



О. Ю. Губська, А. А. Кузьмінець, А. В. Панін

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## Рівень фекального комплексу «гемоглобін/гаптоглобін» у пацієнтів з остеоартритом залежно від прийому нестероїдних протизапальних препаратів

**Мета** — вивчити рівень фекального комплексу «гемоглобін/гаптоглобін» (Hb/Hp) у пацієнтів з остеоартритом (ОА) і визначити можливість його зв'язку з концентрацією фекального кальпротектину (ФКП).

**Матеріали та методи.** Зразки фекалій були зібрані у 36 пацієнтів, які страждають на ОА, віком від 34 до 85 років з лікарень та амбулаторних медичних закладів м. Києва та області. Пацієнтів було розподілено на дві групи: хворі, які регулярно приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), та пацієнти, які не приймають НПЗП. Контрольну групу утворили 12 здорових осіб. Одразу після збору зразки калу заморожували до температури  $-20^{\circ}\text{C}$ . Рівень комплексу Hb/Hp у калі визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою набору реактивів Ridascreen® Haemo-/Haptoglobin Complex (R-Biopharm AG, Німеччина) на рідері Rayto RT-2100C (Китай). Як позитивний результат розглядали значення концентрації комплексу Hb/Hp  $\geq 2$  мкг/г.

**Результати.** Медіана концентрації фекального комплексу Hb/Hp у пацієнтів, які приймали НПЗП, становила 0,669 мкг/г (міжквартильний інтервал — 0,65—7,30) і була статистично значущо більшою ( $p=0,013$ ) за таку у здорових осіб — 0,65 мкг/г (0,65—0,65). У пацієнтів, які не приймали НПЗП, медіана концентрації фекального комплексу Hb/Hp була нормальною та нижчою за нижню межу визначення — 0,65 мкг/г, але за рахунок поодиноких пацієнтів, у яких його рівень був підвищеним, різниця за концентрацією комплексу Hb/Hp між цією групою пацієнтів і тими, хто приймає НПЗП, та контрольною групою не досягла рівня статистичної значущості ( $p > 0,1$ ). Незважаючи на це, спостерігали тенденцію до підвищення рівня досліджуваного показника в групах (від здорових осіб до пацієнтів з ОА, які приймають НПЗП). Виявлено прямо пропорційну кореляцію помірної сили між рівнем комплексу Hb/Hp та часом, протягом якого пацієнти приймали НПЗП ( $\rho=0,411$ ;  $p=0,0115$ ), значеннями індексу Lequesne ( $\rho=0,512$ ;  $p=0,00631$ ) і вмістом ФКП ( $\rho=0,486$ ;  $p=0,000457$ ).

**Висновки.** Прийом НПЗП асоційований із підвищенням рівня фекального комплексу Hb/Hp. Цей біомаркер разом із ФКП може бути корисним як неінвазивний показник можливого НПЗП-індукованого ураження кишечника у пацієнтів, які страждають на ОА та приймають НПЗП.

**Ключові слова:** остеоартрит, нестероїдні протизапальні препарати, гемоглобін-гаптоглобін, кальпротектин, НПЗП-індуковане ураження кишечника.

Як відомо, пацієнти, які приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), нерідко страждають на НПЗП-індуковані ураження кишечника. НПЗП-ентеропатії та колопатії, хоча перебігають переважно безсимптомно [3], супроводжуються запаленням або мікроскопічним запаленням слизової оболонки (СО) кишечника

та її підвищеною проникністю. Ускладненнями тривалої терапії НПЗП є мальабсорбція, приховані кишкові кровотечі та втрата білка [1, 2].

Однією з нозологій, яка потребує хронічного прийому НПЗП, є остеоартрит [8]. Для неінвазивної оцінки наявного ураження СО кишечника створені лабораторні діагностичні тести, які надають достатньо інформації щодо наявності запалення та/або хронічної крововтрати та їх виразності.

До таких тестів належить аналіз рівня фекального кальпротектину (ФКП) [4] і фекального комплексу «гемоглобін-гаптоглобін» (Hb/Hp). Якщо ФКП надає інформацію щодо наявності чи відсутності запалення і ступеня його тяжкості, то комплекс Hb/Hp є більш стабільним, ніж гемоглобін, менш схильним до деградації в травному тракті, тому чутливішим у діагностиці наявності крові у калі. Крім того, комплекс Hb/Hp продемонстрував тенденцію до більшої чутливості при патологіях проксимальних відділів кишечника в одному дослідженні [5] і мав статистично значущо вищу чутливість до цих станів при дещо меншій специфічності — в іншому [7]. У доступній нам літературі виявлено мало повідомлень щодо використання комплексу Hb/Hp у клінічній практиці. Усі знайдені роботи були присвячені вивченню діагностичної цінності тесту при новоутвореннях кишечника і його перевагам над традиційним фекальним тестом на приховану кров.

На відміну від інформації щодо наявності запалення, яку отримують на підставі підвищення рівня ФКП, комплекс Hb/Hp може відображувати патологічні стани, котрі характеризуються прихованою крововтратою. Нами проаналізовані особливості збільшення вмісту ФКП у пацієнтів із ОА (стаття у друці). У дослідженні виявлено статистично значуще вищий рівень ФКП у пацієнтів, які хворіють на ОА та приймають НПЗП, порівняно з тими, хто не приймає ці препарати, та здоровими особами. Оскільки НПЗП-індуковане ураження кишечника супроводжується запаленням СО та може перебігати з прихованою крововтратою, доцільно додавати до програми обстеження хворих другий неінвазивний маркер — комплекс Hb/Hp.

Крім того, нами висунуто припущення про наявність зв'язку між рівнями ФКП і комплексу Hb/Hp та можливе підвищення діагностичної точності неінвазивного скринінгу НПВП-індукованих уражень кишечника у хворих на ОА.

Мета роботи — вивчити рівень фекального комплексу «гемоглобін/гаптоглобін» (Hb/Hp) у пацієнтів з остеоартритом і визначити наявність його зв'язку з концентрацією фекального кальпротектину.

### Матеріали та методи

Зразки фекалій були зібрані у 36 пацієнтів (13 (36,11%) чоловіків та 23 (63,89%) жінки), які страждають на ОА, віком від 34 до 85 років (середній вік —  $59,63 \pm 14,11$  року), котрі зверталися по медичну допомогу у період з травня 2018 р. до травня 2019 р. у лікарні та амбулаторні медичні заклади м. Києва та області.

Критерієм залучення в дослідження був підтверджений інструментально ОА будь-якої рентгенологічної стадії. Критерії вилучення: прийом антибактеріальних і біологічних препаратів, сульфасалазину, мізопростолу, бісфосфонатів або проносних засобів принаймні за 3 міс до участі у дослідженні, верифіковані або підозрювані структурні захворювання шлунково-кишкового тракту, такі як запальні захворювання кишечника, злоякісні новоутворення шлунково-кишкового тракту, кишкові інфекції, спондилоартропатії, серонегативні артрити, імунологічні порушення та хірургічні втручання на шлунково-кишковому тракті в анамнезі (крім апендектомії чи холецистектомії).

Пацієнтів розподілили на дві групи (табл. 1): хворі, які регулярно приймають НПЗП, та пацієнти, котрі не приймають НПЗП (а також ті, хто приймає їх менше одного разу на тиждень або приймав їх систематично, але припинив прийом більш ніж за 2 тиж до обстеження). Маса тіла 22 (61,1%) пацієнтів була від нормальної до надлишкової, 2 (5,6%) — недостатньою, решта хворих мала ожиріння різного ступеня. Анамнез усіх пацієнтів перевіряли на наявність критеріїв вилучення. Контрольну групу утворили 12 здорових осіб.

Пацієнти пройшли консультацію та отримали інструкції перед проведенням аналізу калу. Пацієнти з групи без НПЗП не приймали НПЗП (наприклад, для купірування головного болю) перед аналізом калу. Зразки були негайно зібрані та заморожені ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) і зберігалися у замороженому стані до проведення лабораторного аналізу.

Між групами не виявлено статистично значущої різниці за кількістю учасників, середнім віком, статевим складом чи індексом маси тіла (ІМТ) ( $p > 0,05$ ).

### Аналіз рівня комплексу Hb/Hp та процедура забору калу

Вміст комплексу Hb/Hp у калі визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою набору реактивів Ridascreen Hemo-/Haptoglobin Complex (R-Biopharm AG, Німеччина) на рідері Rayto RT-2100C (Китай). Підготовку

Таблиця 1. Характеристика груп

Показник	НПЗП (n = 18)	Без НПЗП (n = 18)
Чоловіки	9 (50,0%)	4 (22,2%)
Жінки	9 (50,0%)	14 (77,8%)
Середній вік, років	$59,44 \pm 12,95$	$59,82 \pm 15,64$

зразків калу проводили відповідно до рекомендацій виробника набору. Як позитивний результат розглядали значення концентрації комплексу Нб/Нр  $\geq 2$  мкг/г. Нижня межа виявлення становила 0,65 мкг/г, верхня — 25 мкг/г.

Статистичний аналіз проведено за допомогою програмного забезпечення EZR v. 1,38 (Медичний центр Сайтама, Медичний університет Jichi, Японія), який є графічним інтерфейсом для R (The R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [6], а також Office Excel 2016 (Microsoft, США) для побудови стовпчастих діаграм. Використовували тест Крускала—Уолліса з поправкою Стілла—Двасса, ранговий тест кореляції Спірмена для обробки непараметричних даних, а також аналіз ANOVA з поправкою Тьюкі для параметричних тестів. Для обробки якісних даних застосовували точний тест Фішера з поправкою Бонферроні.

### Результати

Медіана рівня фекального комплексу Нб/Нр становила 0,65 (міжквартильний інтервал 0,65—0,89) мкг/г, 95 % довірчий інтервал — 0,65—0,69 мкг/г.

Рівень фекального комплексу Нб/Нр був статистично значуще вищим у групі НПЗП порівняно з контрольною групою ( $p = 0,013$ ) (табл. 2). Не виявили статистично значущої різниці між групами НПЗП та без НПЗП і між групою без НПЗП та контрольною групою (відповідно  $p = 0,125$  та  $p = 0,198$ ).

Проведено порівняння оцінки за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), індексу Lequesne, ІМТ та оцінкою за Бристольською шкалою калу у групах хворих як потенційних конфаундерів. Не виявлено статистично значущої різниці між групами за цими показниками ( $p > 0,1$ ), а також за частотою геморою ( $p > 0,5$ ).

### Якісні порівняння

Проаналізовано частоту підвищення рівня Нб/Нр у групах. Граничне значення для високого рівня становило 2 мкг/г (рисунок).

Використання множинних порівнянь не виявило різниці за частотою збільшення вмісту комплексу Нб/Нр між групами ( $p > 0,05$ ), але спостерігали тенденцію до підвищення рівня Нб/Нр від здорових суб'єктів до тих, хто приймав НПЗП.

### Кореляції

Проведено перевірку наявності кореляції між показниками. Виявлено прямо пропорційну кореляцію помірної сили між рівнем фекального комплексу Нб/Нр і значенням індексу Lequesne ( $\rho = 0,512$ ;  $p = 0,00631$ ) та часом, протягом якого

пацієнти приймали НПЗП ( $\rho = 0,411$ ;  $p = 0,0115$ ). Не встановлено кореляції між вмістом комплексу Нб/Нр і віком, а також ІМТ ( $p > 0,05$ ).

Виявлено прямо пропорційну кореляцію помірної сили між рівнем фекального комплексу Нб/Нр та вмістом ФКП (стаття у друці) ( $\rho = 0,486$ ;  $p = 0,000457$ ).

### Обговорення

Установлено, що вміст фекального комплексу Нб/Нр більший у пацієнтів, які страждали на ОА і приймали НПЗП, ніж у тих, хто не приймав НПЗП, та осіб контрольної групи, але статистично значущого рівня різниці досягла лише між тими, хто приймав НПЗП, і контрольною групою. Також виявлено прямо пропорційний зв'язок між рівнями комплексу Нб/Нр і ФКП. Ці дані очікувані: у пацієнтів, які приймали НПЗП, досліджуваний показник, найімовірніше, відображає наявну кровотрату на тлі НПЗП-індукованого ураження СО кишечника, яке виявляється

Таблиця 2. Рівень фекального комплексу Нб/Нр у досліджуваних групах, мкг/г

Група	Медіана (міжквартильний інтервал)	95 % довірчий інтервал
НПЗП (n = 18)	0,67 (0,65—7,30)	0,65—7,30
Без НПЗП (n = 18)	0,65 (0,65—0,65)	0,65—1,09
Контрольна (n = 12)	0,65 (0,65—0,65)	0,65—0,65

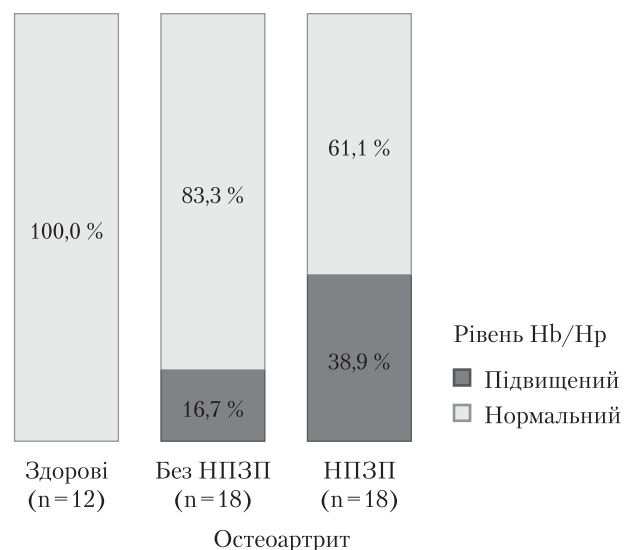


Рисунок. Частота виявлення різних рівнів фекального комплексу Нб/Нр у досліджуваних групах

збільшенням вмісту обох фекальних біомаркерів. У цілому частота підвищення рівня фекального комплексу Нб/Нр, навіть у групі НПЗП, не досягала 40 % на відміну від вмісту ФКП, який у нашому попередньому дослідженні був підвищеним у більшості хворих на ОА.

Рівень фекального комплексу Нб/Нр разом із вмістом ФКП може бути корисним як неінвазивний показник можливого НПЗП-індукованого ураження кишечника у пацієнтів, які страждають на ОА та приймають НПЗП.

### Висновки

У тих, хто приймав НПЗП, рівень фекального комплексу Нб/Нр значуще вищий, ніж у здорових осіб (відповідно 0,669 (0,65–7,30) і 0,65 (0,65–0,65) мкг/г;  $p = 0,013$ ). Вміст фекального комплексу Нб/Нр у тих, хто не приймав НПЗП, та у здорових осіб був у межах норми та статистично значущо не відрізнявся ( $p > 0,05$ ).

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – О. Г., А. К.; збір та обробка матеріалу – А. К., А. П.; статистичне опрацювання даних, написання тексту – А. К.; редактування – О. Г.*

Незважаючи на відсутність статистично значущої різниці за частотою виявлення підвищеного рівня фекального комплексу Нб/Нр між групами ( $p > 0,05$ ), спостерігали тенденцію до підвищення вмісту досліджуваного показника від здорових осіб до пацієнтів з ОА, які приймають НПЗП.

Виявлено прямо пропорційну кореляцію середньої сили між рівнями фекального комплексу Нб/Нр та ФКП ( $\rho = 0,486$ ;  $p = 0,000457$ ), індексом Лекена ( $\rho = 0,512$ ;  $p = 0,00631$ ) і тривалістю прийому пацієнтами НПЗП ( $\rho = 0,411$ ;  $p = 0,0115$ ).

Для уточнення результатів дослідження необхідно провести дослідження на більшій вибірці.

*Автори висловлюють подяку компанії R-Bio-pharm AG (Дармштадт, Німеччина) за надання ІФА-реактивів Ridascreen® для виконання цієї роботи.*

### Список літератури

1. Губська О. Ю., Кузьминець А. А. НПЗП-ентеротоксичність: фокус на проблему // Сучасна гастроентерол. – 2018. – N 5. – P. 50–59. doi: 10.30978/MG-2018-5-50.
2. Ткач С. М., Балабанцева А. П. Дифференцированные патогенетические подходы к профилактике НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны и тонкой кишки // Укр. терапевт. журн. – 2015. – N 4. – P. 70–77.
3. Bjarnason I., Zanelli G., Smith T. et al. The Pathogenesis and consequence of non steroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal inflammation in man // Scand. J. Rheumatol. – 1987. – Vol. 16, N 64. – P. 55–62.
4. Davies N. M., Saleh J. Y., Skjoldt N. M. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy // J. Pharm. Sci. – 2000. – Vol. 3, N 1. – P. 137–155.
5. Hamaya Y., Yoshida K.-I., Kuriyama S. et al. Performance of hemoglobin-haptoglobin complex detection in feces for colorectal cancer screening // Nihon Shoukaki Gan Kenshin Gakkai Zasshi. – 2012. – Vol. 50, N 3. – P. 345–350.
6. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software «EZ» for medical statistics // Bone Marrow Transplant. – 2013. – Vol. 48, N 3. – P. 452–458. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
7. Vasilyev S., Smirnova E., Popov D. et al. A new-generation fecal immunochemical test (fit) is superior to Quaiac-based test in detecting colorectal neoplasia among colonoscopy referral patients // Anticancer Res. – 2015. – Vol. 35, N 5. – P. 2873–2880.
8. Wallace J. L. Polypharmacy of osteoarthritis: the perfect intestinal storm // Dig. Dis. Sci. – 2013. – Vol. 58, N 11. – P. 3088–3093. doi: 10.1007/s10620-013-2777-8.

Е. Ю. Губская, А. А. Кузьминець, А. В. Панин

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

## Уровень фекального комплекса «гемоглобин/гаптоглобин» у пациентов с остеоартритом в зависимости от приема нестероидных противовоспалительных препаратов

**Цель** – изучить уровень фекального комплекса «гемоглобин/гаптоглобин» (Нб/Нр) у пациентов с остеоартритом (ОА) и определить возможность его связи с концентрацией фекального кальпротектина (ФКП).

**Материалы и методы.** Образцы фекалий были собраны у 36 пациентов, страдающих ОА, в возрасте от 34 до 85 лет из больниц и амбулаторных медицинских заведений г. Киева и области. Пациентов разделили на две группы: больные, регулярно принимающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), и пациенты, которые не принимают НПВП. Контрольную группу образовали 12 здоровых лиц. Сразу после сбора образцы кала замораживали до температуры  $-20^{\circ}\text{C}$ . Уровень комплекса Нб/Нр в кале определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов Ridascreen Наето-/

Haptoglobin Complex (R-Biopharm AG, Германия) на ридере Rayto RT-2100C (Китай). Как положительный результат рассматривали значение концентрации комплекса Hb/Hp  $\geq 2$  мкг/г.

**Результаты.** Медиана концентрации фекального комплекса Hb/Hp у пациентов, принимавших НПВП, составляла 0,669 мкг/г (межквартильный интервал — 0,65—7,30) и была статистически значимо больше ( $p=0,013$ ), чем таковая у здоровых лиц, — 0,65 мкг/г (0,65—0,65). У пациентов, не принимавших НПВП, медиана концентрации фекального комплекса Hb/Hp достигала нижней границы нормы — 0,65 мкг/г (0,65—0,65), но за счет отдельных пациентов, у которых его уровень был повышенным, разница по концентрации комплекса Hb/Hp между этой группой пациентов и теми, кто принимает НПВП, и контрольной группой не достигла уровня статистической значимости ( $p>0,1$ ). Несмотря на это, наблюдалась тенденция к повышению уровня исследуемого показателя в группах (от здоровых лиц к пациентам с ОА, принимающих НПВП). Выявлена прямо пропорциональная корреляция умеренной силы между уровнем комплекса Hb/Hp и временем, в течение которого пациенты принимали НПВП ( $\rho=0,411$ ;  $p=0,0115$ ), значениями индекса Lequesne ( $\rho=0,512$ ;  $p=0,00631$ ) и содержанием ФКП ( $\rho=0,486$ ;  $p=0,000457$ ).

**Выводы.** Прием НПВП ассоциирован с повышением уровня фекального комплекса Hb/Hp. Этот биомаркер вместе с ФКП может быть полезным как неинвазивный показатель возможного НПВП-индуцированного поражения кишечника у пациентов, страдающих ОА и принимающих НПВП.

**Ключевые слова:** остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, гемоглобин-гаптоглобин, кальпротектин, НПВП-индуцированное поражение кишечника.

O. Yu. Gubska, A. A. Kuzminets, A. V. Panin

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Levels of fecal «hemoglobin/haptoglobin» complex in patients with osteoarthritis depending on the intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

**Objective** — to study levels of fecal «hemoglobin/haptoglobin» (Hb/Hp) complex in patients with osteoarthritis (OA) and to assess the probability of its correlation with the fecal calprotectin (FCP) levels.

**Materials and methods.** Stool specimens were collected from 36 patients with OA, aged 34–85 years, from the hospitals and outpatient medical facilities of Kyiv and Kyiv Region. These patients were divided into two groups: the NSAID group included patients who regularly received NSAIDs, and group of patients, not treated with NSAIDs. The control group consisted of twelve healthy individuals. Immediately after collection, the stool samples were frozen up to  $-20^{\circ}\text{C}$ . The Hb/Hp levels in feces were determined by ELISA using the RIDASCREEN® Haemo-/Haptoglobin Complex kit (R-Biopharm AG, Germany) and Rayto RT-2100C reader (China). The concentration of the Hb/Hp complex  $2\ \mu\text{g/g}$  and higher were considered as a positive result.

**Results.** The median fecal Hb/Hp level in patients receiving NSAIDs was  $0.669\ \mu\text{g/g}$  (IQR  $0.65-7.3$ ) and was statistically higher ( $p=0.013$ ) than in healthy subjects  $0.65\ \mu\text{g/g}$  (IQR  $0.65-0.65$ ). In patients who did not take NSAIDs, the median level of fecal Hb/Hp complex was also equal to the lower limit of determination —  $0.65\ \mu\text{g/g}$  (IQR  $0.65-0.65$ ), however, due to single patients with elevated levels, the difference in the levels of Hb/ Hp complex in this group of patients did not reach statistical significance ( $p>0.1$ ) when compared to the patients of NSAIDs and control groups. Despite this fact, a trend has been revealed to the increase of the levels of investigated parameter in the groups (from healthy subjects to the OA patients, receiving NSAIDs). The direct correlation of moderate strength has been established between the levels of the Hb/Hp complex and period of NSAIDs' administration ( $\rho=0.411$ ;  $p=0.0115$ ), between the levels of the Hb/Hp complex and Lequesne index values ( $\rho=0.512$ ;  $p=0.00631$ ), and between the levels of the Hb/Hp complex and FCP levels ( $\rho=0.486$ ;  $p=0.000457$ ).

**Conclusions.** It has been established that NSAIDs administration was associated with the increased levels of fecal Hb/Hp complex. This biomarker, together with fecal calprotectin, can be useful as a non-invasive indicator of possible NSAID-induced intestinal damage in patients with OA receiving NSAIDs.

**Key words:** osteoarthritis, NSAIDs, hemoglobin-haptoglobin, calprotectin, NSAID-induced intestinal lesions.

### Контактна інформація

Кузьмінець Андрій Анатолійович, аспірант кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти  
E-mail: andrewkuzminets@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 20 січня 2020 р.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Губська О.Ю., Кузьмінець А.А., Панін А.В. Рівень фекального комплексу «гемоглобін/гаптоглобін» у пацієнтів з остеоартритом залежно від прийому нестероїдних протизапальних препаратів // Сучасна гастроентерологія. — 2020. — № 1. — С. 23–27. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-1-23>.
- Gubska OYu, Kuzminets AA, Panin AV. Levels of fecal «hemoglobin/haptoglobin» complex in patients with osteoarthritis depending on the intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2020;1:23-27. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-1-23>.