

КЛАСТЕРНИЙ АНАЛІЗ ЯК МЕТОД ПЕРЕВІРКИ ГІПОТЕЗИ ПРО НАЯВНІСТЬ ВПЛИВУ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО СЕРЕДНЬОГО ОТИТУ У ДОРОСЛИХ

¹ Почуєва Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-4138-7091>

¹ Філатова Г.А. <https://orcid.org/0000-0002-7480-754X>

² Самусенко С.О. <https://orcid.org/0000-0002-4567-926X>

¹ Філатова І.В. <https://orcid.org/0000-0002-8600-1463>

¹ Бобрусь А.Б. <https://orcid.org/0000-0002-7699-1002>

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

² Комунальне некомерційне підприємство «Харківська міська клінічно лікарня № 30», Харків, Україна

feelatowa@gmail.com

Актуальність. Існує клінічна необхідність підвищення ефективності діагностики і лікування гострого середнього отиту (ГСО) з сучасних позицій персоналізованої медицини і доцільністю статистичної перевірки вірності гіпотези про наявність впливу порушень метаболізму глюкози на формування клініко-патогенетичних особливостей перебігу ГСО у дорослих.

Ціль: провести статистичну перевірку гіпотези про наявність впливу порушень вуглеводного обміну на несприятливий перебіг ГСО на основі кластерного аналізу і визначити його інформативність.

Матеріали та методи. До кластерного аналізу включені 73 пацієнта з ГСО: 1 група (n=17) – пацієнти із ГСО, 2 (n=15) – хворі із ГСО за наявності патології біляносових пазух, 3 (n=20) – хворі із ГСО на тлі цукрового діабету 2 типу (ЦД2), 4 (n=21) – пацієнти із ГСО на тлі транзиторних порушень метаболізму глюкози.

Окрім загальноклінічного обстеження, визначали вміст HbA_{1c}, паратгормону, остеокальцину, загального кальцію, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП-α, та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Кластерний аналіз на основі лабораторних показників проводили ієрархічним методом із застосуванням ітераційного алгоритму к-середніх та попередньою стандартизацією даних.

Результати. Перевірку гіпотези проводили на рівні стратифікації хворих в 4 та 2 кластери. В першому випадку до І, ІІ, ІІІ і ІV кластеру увійшли відповідно 28,8 %, 31,5 %, 15,6 % та 24,6 % із загальної кількості хворих. Пацієнти із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози переважно увійшли до І та ІІ кластеру, складаючи 51,2 % і 69,5 % контингенту кластерів, відповідно, при тому, що в І кластері переважали пацієнти із ЦД2, а в ІІ – хворі із транзиторними порушення метаболізму глюкози (61,9 % та 62,5 %), 72,7 % та 94,4 % пацієнта із ГСО за відсутності порушення метаболізму глюкози були стратифіковані в ІІІ та ІV кластери.

Аналіз лабораторних показників із застосуванням алгоритму к-середніх показав наявність загальної тенденції відмінності зростання вмісту глюкози, HbA_{1c}, паратгормону, ФНП-α та ЛПНЩ у пацієнтів із ГСО І та ІІ кластерів при збільшенні рівнів остеокальцину, кальцію та ІЛ-4 у хворих в ІІІ та ІV кластерах із наявністю достовірної різниці (p<0,05).

На рівні групування пацієнтів в два кластери, до І кластеру увійшли 41,9 % хворих із загальної кількості за наявності у всіх порушень метаболізму глюкози (із них у 57,6 % мав місце ЦД2 і 43,3 % – транзиторні порушення метаболізму глюкози). До ІІ кластеру (58,9 % хворих) були віднесені всі пацієнти із ГСО без порушень метаболізму глюкози, що склало 74,4 % в його структурі і 25,6 % хворих із порушенням метаболізму глюкози (6,97 % на тлі ЦД2 і 18,6 % при транзиторних порушеннях).

Алгоритм к-середніх виявив достовірне розмежування кластерів за всіма 9 досліджуваними показниками, яке полягало в зростанні вмісту глюкози, HbA_{1c}, рівнів паратгормону, ІЛ-6, ФНП-α та ЛПНЩ і зниженні показників остеокальцину, кальцію та ІЛ-4 в І кластері, порівняно до ІІ. Відмінність показників на рівнях група-група, група-кластер та кластер-кластер виявило достовірну різницю в першому та третьому випадках (за винятком остеокальцину) та її відсутність на рівні група-кластер (за винятком паратгормону для І кластеру, p<0,01 і глюкози та HbA_{1c} для ІІ кластеру, p<0,05).

Висновки. Проведений кластерний аналіз підтвердив гіпотезу про вплив порушень метаболізму глюкози на особливості патогенезу ГСО у дорослих, за лабораторними показниками. Принципове значення наявності або відсутності порушення метаболізму глюкози у пацієнтів із ГСО підтверджується при стратифікації хворих у два кластери. Так, всі пацієнти без порушень метаболізму глюкози увійшли до одного (ІІ) кластеру. Контингент хворих із порушенням метаболізму глюкози виявився неоднорідним при тому, що І кластер склали лише пацієнти із порушенням метаболізму глюкози, але 15 % хворих на тлі ЦД2 і 38,1 % пацієнтів на тлі транзиторних порушень увійшли до ІІ кластеру. Тому для підвищення якості діагностики несприятливого перебігу гострого середнього отиту на тлі порушень метаболізму глюкози необхідно доповнити досліджувані лабораторні показники інформативними клінічними критеріями. В якості маркера відмінного перебігу ГСО на тлі порушення метаболізму глюкози можна запропонувати рівень паратгормону, а також комбінацію вмісту ІЛ-6, ФНП-α та ЛПНЩ.

Ключові слова: гострий середній отит, порушення метаболізму глюкози, кластеризація, паратгормон, ФНП-α, ліпопротеїди низької щільності.

Актуальність. Сучасною загальною стратегією діагностики, лікування і профілактики захворювань є персоналізована медицина, яка базується на урахуванні індивідуальних молекулярно-генетичних і морфо-функціональних особливостей

пацієнта [1, 2, 3]. Результати персоналізованого підходу наочно демонструють гетерогенність більшості захворювань та наявність патогенетичних відмінностей, які залежать як від генетичних факторів, так і від функціонування гомеостатичних

ланок організму, впливу екзогенних та ендогенних факторів [4, 5, 6]. Відсутність орієнтації і врахування індивідуально зумовлених важелів, певною мірою, знижує ефективність лікування і пояснює дані літератури про стабільність показників захворюваності на гострий середній отит (ГСО) із періодичним зростанням і його ускладненого перебігу на тлі сучасних медичних досягнень і поглибленого вивчення основних класичних ланок етіології і патогенезу [7, 8, 9]. 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 [10, 11, 12, 13].

Нашими попередніми дослідженнями встановлено формування певного прозапального фону в клінічному портреті пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) за відсутності захворювань ЛОР-органів, що може бути впливовим ендогенним фактором в патогенезі ГСО. Клінічним підтвердженням є значення гіперглікемії в розвитку внутрішньочерепних ускладнень ГСО, вплив гіперглікемії та процесів глікозування на формування особливостей перебігу ГСО з активізацією резорбції кісткової тканини та ознаками латентного мастоїдиту [14].

З цих позицій та з урахуванням визначення поняття «ендотип» будь-яке захворювання може розглядатись як певний набір ендотипів, кожен із яких характеризується індивідуально зумовленим морфофункціональним реагуванням на етіологічний фактор та особливостями патогенетичних процесів. Тобто 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 [10, 14]. Тому на основі проведених досліджень була сформульована гіпотеза про патогенетичний вплив як цукрового діабету саме 2 типу, так і транзиторних порушень метаболізму глюкози на формування відмінного перебігу ГСО у дорослих.

Оскільки в цілому ендотипи можуть бути визначені як кластери різних ознак захворювання

(клінічних, лабораторних та індивідуальної відповіді), є доцільним застосування кластерного аналізу – методу, який дозволяє за особливостями розподілу досліджуваних показників виділити групи хворих із подібними характеристиками, і тому є придатним для перевірки гіпотези [15, 16, 17].

Ціль: перевірка гіпотези про вплив порушень метаболізму глюкози на формування особливостей перебігу ГСО на основі кластерного аналізу із наступною характеристикою груп за лабораторними показниками.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В загальному дослідженні прийняли участь 140 пацієнтів віком від 18 до 79 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в КНП «МКЛ № 30» в 2018-2020 роках з приводу ГСО (шифр Н.65.0 за МКХ 10). Серед хворих більшість склали жінки (у співвідношенні 1,5:1). Всі пацієнти з урахуванням мети і завдань дослідження, етіологічного фактору та коморбідності були розділені на 4 групи. 1 групу склали 36 пацієнтів із ГСО за відсутності порушень вуглеводного обміну і патології біляносових пазух, до 2 групи увійшли 29 хворих із ГСО за наявності патології біляносових пазух та за відсутності порушень вуглеводного обміну, до 3 групи були віднесені 37 пацієнтів із ГСО на тлі ЦД2, в 4 групу рандомізовано 38 хворих із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози [18].

Всім хворим було проведено загальноклінічне обстеження. Для дослідження особливостей патогенезу ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози були сформовані фокусні групи із вищезазначених загальних груп клінічного обстеження таким чином, що в 1, 2, 3 та 4 групу увійшли 17, 15, 20 та 21 хворий із ГСО, відповідно. Деталі методології і дані по статистичному контролю відповідності фокусних груп клінічним були опубліковані нами раніше [14]. Для типування хворих із ГСО методом кластерного аналізу були обрані, досліджувались і враховувались 9 параметрів: показники вуглеводного обміну (вміст глюкози, рівень глікозилизованого гемоглобіну – 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.

Статистичний аналіз був проведений за допомогою пакетів статистичних програм «Exel 2019» (Microsoft), «Statistica 10/0» (StatSoft). Безперервні змінні величини представлені у вигляді середнього

(М) та довірчих інтервалів із заданою надійністю $\gamma=0.95$ (95 % ДІ). Достовірність відмінностей за окремими показниками вибірок перевірялась за критеріями Пірсона та Манна-Уїтні. Критичним рівнем значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали рівень $p<0,05$.

Кластерний аналіз проводився за допомогою ієрархічного агломеративного методу Уорда, який розбиває сукупність даних на більшу кількість дрібних кластерів, та ітераційного алгоритму k-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.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результат роботи алгоритму ієрархічної кластеризації наведений на графіку у вигляді вертикальної дендрограми (рис. 1).

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. 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. 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.

З огляду на це, при аналізі стратифікації пацієнтів на першому етапі був закладений розподіл пацієнтів із ГСО на 4 кластери (рис. 3).

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 ЦД2 (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 %).

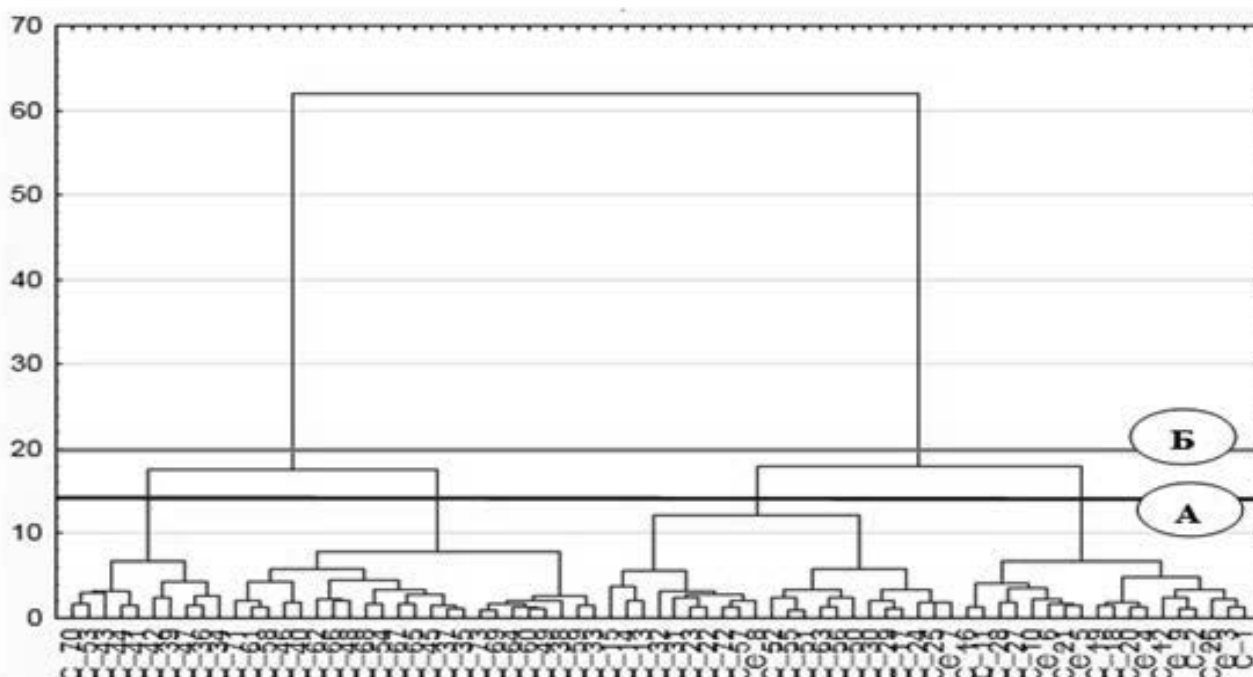


Рис. 1. Дендрограма ієрархічної кластеризації пацієнтів із гострим середнім отитом з урахуванням особливостей метаболізму глюкози

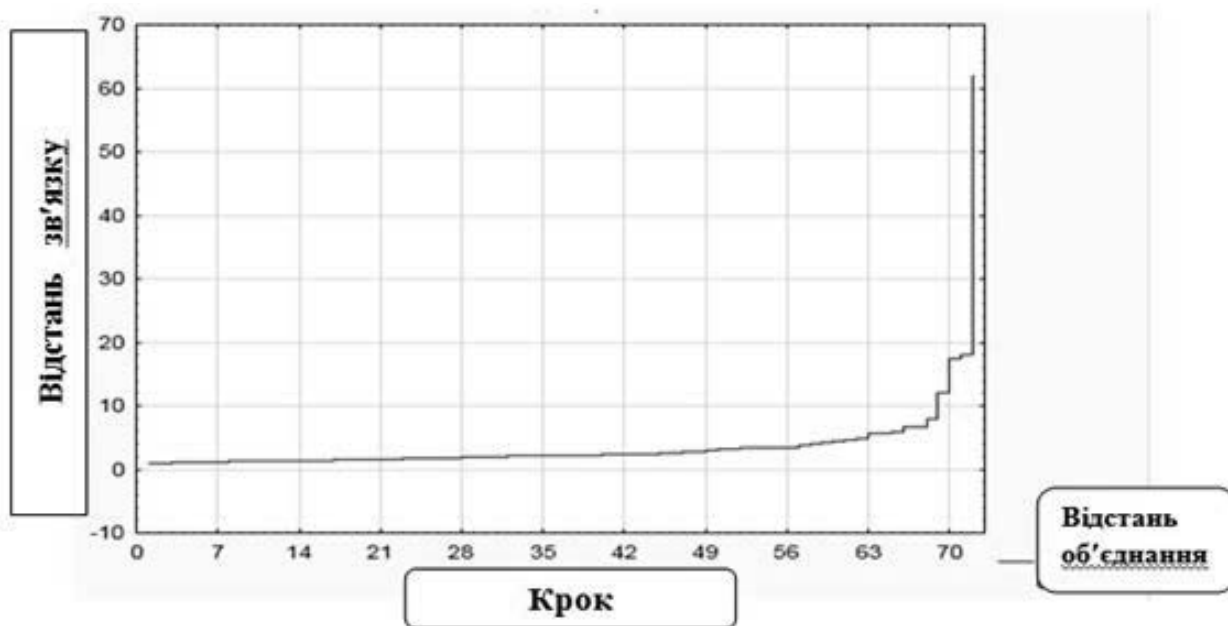


Рис. 2. Графічне зображення залежності об'єктів та відстані між ними при кластеризації методом Уорда

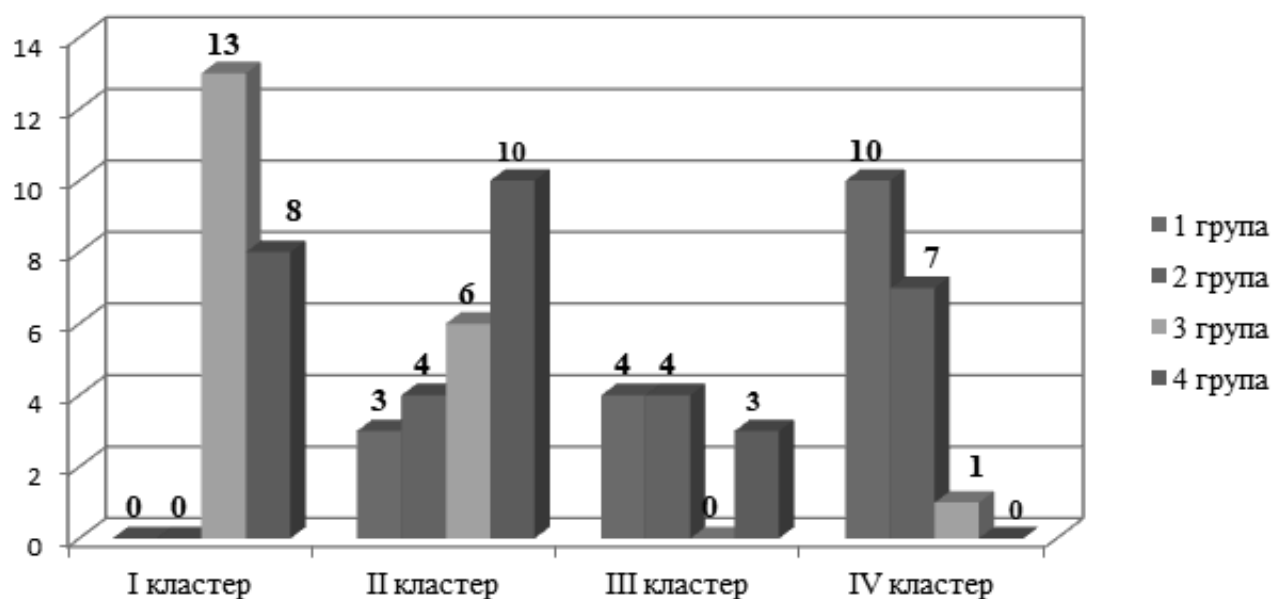


Рис. 3. Кластерний розподіл пацієнтів клінічних груп на рівні лінії «А» дендрограми

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.

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

На цьому етапі виникає питання стійкості знайденого кластерного рішення і загалом перевірка

стійкості кластеризації зводиться до перевірки її достовірності. Існує визнане правило – стійка типологія зберігається при зміні методів кластеризації. Результати ієрархічного кластерного аналізу частіше перевіряють ітеративним кластерним аналізом – методом k-середніх. Якщо при порівнянні групи збігаються більше, ніж на 70 % (понад 2/3 збігів), то кластерне рішення приймається.

Після проведення кластеризації методом k-середніх (рис. 4) встановлені певні відмінності сформованих груп за означеними показниками.

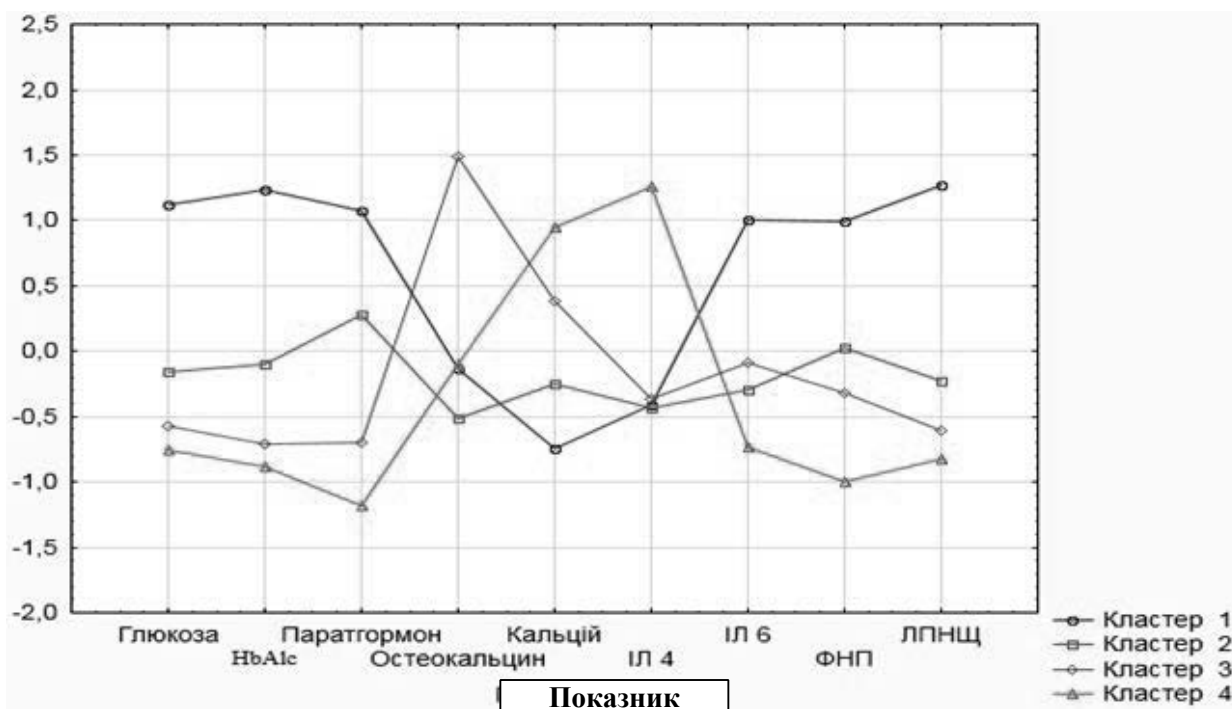


Рис. 4. Графічне відображення співвідношень стандартизованих досліджуваних показників у 4 кластерах пацієнтів із гострим середнім отитом

Як видно з наведених даних, I та II кластер характеризуються більшими показниками вмісту глюкози та HbA1c, паратгормону, ФНП-а 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, HbA1c, паратгормону, ІЛ-6, ФНП-а та ЛПНЩ і зростанням вмісту остеокальцину (максимально – в III кластері), кальцію та ІЛ-4 (максимально – в IV кластері) (табл. 1).

Аналіз достовірності різниці між лабораторними показниками у кластерах (табл. 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-а та ЛПНЩ).

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. 1) візуалізує групування

пацієнтів із ГСО за досліджуваними лабораторними показниками у 2 кластери (рис. 5).

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 ЦД2, 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 ЦД2 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 k-середніх на означеному рівні (рис. 6) виявилась виразна різниця досліджуваних показників у пацієнтів із ГСО I та II кластерів.

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-а, відмінність яких при розподілі на 4 кластери виявлялась не завжди.

Таблиця 1

Характеристика показників, отриманих методом k-середніх в кластерах пацієнтів із гострим середнім отитом

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)
HbA1c (%)	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 2

Достовірність різниці показників при кластеризації в 4 групи

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	*	*	*	■	*	•
HbA1c	*	*	*	*	*	•
Паратгормон	*	*	*	*	*	•
Остеокальцин	•	*	•	*	•	*
Кальцій	■	■	*	■	*	•
ІЛ-4	•	•	*	•	▲	*
ІЛ-6	*	*	*	•	•	■
ФНП-α	*	*	*	•	*	▲
ЛПНЩ	*	*	*	•	*	▲

Примітки:

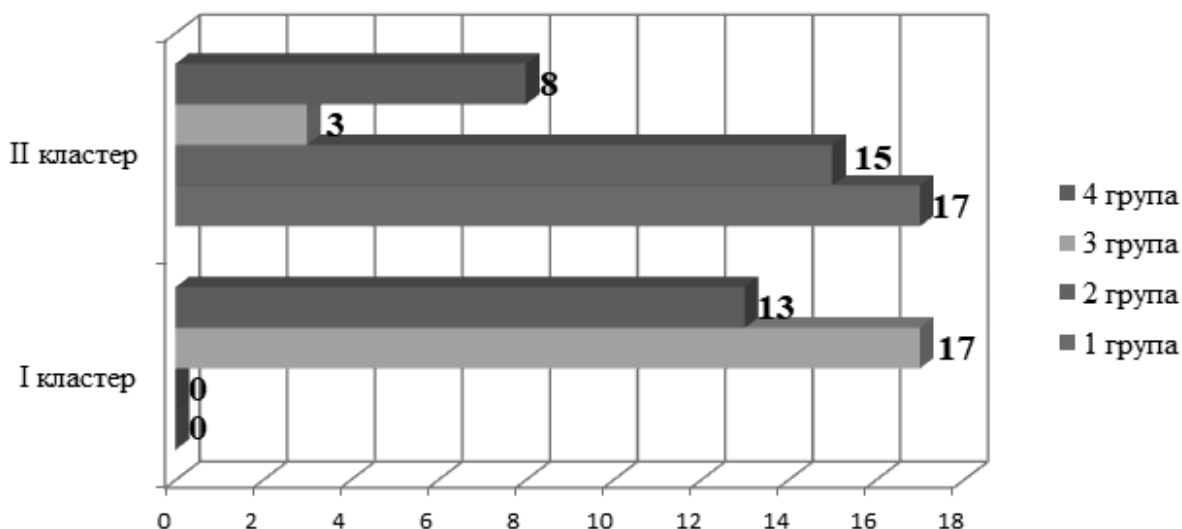
достовірність на рівні: * – $p<0,001$; ▲ – $p<0,01$; ■ – $p<0,05$; • – $p>0,05$.


Рис. 5. Кластерний розподіл пацієнтів клінічних груп на рівні лінії «Б» дендрограми

За отриманими даними переважного (73,17 %) розподілу пацієнтів 3 та 4 груп із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози в І кластер та 100 % належності хворих 1 та 2 груп до ІІ кластеру, а також враховуючи визначену нами раніше відсутність достовірної різниці більшості показників

у пацієнтів 1-2 та 3-4 груп, складається враження тотожності І кластера і 3+4 груп та ІІ кластера і 1+2 групи (дані наведені в таблиці 3).

Тому був проведений аналіз наявності достовірних відмінностей показників за критеріями: група-група, група-кластер і кластер-кластер.

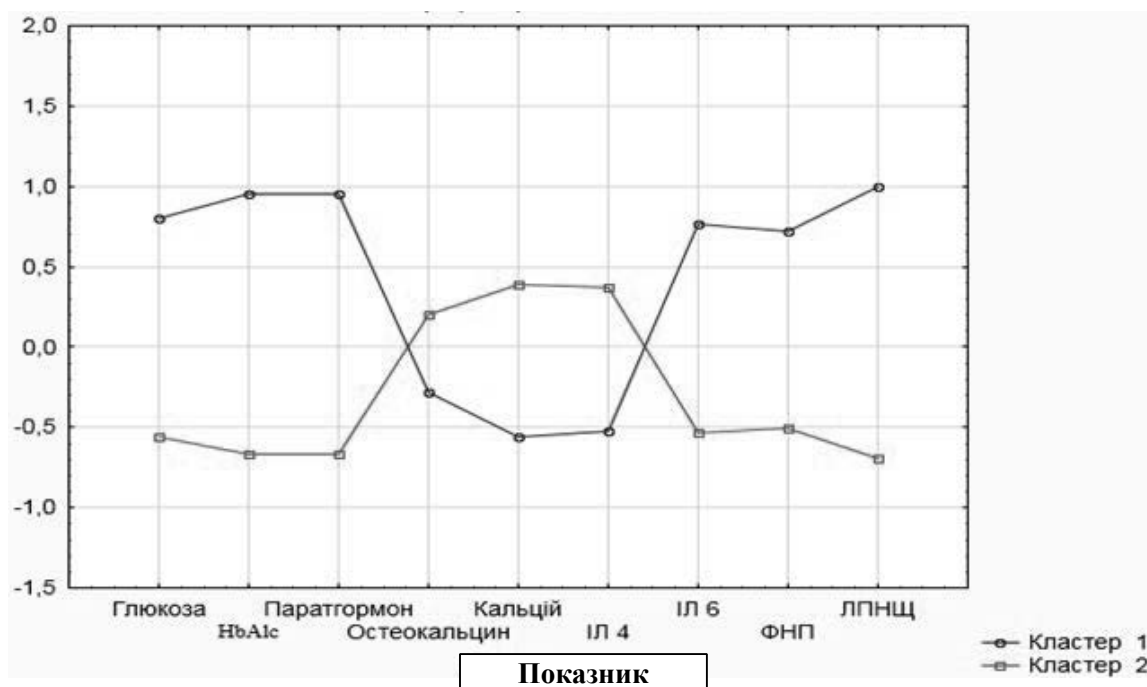


Рис 6. Графічне відображення співвідношень стандартизованих досліджуваних показників у 2 кластерах пацієнтів із гострим середнім отитом

Таблиця 3

Характеристика показників, отриманих методом к-середніх при стратифікації пацієнтів із гострим середнім отитом в 2 кластери порівняно до статистичних даних в групах

Показник	1А група	2А група	I кластер	II кластер
Глюкоза крові (ммоль/л)	8,69 (7,67;9,69)	4,9 (4,67;5,18)	9,48 (8,22;10,74)	5,23 (5,11;5,6)
НbA1c (%)	8,77 (8,19;9,36)	5,06 (4,8;5,31)	9,39 (8,71;10,06)	5,58 (5,25;5,91)
Паратгормон (пкг/мл)	54,6 (50,54;58,72)	30,5 (25,59;35,42)	61 (59,21;62,88)	32,2 (28,08;36,33)
Остеокальцин (нг/мл)	16,76 (15,2;18,33)	19,53 (17,08;21,98)	16,3 (14,32;18,24)	19,2 (17,26;21,07)
Кальцій (ммоль/л)	2,08 (2,03;2,14)	2,24 (2,14;2,34)	2,02 (1,98;2,062)	2,24 (2,16;2,32)
ІЛ-4 (пкг/мл)	7,53 (7,2;7,9)	8,74 (8,17;9,32)	7,31 (6,94;7,67)	8,59 (8,14;9,05)
ІЛ-6 (пкг/мл)	10,6 (9,89;11,33)	8,58 (8,01;9,15)	11,4 (10,69;12,18)	8,52 (8,06;8,99)
ФНП-α (пкг/мл)	10,38 (9,57;11,18)	6,71 (5,9;7,5)	11 (9,95;11,96)	7,24 (6,55;7,94)
ЛПНЦ (ммоль/л)	4,45 (4,13;4,77)	2,35 (2,18;2,52)	4,86 (4,54;5,18)	2,6 (2,41;2,8)

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.

Як свідчать дані таблиці 4, 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-клас-

тер характеризується тотожністю показників, за винятком паратгормону для порівняння 1 група-I кластер. Тому рівень паратгормону може бути певним маркером особливостей перебігу ГСО. Наявність відмінності 2 група-II кластер за показниками глюкози та глікованого гемоглобіну, вірогідно, зумовлена включенням до нього пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну (3 пацієнта із ЦД2 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 тривимірна модель діаграми розсіювання за параметрами: пацієнт-група-кластер (рис. 7).

Таблиця 4

Достовірність різниці показників при кластеризації в 2 групи

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	*	*	•	•

Примітки:

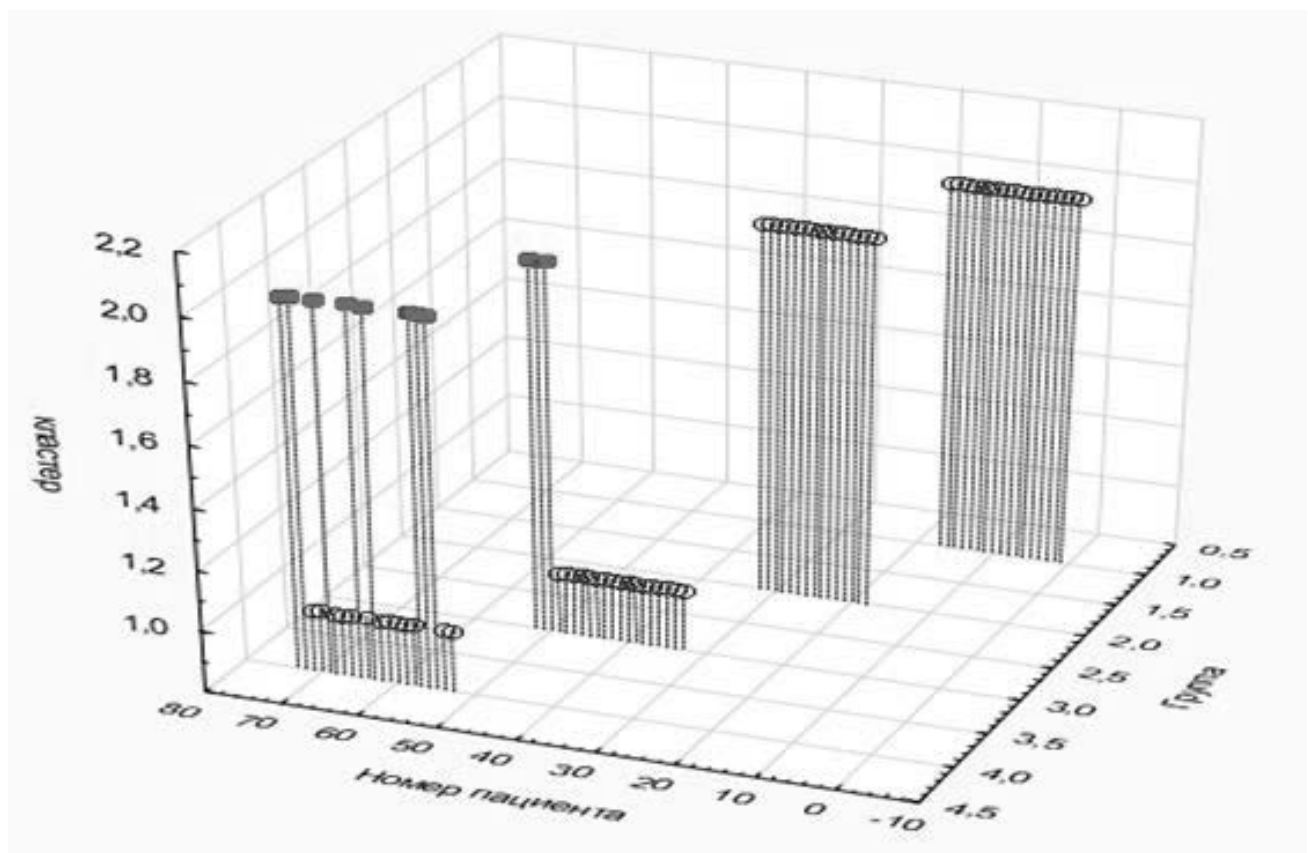
достовірність на рівні: * – $p < 0,001$; ▲ – $p < 0,01$; ▪ – $p < 0,05$; • – $p > 0,05$.


Рис. 7. Діаграма розсіювання входження пацієнтів у кластери згідно груп

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 % пацієнти 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 два кластери 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 метаболізму глюкози і хворих із ГСО за відсутності означених порушень. 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.

ВИСНОВКИ

Кластерний аналіз виявився інформативним та ефективним статистичним методом перевірки і підтвердив гіпотезу про існування впливу порушень метаболізму глюкози на формування відмінного патогенетичного перебігу ГСО у дорослих.

Кластеризація результатів обстеження пацієнтів демонструє статистично значущий розподіл хворих в групі відповідно наявності або відсутності порушень метаболізму глюкози. Достовірна різниця показників у пацієнтів із ГСО визначається і на рівні виділення 4 кластерів, але більш чіткою за всіма 9 показниками вона визначається на рівні виділення 2 кластерів.

Відсутність достовірних відмінностей більшості показників за критерієм порівняння груп кластер вказує на те, що виділення із загальної категорії пацієнтів із ГСО хворих із порушенням метаболізму глюкози патогенетично обумовлено.

Загальними рисами патогенезу ГСО у хворих на тлі порушень метаболізму глюкози є зростання рівня паратгормону, вмісту ІЛ-6, ФНП- α і ЛПНЩ

при зниженні вмісту остеокальцину, загального кальцію та ІЛ-4 порівняно до пацієнтів із ГСО за відсутності змін вуглеводного обміну.

В якості маркерів відмінного патогенетичного перебігу ГСО у хворих на тлі порушень метаболізму глюкози можна розглядати, перш за все, рівень паратгормону, вміст глікозильованого гемоглобіну, ФНП- α та ЛПНЩ.

При відсутності ознак порушень метаболізму глюкози контингент пацієнтів із ГСО, рандомізованих на основі клініко-етіологічного підходу в 1 та 2 групи, є однорідним із 100 % стратифікацією в II кластер. За наявності цукрового діабету саме 2 типу у пацієнтів із ГСО вірогідність відсутності вищезазначених змін показників знаходиться в межах 15 %. Найбільш неоднорідною за 9 досліджуваними показниками виявилась група пацієнтів із ГСО на тлі транзиторних порушень метаболізму глюкози із більшим відсотком пацієнтів (38,1 %), які увійшли в II кластер, що, вірогідно, сприяло зростанню достовірності відмінностей між кластерами за всіма показниками на цьому рівні. Тому перспективним напрямком подальших досліджень має бути визначення додаткових значимих клінічних факторів та їх бальна оцінка для більш ефективного визначення індивідуальної вірогідності впливу порушень метаболізму глюкози на формування відмінного перебігу ГСО у дорослих.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Jain KK. From molecular diagnostics to personalized medicine. The IBC Workshop, London, UK, 1st May, 2002. *Expert Rev Mol Diagn.* 2002 Jul;2(4):299-301. DOI: 10.1586/14737159.2.4.299. View at: Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737159.2.4.299> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12138493/>
2. Salari P, Larijani B. Ethical Issues Surrounding Personalized Medicine: A Literature Review. *Acta Med Iran.* 2017 Mar;55(3):209-217. View at: Publisher Site: <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6215>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28282721/>
3. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. 2018 Jun;109(6):952-963. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006.
View at:
Publisher Site: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(18\)30407-2/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(18)30407-2/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29935653/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366451/>
4. 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.
View at:
Publisher Site: <https://www.dovepress.com/pharmacogenomics-and-personalized-medicine-in-type-2-diabetes-mellitus-peer-reviewed-fulltext-article-PGPM>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34803393/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8598203/>
5. Lesko LJ. Personalized medicine: elusive dream or imminent reality? *Clin Pharmacol and Ther*. 2007 Jun;81(6):807-16. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100204.
View at:
Publisher Site: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/sj.clpt.6100204>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17505496/>
6. Richmond TD. The current status and future potential of personalized diagnostics: Streamlining a customized process. *Biotechnol Annu Rev*. 2008;14:411-22. DOI: 10.1016/S1387-2656(08)00015-X.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S138726560800015X>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18606372/>
7. Rijk MH, Hulleger 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.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/fampra/article/38/4/448/6121943?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33506857/>
8. 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.
View at:
Publisher Site: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-018-3139-1>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720156/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932897/>
9. 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.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-4486.2005.01085.x>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16402975/>
10. 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; 6(4):14-25. [in Ukrainian]. DOI: 10.37219/2528-8253-2021-6-14
View at:
Publisher Site: http://www.lorlife.kiev.ua/2021614_eng.shtml
11. Kovalenko VM, Bortkevich OP [Comorbidity: identification, possible areas of diagnosis and treatment]. *Ukrainian Journal of Rheumatology = Ukrayins'kyi revmatologichnyy zhurnal*. 2019; 77(3) [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/12426/komorbidnist-viznachennya-mozhlivynapryamki-dagnostiki-ta-likuvannya>
12. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A, Ntetu AL, Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004 Sep 20;2:51. DOI: 10.1186/1477-7525-2-51.
View at:
Publisher Site: <https://hql.o.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-2-51>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15380021/>

- PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC526383/>
13. Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(5):367-375. DOI: 10.1016/s0895-4356(97)00306-5
View at:
Publisher Site: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(97\)00306-5/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(97)00306-5/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9619963/>
Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0895435697003065>
 14. Pochuieva TV, Filatova GA. [Peculiarities of bone tissue metabolism in patients with acute otitis media with impaired carbohydrate metabolism]. *Otolaryngology.* 2022; 3-4(5): 23-35. [in Ukrainian]. DOI: 10.37219/2528-8253-2022-3-23
View at:
Publisher Site: http://www.lorlife.kiev.ua/2022323_eng.shtml
Scilit: <https://www.scilit.net/article/f6ec48b1c446a8ec598e1f7b00a88c1a>
 15. 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.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.21844>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21792974/>
 16. Denton E, Price DB, Tran TN, Canonica GW, Menzies-Gow A, FitzGerald JM, Sadatsafavi M, Perez de Llano L, Christoff G, Quinton A, Rhee CK, Brusselle G, Ulrik C, Lugogo N, Hore-Lacy F, Chaudhry I, Bulathsinhala L, Murray RB, Carter VA, Hew M. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jul;9(7):2680-2688.e7. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.059.
View at:
Publisher Site: [https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(21\)00311-1/fulltext](https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(21)00311-1/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33744476/>
 17. Sharma A, Zheng Y, Ezekowitz JA, Westerhout CM, Udell JA, Goodman SG, Armstrong PW, Buse JB, Green JB, Josse RG, Kaufman KD, McGuire DK, Ambrosio G, Chuang LM, Lopes RD, Peterson ED, Holman RR. Cluster Analysis of Cardiovascular Phenotypes in Patients With Type 2 Diabetes and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Potential Approach to Precision Medicine. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(1):204-212. DOI: 10.2337/dc20-2806.
View at:
Publisher Site: <https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/45/1/204/138975/Cluster-Analysis-of-Cardiovascular-Phenotypes-in?redirectedFrom=fulltext>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34716214/>
 18. 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: 10.21303/2504-5679.2022.002280
View at:
Publisher Site: <http://journal.eu-jr.eu/health/article/view/2280>

Article history:
Received: 01.09.2022
Revision requested: 10.09.2022
Revision received: 18.09.2022
Accepted: 27.09.2022
Published: 30.09.2022

CLUSTER ANALYSIS AS A METHOD FOR TESTING THE HYPOTHESIS ABOUT THE INFLUENCE OF GLUCOSE METABOLISM DISORDERS ON THE COURSE OF ACUTE OTITIS MEDIA IN ADULTS

¹ Pochuieva T.V., ¹ Filatova A.A., ² Samusenko S.O., ¹ Filatova I.V., ¹ Bobrus A.B.

¹ Kharkiv Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

² Communal non-commercial enterprise «Kharkiv City Clinical Hospital № 30», Kharkiv, Ukraine

feelatowa@gmail.com

Relevance. Relevance of the research is caused by the clinical necessity to increase efficiency of diagnostics and treatment of acute otitis media (AOM) from the modern positions personalized medicine and the feasibility of statistical verification of the validity of the hypothesis about the influence of glucose metabolism disorders on the formation of clinical and pathogenetic features of acute otitis media in adults.

Objective. To carry out statistical verification of the hypothesis about the influence of carbohydrate metabolism disorders on the complicated course of AOM on the basis of cluster analysis and to determine its informativity.

Materials and methods. The cluster analysis included 73 with AOM. The 1 group (n=17) – patients with AOM; 2 group (n=15) – patients with AOM with presence of the sinus pathology; 3 group (n=20) – patients with AOM due to type 2 diabetes mellitus (DM2); 4 group (n=21) – patients with AOM due to transient glucose metabolism disorders. Apart from the clinical examination, all patients were tested for HbA_{1c}, parathormone, osteocalcin, total calcium, IL-4, IL-6, FNP- α , and low-density lipoproteins (LDL). Cluster analysis on the basis of laboratory indicators was performed by the hierarchical method using the iterative algorithm of k-means and prior standardization of the data.

Result. The hypothesis was tested at the level of stratification of patients into 4 and 2 clusters. In the first case, 28.8 %, 31.5 %, 15.6 %, and 24.6 % of the total number of patients were included in clusters I, II, III, and IV. Patients with AOM due to impaired glucose metabolism were predominantly in clusters I and II, comprising 51.2 % and 69.5 % of the cluster contingent respectively, while DM2 prevailed in cluster I and transient glucose metabolism disorders in cluster II (61.9 % and 62.5 % accordingly), 72.7 % and 94.4 % of patients with AOM without impaired glucose metabolism were stratified in clusters III and IV.

The analysis of laboratory indicators using the k-means algorithm showed a general tendency for the increase in glucose, HbA_{1c}, parathormone, TNF- α and LDL in patients with AOM in clusters I and II with increased levels of osteocalcin, calcium and IL-4 in patients in clusters III and IV with the presence of a significant difference ($p < 0.05$).

At the level of patients' grouping into two clusters, cluster I included 41.9 % of the total number of patients due to the presence of all glucose metabolism disorders (of these, DM2 occurred in 57.6 % and transient glucose metabolism disorders in 43.3 %). The II cluster (58.9 % of patients) included all patients with AOM without impaired glucose metabolism, accounting for 74.4 % of its structure, and 25.6 % of patients with impaired glucose metabolism (6.97 % for DM2 and 18.6 % for transient impairments).

The k-means algorithm revealed a clear and reliable distribution of clusters for all 9 studied indicators, which resulted in an increase in glucose content, HbA_{1c}, levels of parathormone, IL-6, TNF- α and LDL and decreased osteocalcin, calcium and IL-4 in I cluster compared to II. Differences in the indicators at the group-group levels, group-cluster and cluster-cluster revealed a sufficient difference in the first and third cases (with the exception of osteocalcin) and their absence at the group-cluster level (with the exception of parathormone for cluster I, $p < 0.01$ and glucose and HbA_{1c} for cluster II, $p < 0.05$).

Conclusion. The cluster analysis was informative and confirmed the hypothesis about the influence of glucose metabolism disorders on peculiarities of AOM pathogenesis in adults according to laboratory indices. The principal importance of the presence or absence of impaired glucose metabolism in patients with AOM is confirmed by stratification of patients into two clusters. Thus, all patients without glucose metabolism disorders were included in one (II) cluster. The contingent of patients with impaired glucose metabolism was not homogeneous, with cluster I comprising only patients with impaired glucose metabolism, but 15 % of patients with DM2 and 38.1 % of patients with transient disorders were in cluster II. Therefore, to improve the quality of diagnostics of complicated course of acute otitis media on the basis of glucose metabolism disorders it is necessary to supplement the laboratory indicators with informative clinical criteria. Parathormone level, as well as the combination of IL-6, TNF- α and LDL levels can be used as a marker of impaired glucose metabolism.

Key words: acute otitis media, impaired glucose metabolism, parathormone, clustering, TNF- α , low-density lipoproteins.