв [16]. ГСО є перш за все захворюванням дитячого віку і найпоширенішою дитячою інфекцією, для лікування якої у всьому світі призначаються антибіотики [1, 30, 40]. Сучасні глобальні дослідження свідчать про те, що показники захворюваності на ГСО зменшуються з віком, складаючи у пацієнтів до 25 років – 3,1-3,5%, а від 25 до 85 років – 1,5-2,3%, з імовірними показниками до 1-1,5% у багатих ресурсах країн [22]. Переважна більшість медичної літератури зосереджена на діагностиці, лікуванні та ускладненнях ГСО у дітей, і значна частина інформації про цю нозологію у дорослих екстраполюється з досліджень у дітей [8, 24, 31]. В Україні відсоток дорослих хворих на ГСО в ЛОР-стаціонарі складає 6,7% серед всіх захворювань ЛОР-органів і близько 30% – в структурі захворювань вуха [28].

Незважаючи на рівень наведених показників і тенденцію до зменшення частоти з віком, ГСО у дорослих має великий медичний, соціальний та економічний вплив [17, 22, 32], оскільки діагностика і лікування ГСО завжди потребує клінічної майстерності, індивідуалізованого підходу і фінансових затрат, і, в разі зниження пильності, захворювання призводить до ускладнень, загрозливих для життя, або таких, що сутте-

во знижують його якість, в тому числі за рахунок негнйних ускладнень з боку інших органів та систем [13, 20, 37].

З плином часу та появою сучасних методів інструментального обстеження з'являються нові відомості з етіології та патогенезу ГСО, зокрема у дорослих. Так КТ-дослідженням виявлено можливість залучення до запального процесу різної частки комірок соскоподібного відростка при ГСО без класичних ознак мастоїдиту у дорослих, що знаходиться у відповідності до досліджень Е. Таннінех [39], М.І. Безеги [3] про частоту розвитку його атипичних латентних форм і до даних про перевагу отогенної етіології серед чинників внутрішньочерепних ускладнень захворювань ЛОР-органів [25]. Слід наголосити, що наводяться різні статистичні дані про зростання питомої ваги мастоїдиту з віком у пацієнтів старше 20 років (11,4 проти 3,7 у молодших за 20 років на 10 000 епізодів ГСО) [18, 19].

Етіологія і патогенез ГСО у дорослих набувають нових рис за рахунок тривалого впливу факторів зовнішнього середовища, що модифікує імунну відповідь, зміни функціонування гомеостатичних ланок з віком на тлі сформованої коморбідної патології. Складна взаємодія різних модифікованих факторів здатна призвести до зміни перебігу гострого середнього отиту і маскування однієї форми захворювання іншою. Це стосується перш за все ГСО та секреторного середнього отиту (ССО). Секреторна форма може виникати внаслідок ГСО на тлі

інфекції верхніх дихальних шляхів [14], при тому, що і ССО може передувати та провокувати розвиток ГСО. Ці дві форми СО можуть розглядатися як сегменти неперервного ланцюжка захворювання [33] та ускладнювати діагностику. ССО має меншу поширеність у дорослих, часто маскується і асоціюється з іншими захворюваннями при тому, що у 1,8% пацієнтів причина не виявляється [21]. Тому ГСО у дорослих визначається як група складних інфекційно-запальних станів, що вражають середнє вухо, з різними підтипами, які відрізняються за проявом, супутніми ускладненнями та лікуванням. Отже урахування додаткових станів та факторів впливу є актуальним для розробки ефективної тактики лікування.

Незаперечним впливовим фактором в цій групі є наявність цукрового діабету, який здатен суттєво модифікувати патогенез і перебіг багатьох соматичних захворювань та їх ускладнень [4]. Нашими попередніми дослідженнями встановлено значимість наявності цукрового діабету 2 типу для особливостей клінічного перебігу і розвитку ускладнень ГСО у дорослих [26]. Наявність цукрового діабету є патогномонічною ознакою особливої форми отиту – злоякісного зовнішнього отиту, характерною рисою – ускладненням якого є можливість формування остеомієліту скроневої кістки [5, 6, 23, 38].

Патогенетичного значення на тлі підвищення глікозування білків набувають зміни метаболізму кісткової тканини і якості кістки, мікро- і макросудинні зрушення, наявність і вираженість дисліпідемії, активізація атеросклеротичного процесу тощо [7, 9, 11, 15, 29, 35]. Залежність негативного впливу цукрового діабету від наявності та стадії декомпенсації та рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) показано 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 [4, 10, 12]. Наявність дисбалансу цитокінового профілю у хворих на цукровий діабет негативно впливає на перебіг цілої низки соматичних захворювань, фізіологічних і патологічних станів [2]. Але по про-

блемі СО проводилось визначення про- та протизапальних цитокінів в середньому вусі переважно у дітей [34, 36].

Наявність відмінностей перебігу ГСО у дорослих, екстраполяція на дорослих даних про ГСО у дітей; нечисленна кількість досліджень по проблемі ГСО на тлі цукрового діабету при патогенетичному значенні останнього для захворювань вуха, доведений цитокіновий дисбаланс у хворих на цукровий діабет при різних захворюваннях зумовили актуальність дослідження.

Мета дослідження: дослідити особливості цитокінового профілю периферичної крові за вмістом ІЛ-4, ІЛ-6 та ФНП-α у хворих на ГСО на тлі порушень вуглеводного обміну з урахуванням процесу глікозування та метаболізму кісткової тканини.

Матеріали та методи дослідження

Визначення рівнів цитокінів та дослідження ліпідного спектру крові було проведено у 73 хворих віком від 18 до 79 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в КНП «Міська клінічна лікарня №30» Харківської міської ради в 2020-2021 рр. з приводу гострого середнього отиту (шифр Н 65.0 за МКХ 10). Серед них осіб чоловічої статі – 29, жіночої – 44 (у співвідношенні 1:1,5). Пацієнти досліджуваної групи були виділені із загального масиву клінічного дослідження за методом випадкової вибірки зі збереженням принципу рандомізації груп (рис. 1), детально описаному нами раніше [25].

Таким чином:

- 1-у групу склали 17 пацієнтів з ГСО за відсутності порушень вуглеводного обміну і патології біляносових пазух;
- до 2-ї групи увійшли 15 хворих на ГСО за наявності патології біляносових пазух та за відсутності 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.

Тотожність «малих груп» групам клінічного дослідження за віком та статтю було доведено нами статистично [25], тому отримані результати певною мірою можна екстраполювати на загальну когорту пацієнтів.

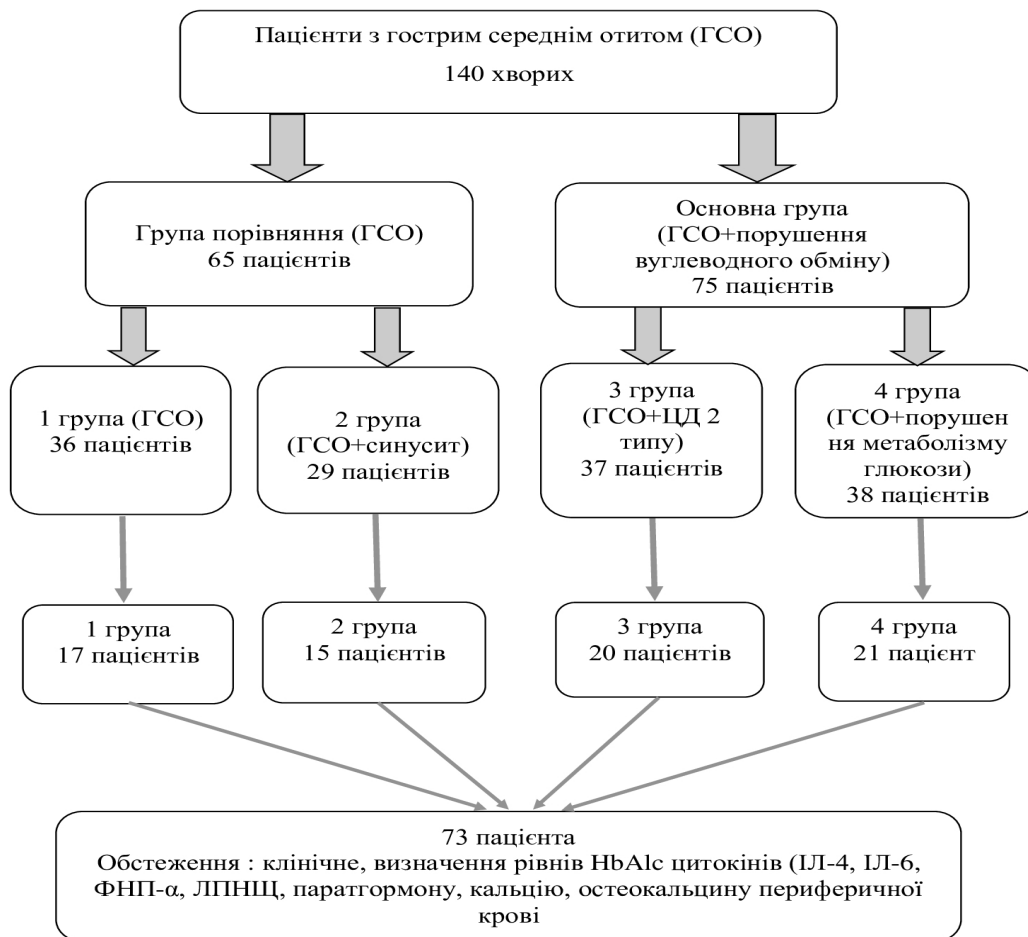


Рис. 1. Принцип відбору пацієнтів до дослідження.

Доцільність включення до дослідження визначення ліпідного спектру крові обумовлено значенням дисліпідемії в клінічному портреті хворого на цукровий діабет 2 типу [27]. Базуючись на означених попередніх дослідженнях та даних літератури [29], із показників ліпідного спектру крові для спрощення уявлення про значення дисліпідемії у хворих на ГСО був обраний показник вмісту ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Значення цитокінового профілю в патогенезі ГСО на тлі порушення вуглеводного обміну визначалось аналізом наявності і спрямованості кореляційних зв'язків, для чого приводились отримані раніше показники стану метаболізму кісткової тканини: паратгормону, остеокальцину та загального кальцію периферичної крові [25].

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 наведені у вигляді середнього значення (М) та стандартного відхилення (+SD). Для порівняння достовірності показників між групами використовувався t-критерій Стюдента. Достовірною вважалась відмінність при $p < 0,05$.

Результати дослідження

Для візуального порівняння розподілу показників, що вивчаються, і загальної характеристики груп за цими показниками були побудовані діаграми розмаху (рис. 2, 3). Відповідно діаграмі розмаху вмісту глюкози, HbA1c і рівня ЛПНЩ (рис. 2) визначаються суттєві розбіжності центральних тенденцій означених показників у пацієнтів із ГСО 1-2 та 3-4-ї груп.

Так, загалом вміст глюкози, рівень глікозильованого гемоглобіну 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.

За наявності транзиторного порушення вуглеводного обміну у хворих на ГСО 4-ї групи показники вмісту глюкози та рівня HbA1c були нижчими, ніж у пацієнтів 3-ї групи, і характеризувались більш компактным розподілом, більшими значеннями для HbA1c порівняно до глюкози і збільшенням

розмаху за верхнім квартилем для всіх показників при зміщенні медіани ЛПНЩ до нижнього квартиля.

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

Загальну характеристику цитокінового профілю у пацієнтів із ГСО досліджуваних груп наведено на рис. 3.

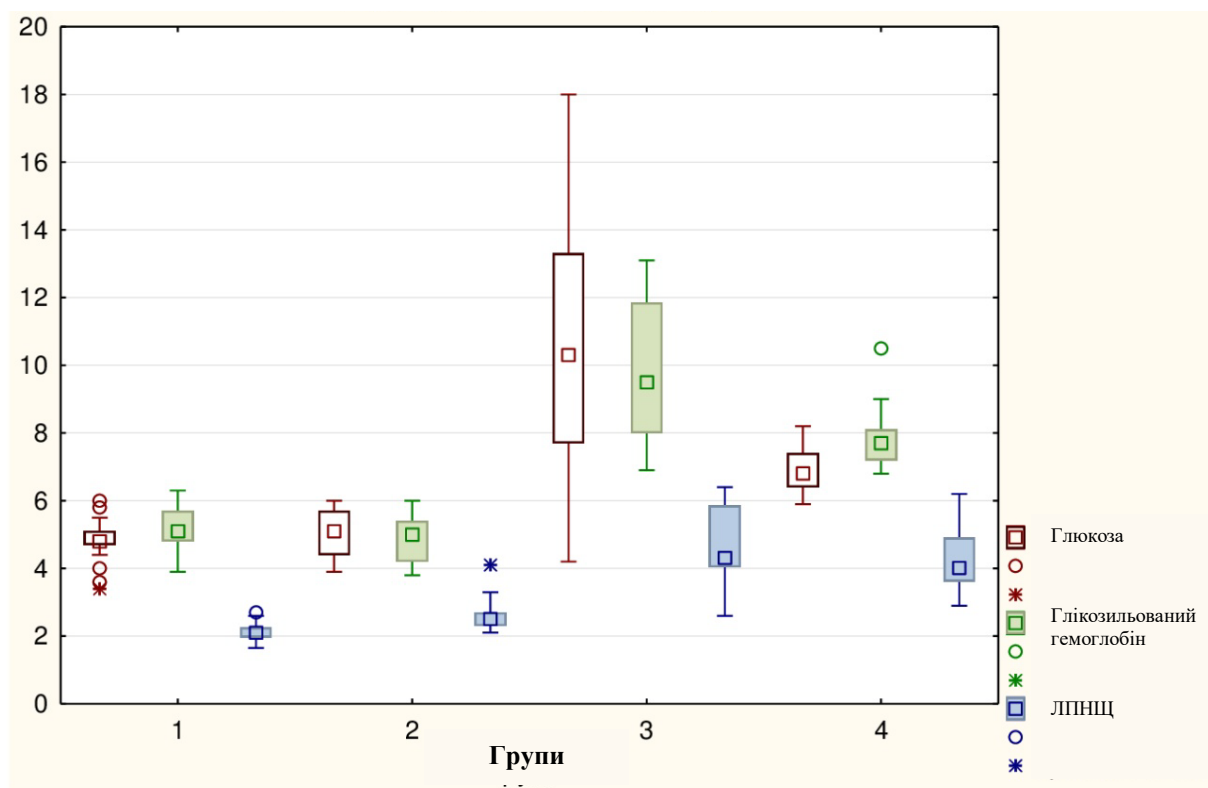


Рис. 2. Діаграма розмаху показників вуглеводного обміну та вмісту ліпопротеїдів низької щільності.

Як видно з 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-а групи). Натомість на тлі порушень вуглеводного обміну мало місце збільшення рівня ФНП-α на тлі ЦД 2 типу (3-я група) із значною дисперсією показника і симетричним роз-

поділом даних проти зміщення медіани до нижнього квартиля і зростанням ступеня розмаху за верхнім квартилем з наявністю викидів за умов транзиторного порушення вуглеводного метаболізму (4-а 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 вираженим ступенем розмаху за верхнім та нижнім квартилем. Вміст прозапальних цитокінів у пацієнтів

із ГСО без порушень вуглеводного обміну (1 та 2-а групи) характеризувався більш компактным розподілом даних у обстежених 1-ї групи із зміщенням медіани ІЛ-6 до верхнього квартиля, найнижчим рівнем ФНП- α з наявністю викидів вище максимального значення, підвищенням рівня ФНП- α у пацієнтів 2-ї групи 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.

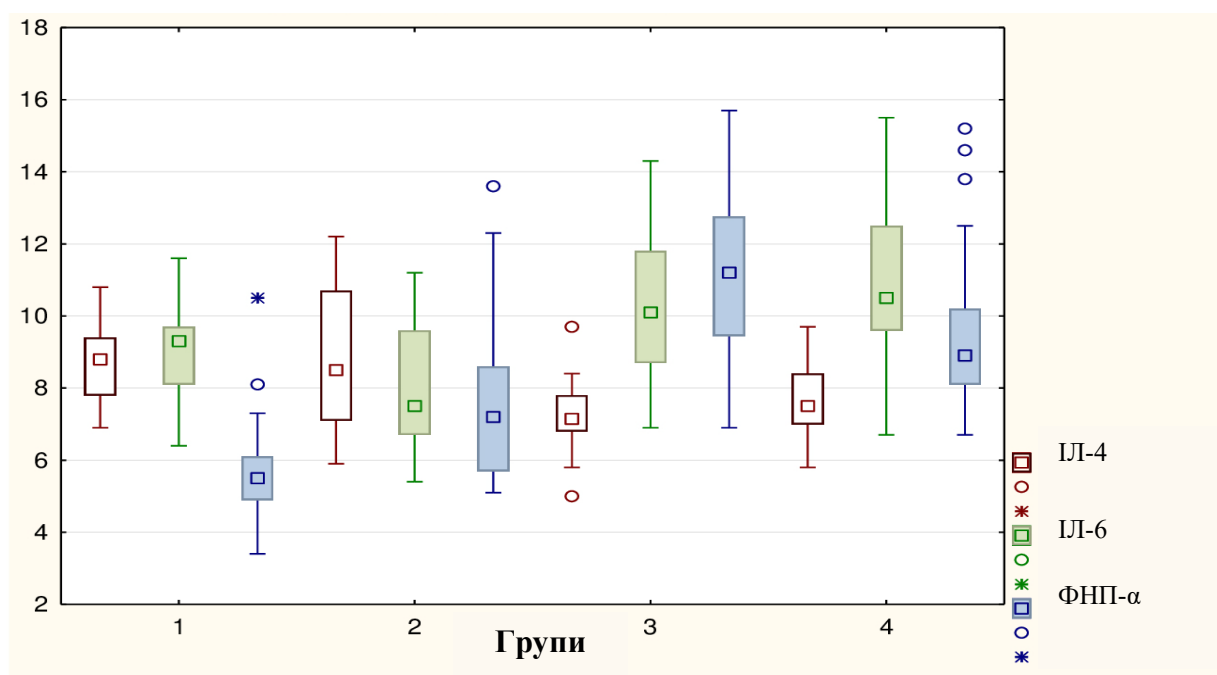


Рис. 3. Діаграма розмаху вмісту інтерлейкінів крові.

Пул протизапальних цитокінів за показниками рівнів ІЛ-4 був найбільшим в 2-й групі з вираженою 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 компактным асиметричним розподілом даних в бік нижнього квартиля і мінімальних значень та наявністю викиду 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.

Аналіз достовірності показників, що досліджувались, наведено в табл. 1. Загалом підтверджено достовірність виявлених на діаграмах розмаху тенденцій та змін і, перш за все, наявність достовірної різниці показників 1-2-ї та 3-4-ї груп ($p < 0,001$) при відсутності достовірної різниці даних між 1 та 2-ю групами 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 ІІ-6 сягав верхньої межі референтної норми (0-10 пкг/мл) і дещо її перевищував без статистично значимої різниці між показниками 3-ї та 4-ї груп ($p>0,05$). Більш вираженим, майже в 2 рази в 3-й групі, виявилося 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-а група) та зростанням його рівня на тлі ЦД 2 типу (3-я група) порівняно до показників 4-ї групи за середніми значеннями, але без достовірності між ними ($p>0,05$). У пацієнтів 3 та 4-ї групи виявлено також достовірну відмінність рівнів глюкози сироватки крові та глікозильованого гемоглобіну ($p<0,001$).

Таблиця 1

Цитокіновий профіль крові, вміст ліпопротеїдів низької щільності та показники вуглеводного обміну у хворих на ГСО

Показник	Групи			
	1-а (ГСО)	2-а (ГСО + синусит)	3-я (ГСО + ЦД 2 типу)	4-а (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 *****
Глікозильований гемоглобін (%)	5,16±0,17 **,***	4,95±0,17 ****	9,8±0,46 *****	7,78±0,19 *****
ІІ 4 (пкг/мл)	8,78±0,3 **,***	8,7±0,5 ****	7,27±0,2	7,79±0,2
ІІ 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 *****

Примітки:

- * - достовірність відмінності між показниками 1 та 2-ї груп ($p<0,05$);
- ** - достовірність відмінності між показниками 1 та 3-ї груп ($p<0,001$);
- *** - достовірність відмінності між показниками 1 та 4-ї груп ($p<0,001$);
- **** - достовірність відмінності між показниками 2 та 3-ї груп ($p<0,001$);
- ***** - достовірність відмінності між показниками 2 та 4-ї груп ($p<0,001$);
- ***** - достовірність відмінності між показниками 3 та 4-ї груп ($p<0,001$).

Враховуючи рівень ліпопротеїдів низької щільності, найбільш виразною дисліпідемія виявилася в 3 та 4-й групах. У пацієнтів на тлі цукрового діабету 2 типу рівень ЛПНЩ зростав в 2,2 рази порівняно до пацієнтів 1-ї групи і в 1,8 рази порівняно до пацієнтів 2-ї групи, на тлі транзиторного порушення вуглеводного обміну означене зростання склало в 2,02 рази порівняно з 1-ю групою і в 1,6 рази – порівняно із 2-ю групою. В цілому означені зміни були достовірними ($p<0,001$).

Для характеристики патогенетичного значення впливу змін цитокінового профілю під впливом процесів глікозування з

урахуванням стану кісткової тканини було проведено кореляційний аналіз показників з урахуванням визначених нами раніше рівнів паратгормону (30,18±3,5; 30,9±3,45; 56,8±3,02 та 52,56±2,7 пг/мл – в 1; 2; 3 та 4-й групах, відповідно) і загального кальцію крові (2,2±0,07; 2,3±0,07; 2,05±0,03; 2,17±0,04 ммоль/л в 1; 2; 3 та 4-й групах, відповідно). Оскільки достовірної різниці в рівнях остеокальцину не виявлено, його показники не враховувалися [25].

Виявлений взаємозв'язок показників вуглеводного обміну, стану кісткового та ліпідного метаболізму і цитокінового профілю у хворих на ГСО 1-ї групи наведено на

рис. 4. 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 із ГСО 2-ї групи при наявності патології біляносових пазух (рис. 5), загалом не відрізняється від визначеної у пацієнтів 1-ї групи по наявності прямої кореляції середньої сили вмісту ІЛ-4 та загального кальцію крові, зворотної кореляції ІЛ-4 та ФНП- α .

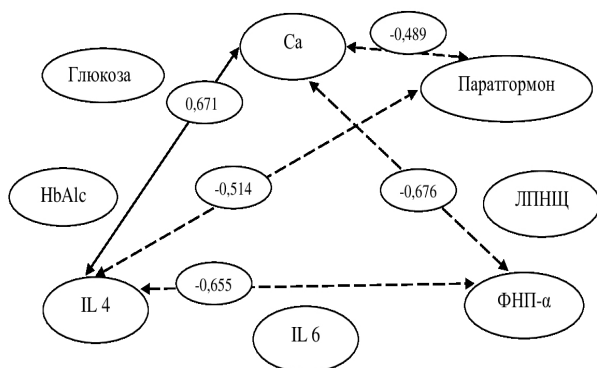


Рис. 4. Характеристика взаємозв'язків досліджуваних показників у пацієнтів із ГСО (1-а група).

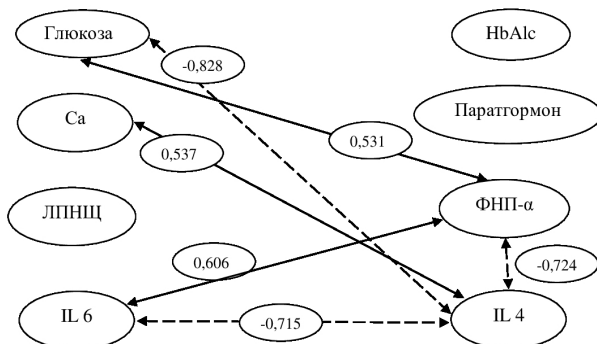


Рис. 5. Характеристика взаємозв'язків досліджуваних показників у пацієнтів із ГСО та залученням до процесу біляносових пазух (2-а група).

Крім того, визначено відповідність середньої сили рівнів ІЛ-6 та ФНП- α , глюкози 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 осередку на тлі патологічних змін в біляносових пазухах. Як і у пацієнтів 1-ї 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. 6).

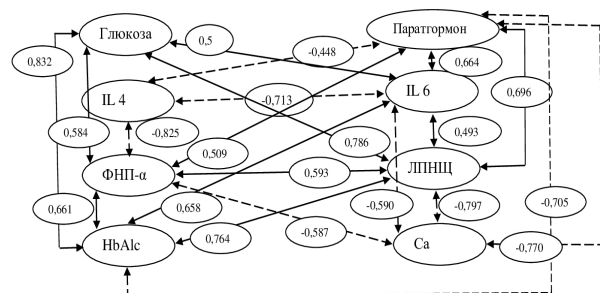


Рис. 6. Характеристика взаємозв'язків досліджуваних показників у пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу (3-я група).

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 зворотній зв'язок виявлений між рівнями ЛПНЩ та кальцієм, ІЛ-4 та ІЛ-6 при сильній прямій кореляції рівнів глюкози і HbA1c із ЛПНЩ.

Кореляційну плеяду показників у хворих із ГСО на тлі транзиторних порушень метаболізму глюкози показано на рис. 7.

Як видно із наведених даних, в цілому наявність і напрямок взаємозв'язків показників у пацієнтів 4-ї групи подібні до пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу із більш сильною прямою кореляцією рівнів HbA1c – паратгормон, HbA1c – 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.

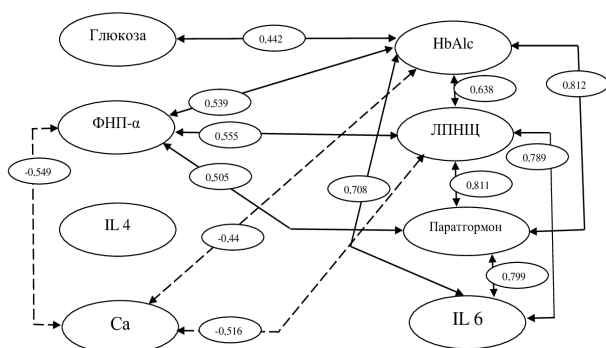


Рис. 7. Характеристика взаємозв'язків досліджуваних показників у пацієнтів із ГСО при транзиторних порушеннях вуглеводного обміну (4-а група).

Обговорення отриманих результатів

Як свідчать отримані дані, перебіг ГСО у пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози як при встановленому діагнозі ЦД 2 типу, так і при наявності транзиторного порушення вуглеводного обміну відбувається на тлі достовірного підвищення рівнів прозапальних цитокінів сироватки крові в порівнянні з показниками пацієнтів 1 та 2-ї груп. При цьому зростання вмісту ІЛ-6 є помірним порівняно до верхньої межі референтної норми показника для застосованої методики з більшими чисельними показниками у пацієнтів 4-ї групи. Натомість збільшення рівня ФНП-α перевищувало норму, максимально – на тлі цукрового діабету (3-я група). В порівнянні з показниками обстежених 1; 2 та 4-ї груп рівень цитокіну зростав в 1,9; 1,4 та 1,2 рази, відповідно. Відсутність достовірності різниці чисельних показників рівнів цитокінів ІЛ-6 та ФНП-α між 3 та 4-ю групами не дозволяє на цьому етапі зробити висновок про особливість патогенетичного значення ІЛ-6 у пацієнтів 4-ї групи і ФНП-α – у пацієнтів 3-ї групи.

Рівень ІЛ-4, хоча і знаходився в межах референтних значень, все ж таки виявився

достовірно нижчим при наявності порушень вуглеводного обміну з найнижчими показниками у пацієнтів із ГСО на тлі цукрового діабету. Виявлені зворотні кореляції показника із прозапальними цитокінами, паратгормоном, кальцієм та глюкозою у пацієнтів 1; 2 та 3-ї груп носять, скоріш за все, фізіологічний характер і не зумовлені активацією кісткової резорбції.

Отримані нами дані за рівнем показників і встановленими тенденціями відповідають результатам інших дослідників про підвищення рівнів прозапальних цитокінів на тлі цукрового діабету, зокрема 2 типу [12, 34]. Достовірно збільшення рівнів глюкози та HbA1c крові в 3 та 4-й групах порівняно до 1 та 2-ї підтверджують, що і транзиторні прояви порушень вуглеводного обміну здатні формувати певний фон з активацією патогенетичних механізмів запалення, подібних до таких при ЦД 2 типу. Хоча вираженість гіперглікемії у хворих 4-ї групи є достовірно меншою з мінливими рисами нормалізації при повторних дослідженнях, підвищення рівня HbA1c та наявність кореляції глюкоза-HbA1c не виключають вірогідність існування протягом 3 місяців періодів гіперглікемії та підвищення процесів глікозування. З огляду на це, клінічного значення набувають не вираженість змін показників вуглеводного обміну, а факт наявності проявів його порушення, і пацієнти з ГСО на тлі транзиторних порушень метаболізму глюкози потребують обстеження і нагляду навіть за відсутності діабетичних скарг.

Виявлене достовірне підвищення вмісту ЛПНЩ в 1,8 рази у пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу та в 1,7 рази – на тлі транзиторних порушень вуглеводного обміну із достовірною відмінністю показників від пацієнтів 1 та 2-ї груп є проявами існуючої на цьому тлі дисліпідемії, на наявність і негативний вплив якої вказують і інші дослідники [29]. Дисліпідемія визнана передумовою активізації атеросклеротичних процесів і формування прозапального фону, який може бути «первинною ланкою» ГСО у пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну [9, 11]. Визначені достовірні зміни та наведені у пацієнтів 3 і 4-ї груп корелятивні зв'язки і літературні дані свідчать про інформативність показника для встановлення індивідуального значення

порушення вуглеводного обміну в клініці ГСО у дорослих.

Вплив порушень вуглеводного обміну на формування певного цитокінового профілю і вираженість отриманих змін підтверджується достовірністю відмінності показників у пацієнтів 1-2 та 3-4-ї груп при її відсутності у хворих 1-ї, 2 і 3-ї та 4-ї груп між собою. Виявлене достовірне зростання рівня ФНП- α у пацієнтів 2-ї групи, можливо, є наслідком негативного впливу додаткового запального осередку в біляносових пазухах у цих хворих, а достовірне збільшення вмісту ЛПНЩ у пацієнтів 2-ї групи порівняно до 1-ї, вірогідно, відбувається на тлі збільшення вікового прошарку осіб, старших за 40 років, в цій групі.

Аналіз визначених кореляційних взаємозв'язків показників, які досліджувались із урахуванням метаболізму кісткової тканини – рівнів паратгормону та загального кальцію – виявив відмінності наявності і структури кореляційних плеяд, а також сили і спрямованості кореляцій у пацієнтів із ГСО на тлі порушень вуглеводного обміну (3 і 4-а групи) та без означених порушень (1 та 2-а групи). Найбільша кількість взаємозв'язків між показниками встановлена у пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу (3-я група) та у пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози (4-а група) із формуванням подібних кореляційних відповідностей за їх структурою та спрямованістю. При цьому більшість численних взаємозв'язків показників на тлі ЦД 2 типу характеризуються середньою силою і вказують скоріше на формування певного прозапального фону, за якого важко зробити однозначний висновок про причинно-наслідкові зв'язки. Цей висновок знаходиться у відповідності із літературними даними і нашими попередніми дослідженнями про особливості клінічного портрету пацієнта із ЦД 2 типу [27]. Важливого значення з огляду на силу зв'язку у пацієнтів 3-ї групи набувають процеси глікозування, наявність дисліпідемії і перевага пулу прозапальних цитокінів (більше ІЛ-6). Відмінним від пацієнтів із ГСО без порушень метаболізму глюкози (1 та 2-а групи) було залучення до кореляційної плеяди показників HbA_{1c}, паратгормону та ЛПНЩ із зростанням сили кореляції в 4-й

групі та збільшенням сили означеного зв'язку із прозапальними цитокінами. Аналіз корелятивних зв'язків доповнив наведені вище дані про значення ІЛ-6 у пацієнтів 4 групи та ФНП- α у пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу, які не отримали достовірності при аналізі чисельних показників. Так, у пацієнтів 4-ї групи, в порівнянні з обстеженими 3-ї групи більш сильними виявилися корелятивні патогенетичні зв'язки ІЛ-6, що мало і певні клінічні паралелі. Оскільки ІЛ-6 є пірогеном, прояви запальної реакції з «немотивованим» підвищенням температури тіла (часто одноразовим) напередодні госпіталізації мало місце у 52,4% пацієнтів 4-ї групи і у 30% хворих 3-ї групи. Не виключено, що у пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу патогенетичного значення набуває ФНП- α , який на тлі численних змін гомеостазу реалізує свій вплив на метаболізм кісткової тканини опосередковано через інші ланки.

Можна припустити також, що відсутність значимих взаємозв'язків показників глюкози, HbA_{1c}, ЛПНЩ, ІЛ-6 та паратгормону свідчить на користь переваги «класичних» етіологічно зумовлених механізмів запалення слизової оболонки середнього вуха без залучення кісткових структур у пацієнтів без ознак порушення вуглеводного обміну.

Висновки

Загальний аналіз статистичних сукупностей виявив патогенетичні відмінності перебігу ГСО у пацієнтів на тлі порушень метаболізму глюкози (основна група) та за їх відсутності (група порівняння) при тому, що всередині груп (3-4-а та 1-2-а група) достовірних відмінностей не встановлено. Так, перебіг ГСО у дорослих при порушеннях метаболізму глюкози відбувався на тлі достовірного підвищення рівня прозапальних цитокінів – ФНП- α (в 1,9 та 1,4 рази порівняно до 1 та 2-ї групи), ІЛ-6 і вмісту ЛПНЩ.

Встановлені існуючі взаємозв'язки показників, що вивчались, свідчать на користь відмінної риси патогенезу ГСО у пацієнтів без порушення метаболізму глюкози (1 та 2-а групи) – відсутності залучення до взаємозв'язків глюкозозалежних процесів активізації кісткової резорбції.

Натомість наявність чисельних кореляцій показників у хворих із ГСО на тлі ЦД 2 типу (3-я група), досить сильна кореляція із рівнями глюкози і глікозування та рівнем ЛПНЩ як проявом дисліпідемії характеризують складний прозапальний фон, зумовлений метаболічними порушеннями, як основу відмінного патогенетичного перебігу ГСО із негативним впливом на метаболізм кісткової тканини.

Взаємозв'язки показників у пацієнтів із ГСО і транзиторними порушеннями метаболізму глюкози (4-а група) є подібними до виявлених у пацієнтів 3-ї групи на тлі ЦД 2 типу. Вони менш чисельні, але характеризуються більшою силою зв'язку із по-

дібним залученням показників кісткового метаболізму та глюкозозалежністю, що вказує на патогенетичну значимість транзиторних порушень метаболізму глюкози на формування особливостей перебігу ГСО.

На основі вмісту ФНП-α та ІЛ-6 та їх взаємозв'язків можна також припустити, що у пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу більш вагомим є підвищення ФНП-α, вплив якого, вірогідно, реалізується не прямо за наявності складного метаболічного фону, в той час, як при транзиторних порушеннях вуглеводного обміну, більшого значення в патогенезі ГСО може мати ІЛ-6, але це припущення потребує подальшого вивчення.

Література

1. American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media With Effusion. Otitis media with effusion. *Pediatrics*. 2004;113(5):1412-29. doi:10.1542/peds.113.5.1412.
2. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(5):442-9. doi: 10.2174/1573399815666191024085838.
3. Bezeha MI. [Improving the efficiency of treatment of patients with acute otitis media complicated mastoiditis using modified conservative and surgical techniques] [dissertation]. Kyiv: 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].
4. Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2012;38(3):183-91. doi: 10.1016/j.diabet.2011.11.006.
5. Chapman PR, Choudhary G, Singhal A. Skull Base Osteomyelitis: A Comprehensive Imaging Review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(3):404-13. doi: 10.3174/ajnr.A7015.
6. Chen JC, Yeh CF, Shiao AS, Tu TY. Temporal bone osteomyelitis: the relationship with malignant otitis externa, the diagnostic dilemma, and changing trends. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:591714. doi: 10.1155/2014/591714.
7. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S, Pepe J. The Interplay Between Bone and Glucose Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:122. doi: 10.3389/fendo.2020.00122.
8. Danishyar A, Ashurst JV. Acute Otitis Media. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Jan 21.
9. Federici M, Lauro R. Review article: diabetes and atherosclerosis – running on a common road. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22 Suppl 2:11-5. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02617.x.
10. 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.
11. Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(6):853-76.
12. 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;14(3):192-204. doi: 10.1111/1753-0407.13250.
13. Hutz MJ, Moore DM, Hotaling AJ. Neurological Complications of Acute and Chronic Otitis Media. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(3):11. doi: 10.1007/s11910-018-0817-7.
14. Kalu SU, Ataya RS, McCormick DP, Patel JA, Revai K, Chonmaitree T. Clinical spectrum of acute otitis media complicating upper respiratory tract viral infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(2):95-9. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f253d5.
15. Kasperk C, Georgescu C, Nawroth P. Diabetes Mellitus and Bone Metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(4):213-7. doi: 10.1055/s-0042-123036.
16. Kosakovsky AL, Yurochko FB. [Modern tactics in acute otitis media in children]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2013;5(97):61-4. [Article in Ukrainian].

17. 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].
18. Kuschen R, Fransis N.A. Antibiotic use and severe complications after acute otitis media and acute sinusitis: a retrospective cohort study. Br J Gen Pract. 2020;70(693):e255-e263. doi: 10.3399/bjgp20X708821.
19. 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.
20. Leskinen K, Jero J. Acute complications of otitis media in adults. Clin Otolaryngol. 2005;30(6):511-6. doi: 10.1111/j.1749-4486.2005.01085.x.
21. Mills R, Hathorn I. Aetiology and pathology of otitis media with effusion in adult life. J Laryngol Otol. 2016;130(5):418-24. doi: 10.1017/S0022215116000943.
22. 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.
23. Peled C, Sadeh R, El-Saied S, Novack V, Kaplan DM. Diabetes and glycemic control in necrotizing otitis externa (NOE). Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022;279(3):1269-75. doi: 10.1007/s00405-021-06772-y.
24. Pichichero ME. Acute otitis media. Pediatr Clin North Am. 2013;60(2):391-407. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.007.
25. Pochuieva TV, Filatova GA. [Peculiarities of bone tissue metabolism in patients with acute otitis media with impaired carbohydrate metabolism]. Otolaryngology. 2022;5(3-4):1-13. [Article in Ukrainian]
26. 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]. Meždunarodnyj medicinskij žurnal. 2022;4:71-9. [Article in Ukrainian].
27. 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. [Article in Ukrainian].
28. 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. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002280>.
29. 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;21(5):1835. doi: 10.3390/ijms21051835.
30. Qureishi A, Lee Y, Belfield K, Birchall JP, Daniel M. Update on otitis media – prevention and treatment. Infect Drug Resist. 2014;7:15-24. doi: 10.2147/IDR.S39637.
31. Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media. Am Fam Physician. 2007;76(11):1650-8. Erratum in: Am Fam Physician. 2008;78(1):30.
32. Rijk MH, Hullegerie 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.
33. Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. Laryngoscope. 2003;113(10):1645-57. doi: 10.1097/00005537-200310000-00004.
34. Seppanen EJ, Thornton RB, Corscadden KJ, Granland CM, Hibbert J, Fuery A, Wiertsema SP, Vijayasekaran S, Coates HL, Jacoby P, Currie A, Richmond PC, Kirkham LS. High concentrations of middle ear antimicrobial peptides and proteins and proinflammatory cytokines are associated with detection of middle ear pathogens in children with recurrent acute otitis media. PLoS One. 2019;14(12):e0227080. doi: 10.1371/journal.pone.0227080.
35. Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Boussein ML. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(2):159-73. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00283-1.
36. Skotnicka B, Hassmann E. Proinflammatory and immunoregulatory cytokines in the middle ear effusions. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008;72(1):13-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.09.005.
37. 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.
38. Sokołowski J, Lachowska M, Karchier E, Bartoszewicz R, Niemczyk K. Skull base osteomyelitis: factors implicating clinical outcome. Acta Neurol Belg. 2019;119(3):431-7. doi: 10.1007/s13760-019-01110-w.
39. Tanninex E. [Peculiarities of the clinical course of acute mastoiditis]. Journal of Ear, Nose and Throat Diseases. 2003;(2):86-8. [Article in Ukrainian].
40. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(6):CD000219. doi: 10.1002/14651858.CD000219.pub4.

Надійшла до редакції 25.07.2022

© Г.А. Філатова, 2022

ВПЛИВ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ І ПРОЯВІВ ДИСЛІПІДЕМІЇ НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ І ОСОБЛИВОСТІ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ПЛЕЯД У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ

Філатова ГА

Харківська медична академія післядипломної освіти

Email: ane4kafilatova@ukr.net

А н о т а ц і я

Актуальність дослідження зумовлена відсутністю даних та клінічною доцільністю визначення патогенетичного значення особливостей цитокінового профілю і кореляційних плеяд у хворих на гострий середній отит (ГСО) на тлі порушень метаболізму глюкози і проявів дисліпідемії.

Мета дослідження: визначити особливості цитокінового профілю периферичної крові за вмістом ІЛ-4, ІЛ-6 та ФНП- α і дослідити кореляційні плеяди у хворих на ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози з урахуванням процесів глікозування, дисліпідемії та метаболізму кісткової тканини.

Матеріали і методи дослідження: було обстежено 73 пацієнта із ГСО віком від 18 до 79 років (29 чоловіків і 44 жінки), які були рандомізовані в 4 групи: 1 і 2-а – групи порівняння (17 хворих із ГСО та 15 осіб із ГСО на тлі патології біляносових пазух, відповідно) і 3-4-а – основні групи (20 пацієнтів із ГСО на тлі цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу) і 21 пацієнт із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози, відповідно). Окрім проведення клінічного обстеження, у всіх хворих досліджували вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Патогенетичне значення виявлених змін оцінювалось визначенням кореляцій наведених показників з урахуванням попередньо встановленого метаболізму кісткової тканини за вмістом паратгормону, остеокальцину та кальцію.

Результати дослідження та їх обговорення: У пацієнтів із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози встановлено достовірне ($p < 0,001$) підвищення пулу прозапальних цитокінів ІЛ-6 ($10,26 \pm 0,46$ та $10,94 \pm 0,5$ пкг/мл в 3 та 4-й групах, відповідно) та ФНП- α ($11,05 \pm 0,5$ і $9,7 \pm 0,5$ пкг/мл в 3 та 4-й групах, відповідно). При цьому зростання рівня ФНП- α було більшим в 1,9 рази у пацієнтів із ЦД 2 типу і в 1,7 рази – при транзиторних порушеннях метаболізму глюкози, порівняно до збільшення вмісту ІЛ-6 (в 1,1-1,3 рази в 3 та 4-й групах, відповідно). Вміст протизапального цитокіну ІЛ-4 знаходився в межах референтних норм для застосованої методики, але був достовірно нижчим у пацієнтів на тлі порушень метаболізму глюкози ($7,27 \pm 0,2$ та $7,79 \pm 0,2$ пкг/мл в 3 та 4-й групах, відповідно, $p < 0,001$). Встановлено також достовірне ($p < 0,001$) підвищення вмісту ЛПНЩ як прояв дисліпідемії у пацієнтів із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози при ЦД 2 типу в 1,8 рази ($4,6 \pm 0,25$ ммоль/л) та в 1,7 рази – у хворих 4-ї групи ($4,27 \pm 0,2$ ммоль/л). Вплив порушень вуглеводного обміну на формування цитокінового профілю і значення дисліпідемії в патогенезі ГСО підтверджується встановленою достовірністю відмінностей вмісту глюкози, HbA_{1c} та означених показників у пацієнтів основних груп (3 та 4-а групи) та груп порівняння (1 та 2-а групи) за відсутності відмінностей даних між 1; 2 і 3, а також 4-ю групами ($p > 0,05$).

Вивчення кореляційних плеяд показників із врахуванням маркерів метаболізму кісткової тканини виявило відмінність їх наявності, чисельності та сили у пацієнтів 1-2-ї груп за відсутності взаємозв'язків із показниками глюкози та HbA_{1c}, ІЛ-6, ЛПНЩ та паратгормону, що може свідчити про залучення до процесу у цих пацієнтів лише слизової оболонки середнього вуха. Натомість у пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу встановлено наявність численних взаємозв'язків із впливом на метаболізм кісткової тканини як прямої (глюкоза – ФНП- α , ІЛ-6; HbA_{1c} – ЛПНЩ, ФНП- α , ІЛ-6; паратгормон – ІЛ-6, ЛПНЩ; ЛПНЩ – ФНП- α) так і зворотної (кальцій – ФНП- α , ЛПНЩ; ІЛ-6 – кальцій, ІЛ-4) спрямованості переважно середньої сили. У пацієнтів 4-ї групи наявність і напрямок взаємозв'язків були подібними до вищезазначених на тлі ЦД 2 типу із зменшенням їх кількості та сильною прямою кореляцією HbA_{1c} – паратгормон, ІЛ-6; паратгормон – ІЛ-6, ЛПНЩ; ЛПНЩ – ІЛ-6.

Висновки: Цитокіновий профіль крові у хворих на ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози характеризується достовірним підвищенням пулу прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП- α , зниженням рівня протизапального цитокіну ІЛ-4 при проявах дисліпідемії за показниками достовірного зростання вмісту ЛПНЩ.

Численні взаємозв'язки досліджуваних показників у пацієнтів із ГСО на тлі ЦД 2 типу характеризують складний прозапальний фон із впливом на показники метаболізму кісткової тканини. Подібні до виявлених у пацієнтів 3-ї групи взаємозв'язки на тлі транзиторних порушень метаболізму глюкози вказують на значення останніх в патогенезі особливого перебігу ГСО, що підтверджується також і достовірністю відмінностей показників і виявлених кореляцій у пацієнтів 1-2-ї та 3-4-ї груп. Урахування наявності і особливостей впливу будь-яких порушень вуглеводного обміну, в тому числі транзиторних, доцільне для підвищення ефективності діагностики і лікування ГСО у дорослих.

Ключові слова: гострий середній отит, порушення вуглеводного обміну, цитокіни, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНО- α , ліпопротеїди низької щільності, дисліпідемія.

INFLUENCE OF GLUCOSE METABOLISM DISORDERS AND MANIFESTATIONS OF DYSLIPIDEMIA ON THE CYTOKINE PROFILE AND PECULIARITIES OF CORRELATION PLEIADES IN PATIENTS WITH ACUTE OTITIS MEDIA

Filatova GA

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Email: ane4kafilatova@ukr.net

Abstract

The relevance of the study is due to the lack of data to determine the pathogenetic significance of cytokine profile specifics and correlation pleiades in patients with acute otitis media (AOM) on the background of disorders of glucose metabolism and dyslipidemia manifestations.

The aim of our research: to determine the peculiarities of cytokine profile of peripheral blood in the amount of IL-4, IL-6 and TNF- α and to investigate the correlation pleiades in patients with AOM on the basis of glucose metabolism disorders with regard to the processes of glucose formation, dyslipidemia, and bone tissue metabolism.

Materials and methods: We examined 73 patients with AOM aged 18 to 79 (29 males and 44 females), who were randomized into 4 groups. 1 and 2 groups (comparison) (17 patients with acute AOM and 15 patients with AOM with paranasal sinus pathology in groups accordingly) and groups 3 and 4 (main groups) (20 patients with AOM with type 2 diabetes and 21 patients with AOM with glucose metabolism disorders accordingly). Apart from the clinical examination, all patients were tested for glucosylated hemoglobin (HbA_{1c}), IL-4, IL-6, TNF- α and low-density lipoproteins (LDL). The pathogenetic significance of the observed changes was assessed by determining the correlations of the indices given, taking into account the previously established metabolism of bone tissue in the amount of parathormone, osteocalcin, and calcium.

Results of the study and discussion: In patients with acute otitis media with impaired glucose metabolism there was a significant ($p < 0.001$) increase in the pool of proinflammatory cytokines IL-6 (10.26 ± 0.46 pg/ml and 10.94 ± 0.5 pg/ml in groups 3 and 4 accordingly) and TNF- α (11.05 ± 0.5 pg/ml and 9.7 ± 0.5 pg/ml accordingly in groups 3 and 4). The increase in the level of TNF- α was 1.9 times greater in patients with type 2 diabetes and 1.7 times greater in patients with transient disorders of glucose metabolism, in relation to the increase in the amount of IL-6 (1.1 to 1.3 times in groups 3 and 4, respectively). The amount of antiinflammatory cytokine IL-4 was within the reference norms for the methodology used, but was consistently lower in patients with glucose metabolism disorders (7.27 ± 0.2 pg/ml and 7.79 ± 0.2 pg/ml in groups 3 and 4 respectively, $p < 0.001$). We also found a significant ($p < 0.001$) increase in low density lipoproteins as a manifestation of dyslipidemia in patients with AOM against the background of impaired glucose metabolism 1.8 times in group 3 patients (4.6 ± 0.25 mmol/l) and 1.7 times in group 4 patients (4.27 ± 0.2 mmol/l). Influence of carbohydrate metabolism disorders on formation of cytokine profile and significance of dyslipidemia in pathogenesis of AOM is confirmed by the determined authenticity of variations in glucose content, HbA_{1c} and these indices in patients in the main groups (groups 3 and 4) and the comparison groups (groups 1 and 2) due to the absence of differences in the data between groups 1 and 2 and 3 and 4 ($p > 0.05$). The study of the correlation pleiades of the indices with the markers of bone tissue metabolism revealed the inimitability of their presence, number and strength in patients in groups 1-2 due to the lack of correlation with indicators of glucose and HbA_{1c}, IL-6, LDL and parathormone, which may indicate that in these patients only the mucous membrane of the middle ear is involved in the process. In patients with AOM with type 2 diabetes mellitus, multiple interactions of moderate strength, both direct (glucose – TNF- α , IL-6; HbA_{1c} – LDL, TNF- α , IL-6; parathormone – IL-6, LDL; LDL – TNF- α) and inverse (calcium – TNF- α , LDL; IL-6 – calcium, IL-4), with the effect on bone tissue metabolism were found. In patients of group 4, the presence and strength of the interrelationships were similar to the above on the background of type 2 diabetes with a decrease in their number and a strong direct correlation of HbA_{1c} – parathormone, IL-6; parathormone – IL-6, LDL; LDL – IL-6.

Conclusions: Blood cytokine profile in patients with acute otitis media with impaired glucose metabolism is characterized by a significant increase in the pool of proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α , a decrease in the level of anti-inflammatory cytokine IL-4 in dyslipidemia by indicators of a significant increase in LDL. Multiple interrelationships of the studied indicators in patients with AOM on the background of type 2 diabetes characterize the complex proinflammatory background with an impact on the indicators of bone tissue metabolism. Similar interrelations on the background of transient disorders of glucose metabolism indicate their importance in the pathogenesis of a particular AOM, which is also confirmed by the validity of differences in the indicators and observed correlations in patients of groups 1-2 and 3-4. Taking into account the presence and peculiarities of the influence of any disorders of carbohydrate metabolism, including transient ones, is valuable for increasing the efficiency of diagnosis and treatment of AOM in adults.

Key words: acute otitis media, disorders of carbohydrate metabolism, cytokines, IL-4, IL-6, TNF- α , low-density lipoproteins, dyslipidemia.