

## АНОТАЦІЯ

**Кузьмінець А.А. Діагностичні можливості неінвазивних біомаркерів при медикаментозних ураженнях кишковика у хворих на остеоартрит.**

– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина».

– Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2021.

### **Зміст анотації**

Дана дисертаційна робота присвячена вивченню діагностичних можливостей неінвазивних біомаркерів при медикаментозних ураженнях кишковика у хворих на остеоартрит. Остеоартрит (ОА) – найрозповсюдженіше захворювання опорно-рухового апарату. Він є потенційно інвалідизуючим захворюванням та асоціюється з вищою частотою смертності ніж у аналогічній популяції без симптоматики ОА [1]. Також, він асоційований з вищою частотою захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що, переважно, пов'язане з частим застосуванням цими пацієнтами нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [2]. НПЗП-індуковані ураження нижніх відділів ШКТ, за даними літератури, є не менш розповсюдженими, ніж ураження верхніх відділів, найчастіше, безсимптомними [3], і можуть призводити до мальабсорбції та нутрієнтної недостатності, хронічної втрати білку та крововтрати, а також, у тяжких випадках, до різних видів кишкової непрохідності [3]. На теперішній час не існує загальноприйнятих неінвазивних маркерів НПЗП-індукованих уражень кишковика, а «золотим стандартом» діагностики НПЗП-ентеро- та колопатій є інвазивні дослідження – відеокапсульна ендоскопія та колоноскопія відповідно. При цьому, НПЗП-індуковані ураження нижніх відділів ШКТ, на відміну від верхніх, є набагато менш вивченими, і не мають загальноприйнятих рекомендацій щодо їх лікування та профілактики [4].

У даній дисертаційній роботі вивчено можливість використання неінвазивних показників – фекальних біомаркерів кальпротектину, секреторного

імуноглобуліну А та комплексу «гемоглобін/гаптоглобін» у діагностиці НПЗП-індукованих уражень кишковика, а також вивчено зміни кишкового мікробіому, асоційовані з такими ушкодженнями.

**Мета дослідження:** Удосконалення діагностики медикаментозних уражень кишковика у хворих на остеоартрит шляхом вивчення діагностичних можливостей неінвазивних фекальних біомаркерів таких уражень.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити розповсюдженість та структуру змін фекальних біомаркерів запалення (фекальних – кальпротектину, секреторного імуноглобуліну А, комплексу «гемоглобін/гаптоглобін») у пацієнтів, які хворіють на остеоартрит.

2. Вивчити особливості змін показників складу фекального мікробіому (ФМ) як неінвазивного маркера уражень кишковика у хворих на остеоартрит, а також встановити наявність зв'язку між складом ФМ та лабораторними показниками запалення кишкової стінки.

3. Дослідити зв'язок між прийомом НПЗП різного ступеня селективності та біохімічними показниками ураження кишковика.

4. Дослідити зв'язок між прийомом НПЗП різного ступеня селективності та складом ФМ.

5. Розробити статистичну модель для прогнозування наявності НПЗП-індукованих уражень за показниками його неінвазивних біомаркерів.

**Методи дослідження:**

- клінічні:
  - загальноклінічне опитування (скарги, анамнез);
  - фізикальне обстеження (включаючи вимірювання антропометричних параметрів та визначення індексу маси тіла (ІМТ));
- лабораторні:
  - імуноферментний аналіз ультрафільтратів калу (визначення фекального кальпротектину (ФКП), секреторного імуноглобуліну

A (sIgA) та комплексу «гемоглобін/гаптоглобін» (Hb/Hp-комплекс));

- полімеразна ланцюгова реакція ультрафільтратів калу (визначення основних типів кишкової мікрофлори, класу *Gamma-proteobacteria* та виду *Akkermansia muciniphila*);
- статистичні методи обробки результатів:
  - EZR v. 1.38 (Медичний центр Saitama, Медичний університет Jichi, Японія), який є графічним інтерфейсом для R commander (The R Foundation for Statistical Computing, Австрія);
  - Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, США).

#### **Групи дослідження:**

- Досліджувана група (1) – пацієнти, що хворіють на остеоартрит (91 особа);
  - a. Підгрупа тих, хто не приймав НПЗП (32 особи);
  - b. Підгрупа тих, хто приймав неселективні НПЗП (31 особа);
  - c. Підгрупа тих, хто приймав селективні НПЗП (28 осіб);
- Пацієнти без ознак ОА (група контролю) (30 осіб).

#### **Основний зміст та результати:**

Ми спостерігали 91 хворого на ОА різних локалізацій та ступенів, які склали дослідну групу, віком  $59,61 \pm 1,56$  років. Серед пацієнтів переважали жінки (53:38). У процесі роботи, вони були поділені на 3 підгрупи за прийомом НПЗП: 1-а – ті, хто не приймали НПЗП (32 пацієнта), 2-а – ті, хто приймав неселективні НПЗП, до яких ми віднесли і «напівселективні» – оксиками та німесулід (31 пацієнт), та 3-я – ті, хто приймав селективні НПЗП – коксиби – (28%). До контрольної групи увійшли 30 осіб (17 жінок та 13 чоловіків), середній вік склав  $56,10 \pm 1,94$  років (група співставна за віком і статтю з дослідною групою).

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Рентгенографія уражених суглобів, а також гастроскопія та колоноскопія у пацієнтів на момент запрошення до участі у дослідженні були вже виконані, ендоскопія не показала органічної патології. Середній час від проведення нижньої ендоскопії до участі у дослідженні склав  $4,3 \pm 2,1$  роки. Діагностика ОА ґрунтувалася на діагностичних критеріях American College of Rheumatology [5–7] з урахуванням подальшої модифікації [8]. Всім пацієнтам виконувалося визначення фекального вмісту кальпротектину, секреторного імуноглобуліну А, комплексу «гемоглобін/гаптоглобін», а також основних типів кишкового мікробіому, класу *Gamma-proteobacteria* та бактерії виду *Akkermansia muciniphila* у калі.

Серед локалізацій ураження суглобів переважали ураження колінних (95%), кульшових (49%) та мілких суглобів кистей (46%). За тривалістю захворювання переважали пацієнти, яким діагноз було встановлено за рік до участі у дослідженні чи менше (43%). За тривалістю прийому НПЗП обстежені розподілилися наступним чином: менш ніж 1 тиждень їх приймали 20,88% пацієнтів, 1-2 тижні – 24,18%, до 1 місяця – 4,40%, 1-2 місяці – 8,79%, 2-3 місяці – 5,49%, і понад 3 місяці – 36,26% пацієнтів; медіана тривалості прийому склала 27,5 (IQR 7-400) днів. Серед супутньої патології домінували ожиріння та артеріальна гіпертензія (35%), диспепсія (26%), патологія підшлункової залози без порушення її функції (17%) та патології щитоподібної залози та жовчного міхура (13%). За масою тіла, найчастіше зустрічалися особи з надлишковою масою (39,6%), дещо рідше – з нормальною масою (18,7%) та ожирінням I ступеня (17,6%). За ФНС, більшість пацієнтів мали 2 ступінь (57,1%), трохи менше – 1-й (30,8%); рентгенологічно – 57% мали 2 стадію, 27% – третю. Щодо симптомів з боку суглобового апарату – 100% хворих турбував біль, 85,7% – крепітація чи хрускіт при рухах, 78% – скутість, 70,3% – дефігурація чи деформація, суглобовий випіт – 29,67%, заклинювання при рухах – 25,28%.

Підгрупи пацієнтів статистично не відрізнялися за статевою приналежністю, віком, факторами ризику розвитку ОА, фенотипами ОА, вираженістю болю за числовою ранговою шкалою, альгофункціональним індексом Лекена чи виразністю болю в ранковий час ( $p > 0,05$ ). За частотою розвитку симптоматики з боку ШКТ, лише група неселективних НПЗП відрізнялася майже вдвічі вищою частотою болю чи дискомфорту у епігастрії (були присутні у 55% хворих цієї групи), майже у 7 разів вищою частотою печії (у 61%), майже вдвічі вищою частотою здуття (48%), в 4 рази вищою частотою діареї (45%), але нижчою – закрепи (19%). Інгібітори протонової помпи достовірно частіше вживали представники підгрупи неселективних НПЗП (50,54%), ніж ті, хто не приймали НПЗП (13,19%),  $p = 0,026$ ; між представниками підгрупи тих, хто приймав селективні НПЗП та двома іншими підгрупами достовірної різниці у частоті прийому ППП не виявлено ( $p > 0,05$ ). Майже завжди препаратом цієї групи виявлявся омепразол з медіаною дози 0,04 г/добу (медіана, діапазон доз 0,02-0,04 г/добу).

В роботі було виявлено, що рівень ФКП у хворих на ОА достовірно перевищує такий у осіб контрольної групи (147,19 (IQR 132,76-161,8) мг/кг проти 20,91 (IQR 19,5-32,53) мг/кг ( $p < 0,001$ ), по групах він розподілився наступним чином: 68,78 (IQR 61,48-90,295) мг/кг у тих, хто не приймав НПЗП, 259,65 (IQR 234,669-294,989) мг/кг у тих, хто приймав неселективні та 111,93 (IQR 105,31-149,63) мг/кг у тих, хто приймав селективні НПЗП; виявлено статистично значущу відмінність як усіх 3-х підгруп від групи контролю, так і підгруп прийому НПЗП від підгрупи без НПЗП ( $p < 0,01$ ). У хворих на ОА достовірно більш часто відмічалися помірно підвищені рівні ФКП, у порівнянні з особами групи контролю (OR=9,692; 95% ДІ 2,363-29,560;  $p < 0,001$ ); серед пацієнтів, які не приймали НПЗП, достовірно частіше зустрічався проміжний рівень ФКП (OR=4,92; 95%ДІ 1,273-23,965;  $p = 0,0012$ , ніж серед групи контролю; в той же час, у пацієнтів, які приймали неселективні НПЗП, у порівнянні з тими, хто не приймав НПЗП, спостерігалася достовірно вища частота виявлення підвищеного рівня ФКП (OR=9,3; 95%ДІ 2,427-45,569;  $p = 0,0019$ ). Для перевірки НПЗП-

індукованого ураження слизової оболонки як причини підвищення ФКП, після узгодження з лікуючими лікарями, ми запропонували пацієнтам, у яких ФКП був підвищеним, припинити прийом НПЗП на 2 тижні, а у разі виникнення такої потреби приймати парацетамол у дозі 0,5-1 г 1-3 рази на добу, який, як відомо, не викликає ураження кишкового. По закінченні двотижневого терміну ми знов виміряли рівень ФКП цим пацієнтам. Виявилось що у 91-го пацієнта (83,49%) рівень ФКП нормалізувався, а у 18-ти (16,51%) – залишився підвищеним. Останніх ми направили на ФКС для виключення органічної патології кишкового, відмінної від НПЗП-індукованого ураження, та виключили з дослідження. До числа хворих, описаних у даному дослідженні, вони не увійшли. Рівень фекального Нв/Нр комплексу у осіб контрольної групи склав 0,73 (IQR 0,65-0,79) мг/кг проти 4,77 (IQR 3,41-6,81) мг/кг у групи ОА. У тих, хто не приймав НПЗП, його рівень складав 1,88 (IQR 1,23-2,6) мг/кг, у тих, хто приймав неселективні НПЗП – 9,38 (IQR 7,47-13,29) мг/кг та у тих, хто приймав селективні НПЗП – 2,98 (1,34-4,62) мг/кг. Підгрупа неселективних НПЗП достовірно відрізнялася від контрольної групи та підгрупи без НПЗП, а підгрупа селективних НПЗП – від підгрупи неселективних НПЗП та контрольної групи ( $p < 0,05$ ). У хворих на ОА відмічалось підвищення рівня фекального Нв/Нр комплексу, у той час як у групі контролю його значення не перевищили поріг у 100% учасників. У тих, хто приймає неселективні НПЗП, частота виявлення підвищеного рівня фекального комплексу Нв/Нр достовірно вища, ніж у групі контролю ( $p < 0,001$ ) та ніж у групі тих, хто не приймає НПЗП (OR=4,229; 95% CI 1,288-15,289;  $p = 0,0097$ ). Рівні sIgA відрізнялися у хворих на ОА від осіб контрольної групи (1088,83 (IQR 986,0-1,291,25) мг/кг проти 593,57 (IQR 549,0-761,91) мг/кг,  $p < 0,01$ ), проте підгрупи не відрізнялися від контрольної групи та між собою ( $p > 0,05$ ).

Щодо мікробіому, вміст *Firmicutes* склав у осіб контрольної групи 66,66% (IQR 58,57-73,66), у тих, хто не приймав НПЗП – 51,47% (IQR 48,11-56,21), хто приймав неселективні – 57,21% (IQR 49,98-69,05), і тих, хто приймав селективні НПЗП – 47,83% (IQR 32,24-52,92); відмінність підгруп від контрольної групи достовірна ( $p < 0,05$ ), а підгрупа селективних відрізнялася й від неселективних

( $p < 0.01$ ). Вміст *Bacteroidetes* склав, відповідно, 6,06% (IQR 3,23-8,57), 15,08% (8,03-29,21), 18,04% (IQR 9,36-17,75) та 13,50% (IQR 9,24-17,75); відмінність підгруп від контролю достовірна ( $p < 0,0001$ ). Вміст *Actinobacteria* складав, відповідно, 12,16% (IQR 8,09-16,54), 8,41% (IQR 5,59-10,02), 7,75% (IQR 5,51-10,56) та 13,66% (IQR 13,26-14,56); достовірною була відмінність підгруп без НПЗП та неселективних НПЗП від контролю ( $p < 0,01$ ), а підгрупи селективних НПЗП – від інших підгруп ( $p < 0,0001$ ). Вміст «інших» представників мікрофлори склав, відповідно, 15,12% (IQR 12,10-19,57), 25,04% (IQR 19,51-34,48), 17,00% (IQR 12,54-25,69) та 25,02% (IQR 12,85-36,16) (підгрупи без НПЗП та селективних НПЗП відрізнялися від контролю ( $p < 0,001$ ), а неселективних – від підгрупи без НПЗП ( $p < 0,05$ )). Співвідношення *F/B* склало, відповідно, 11,60 (IQR 6,56-20,76), 3,33 (IQR 1,79-6,74), 3,27 (IQR 2,65-5,25) та 3,65 (IQR 1,63-4,84); відмінність підгруп від групи контролю достовірна ( $p < 0,0001$ ). Вміст класу *Gamma-proteobacteria* у тих, хто не приймав НПЗП, склав 1,44% (IQR 0,81-2,03), у тих, хто приймав неселективні – 1,96% (IQR 1,52-2,57), а тих, хто приймав селективні НПЗП – 2,19% (IQR 1,08-2,51), відмінність підгрупи неселективних від без НПЗП достовірна –  $p < 0,01$ ; вміст бактерії виду *Akkermansia muciniphila* дорівнював, відповідно, 2,55% (IQR 1,63-4,30), 1,35% (IQR 1,20-1,64), 1,22% (IQR 0,99-1,50), достовірна відмінність підгруп, які приймали НПЗП, від підгрупи без НПЗП ( $p < 0,001$ ). Знайдено, що хворі, які мали рівень ФКП  $> 50$  мг/кг, мали значно нижчий вміст *Akkermansia muciniphila* ніж ті, у котрих він був нормальним (0,0021% (IQR 0-0,5407) проти 3,4127% (IQR 0,0337-4,3502),  $p = 0,031$ ); у хворих з підвищеним ( $> 2$  мг/кг) рівнем комплексу Нб/Нр спостерігався нижчий вміст *Bacteroidetes* (8,03 (IQR 7,36-12,86) проти 18,95 (IQR 11,63-25,27),  $p = 0,007$ ) та вище співвідношення *F/B* (7,69 (IQR 5,47-9,33) проти 3,13 (IQR 1,79-5,16),  $p = 0,009$ ), ніж у хворих з нормальним його рівнем.

Виявлено негативний достовірний ( $p < 0,05$ ) зв'язок між фекальним вмістом *Firmicutes* та рентгенологічною стадією ОА ( $\rho = -0,521$ ) та позитивний – з вмістом фекального комплексу Нб/Нр ( $\rho = 0,371$ ), негативний зв'язок між вмістом *Bacteroidetes* та комплексу Нб/Нр ( $\rho = -0,462$ ), позитивний кореляційний зв'язок

між співвідношенням  $F/B$  і рівнем фекального комплексу  $Hb/Hp$  ( $\rho=0,463$ ) та ІМТ ( $\rho=0,455$ ) і з віком ( $\rho=0,562$ ). Знайдено достовірні ( $p<0,05$ ) негативний кореляційний зв'язок між вмістом *Actinobacteria* та віком хворих ( $\rho=-0,300$ ), позитивний – між вмістом «інших» типів та рентгенологічною стадією ОА ( $\rho=0,562$ ) та з ІМТ ( $\rho=0,316$ ). Виявлено достовірні ( $p<0,05$ ) позитивний кореляційний зв'язок між фекальним вмістом *Gamma-proteobacteria* та рентгенологічною стадією ОА ( $\rho=0,526$ ) і з ІМТ ( $\rho=0,356$ ), а також негативний кореляційний зв'язок між вмістом *Akkermansia muciniphila* і рівнем ФКП ( $\rho=-0,426$ ) та позитивний зв'язок між рівнем цієї бактерії і віком досліджених осіб ( $\rho=0,402$ ).

Розроблена нами логістична модель має вигляд  $\ln(P/(1-P))=-2,168+0,2986*(Hb/Hp)+0,0083*ФКП$  та дозволяє прогнозувати ризик наявності НПЗП-індукованого ураження кишковика,  $AUC=0,872$  (95% ДІ 0,773-0,97), статистично значуще відрізняється від 0,5 ( $p<0,05$ ). Оптимальна границя прийняття рішення  $P_{гр}=0,987$ . При обраному порозі прийняття рішення чутливість моделі складає 65% (95% ДІ 40,8-84,6), специфічність 90% (95% ДІ 73,5-97,9), прогностичність позитивного результату – 81,2% (95% ДІ 54,4-96), прогностичність негативного результату – 79,4% (95% ДІ 62,1-91,3).

Таким чином, нами вивчено діагностичні можливості неінвазивних фекальних біомаркерів у хворих на ОА залежно від прийому ними НПЗП та селективності цих препаратів та встановлено можливість вірогідного прогнозування наявності НПЗП-індукованих уражень кишковика за показниками його неінвазивних біомаркерів.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше вивчено рівні і частоту підвищення фекальних кальпротектину, секреторного імуноглобуліну А, комплексу «гемоглобін/гаптоглобін» у хворих на ОА залежно від прийому чи не прийому ними НПЗП та селективності НПЗП. Доповнено дані щодо вмісту основних типів кишкового мікробіому (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, «інших» типів, співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* ( $F/B$ )) та окремих його представників – класу *Gamma-*



*proteobacteria* та виду *Akkermansia muciniphila* – у хворих на ОА залежно від прийому чи не прийому ними НПЗП та селективності НПЗП. Доповнено дані щодо кишкового мікробіому пацієнтів з ОА української популяції. Вперше досліджено зв'язок підвищення фекальних маркерів запалення кишковика зі складом кишкового мікробіому, а, також, їхню діагностичну цінність щодо НПЗП-індукованих уражень кишковика в неінвазивному аналізі стану кишковика у хворих на остеоартрит.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Доповнено дані щодо діагностичної значущості біомаркерів запалення кишковика та кишкової мікрофлори стосовно можливості неінвазивного відбору пацієнтів з необхідністю подальшого ендоскопічного обстеження. Вперше побудовано діагностичну модель для прогнозування наявності ураження кишковика на основі біохімічних фекальних маркерів. Запропоновано визначати ФКП та комплекс Нв/Нр як значущі маркери НПЗП-індукованого ураження кишковика. Надано практичні рекомендації щодо використання означених біомаркерів у діагностиці НПЗП-обумовленого ураження кишковика, його профілактики та моніторингу.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати наукових досліджень, викладені у дисертаційній роботі, впроваджено у навчальний процес (використано в курсі лекцій і на практичних заняттях з лікарями-інтернами на кафедрі терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України), в практику кардіологічного, терапевтичних відділень №1 та 2 КМКЛ №1, відділень кардіології, терапії, хронічної внутрішньої патології, гастроентерології №1 і 2 та діагностично-лікувальному багатопрофільному відділенні внутрішньої медицини Центрального госпіталю МВС України.

**Апробація матеріалів дисертації.** Основні теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях: VII науковій сесії Інституту

гастроентерології НАМН України «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (Дніпро, 13-14.06.2019 р.) та Міжнародній конференції молодих науковців (AYMSCConf) 2019 (Київ, 22-24.11.2019 р.).

Апробацію дисертації проведено на міжкафедральному засіданні кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (14.05.2020 р, протокол №20).

**Подяка.** Ми висловлюємо вдячність компанії R-biopharm AG (Дармштадт, Німеччина) та її менеджерам, А. Buk, А. Lennerz та L. Massold, і керівнику наукового відділу, Т. van Stappen, а також ПП «Біола» як офіційному представнику R-biopharm AG в Україні та її співробітниці Л. Предземірській за надані комплекти реактивів для визначення ФКП та sIgA і за технічну підтримку у проведенні досліджень методом ІФА. Ми висловлюємо вдячність лабораторії Діаген (м. Київ) та її засновнику і науковому директору Коляді О.К. і науковому співробітнику Мосейку В.В. за матеріальну, технічну та організаційну допомогу у проведенні досліджень методом ПЛР. Ми висловлюємо вдячність Науково-дослідному інституту експериментальної та клінічної медицини та його директору, професору Натрус Л.В., за надану технічну та організаційну допомогу у проведенні досліджень методом ІФА. Ми дякуємо викладачам кафедри менеджменту охорони здоров'я, к.ф.-м.н., доценту Гур'янову В.Г. та к.мед.н., доценту Вишевецькому В.В. за знання, які вони дали у процесі навчання в аспірантурі та підтримку у обробці даних і формуванні дизайну цієї роботи.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 6 наукових праць (з них 2 оглядові), зокрема 4 статті у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, 1 стаття у журналі іншої держави, яка входить до Організації економічного співробітництва та розвитку і Європейського Союзу; 1 тези доповідей в матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій та конгресів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедри

терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Клініко-патогенетичне обґрунтування профілактики та лікування медикаментозних уражень кишковика у хворих на остеоартрит» (№ держреєстрації 0120U101414).

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуального завдання сучасної медицини, а саме удосконалення діагностики медикаментозних уражень кишковика у хворих на остеоартрит шляхом вивчення діагностичних можливостей неінвазивних фекальних біомаркерів таких ушкоджень.

1. У хворих на ОА виявлено достовірне підвищення ФКП (у 7 разів,  $p < 0,001$ ), фекального Нв/Нр комплексу (у 6,5 разів,  $p = 0,004$ ) та фекального sIgA (у 1,83 рази,  $p = 0,006$ ), що свідчить про наявне запалення слизової оболонки кишкової стінки.

2. У хворих на ОА спостерігаються достовірно знижений вміст *Firmicutes* (у 1,29 разів,  $p < 0,0001$ ) та *Actinobacteria* (у 1,2 рази,  $p = 0,017$ ); підвищений вміст *Bacteroidetes* та «інших» мікроорганізмів (у 2,5 та 1,6 разів відповідно,  $p < 0,01$ ); чотирикратне зниження співвідношення *F/B* ( $p < 0,0001$ ). У хворих з підвищеним рівнем ФКП спостерігається знижений вміст *Akkermansia muciniphila*, а у хворих з підвищеним Нв/Нр комплексом – знижений вміст *Bacteroidetes* та підвищене співвідношення *F/B*.

3. Прийом неселективних НПЗП асоціюється з достовірно більш вираженим ушкодженням кишковика (що проявляється в 3,78 разів вищим рівнем ФКП та в 4,99 разів вищим рівнем фекального Нв/Нр комплексу за його значення у тих, хто не приймав НПЗП), яке зменшується після відміни НПЗП. Встановлено пряму кореляцію ФКП та Нв/Нр комплексу з тривалістю прийому НПЗП ( $\rho = 0,455$  та  $\rho = 0,463$ ,  $p < 0,05$ ).

4. У пацієнтів, які приймали неселективні НПЗП спостерігався нижчий в 1,5 рази вміст «інших» мікроорганізмів, підвищений в 1,89 разів вміст *Gamma-proteobacteria* та знижений в 1,36 разів вміст *Akkermansia muciniphila*. У підгрупі селективних НПЗП були відсутні достовірні зміни рівнів фекальних біомаркерів

у порівнянні з тими, хто не приймав НПЗП, та спостерігався підвищений вміст *Actinobacteria* (в 1,62 рази у порівнянні з таким у тих, хто не приймав НПЗП і в 1,76 з таким у тих, хто приймав неселективні НПЗП) та виду *Akkermansia muciniphila* (в 2 рази нижче за рівень у тих, хто не приймав НПЗП).

3. Наявність ураження кишковика може бути визначена на основі рівнів ФКП та фекального комплексу Нв/Нр з прогностичністю позитивного результату 81,2% та прогностичністю негативного результату 79,4%.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для діагностики НПЗП-індукованого ураження кишковика, всім хворим на ОА, які приймають НПЗП більш ніж 2 тижні (або при появі здуття і діареї незалежно від тривалості прийому), слід визначати рівень ФКП і фекального Нв/Нр комплексу.

2. У разі підвищення ФКП вище за 50 мг/кг та фекального Нв/Нр комплексу вище за 2 мг/кг слід замінити неселективні НПЗП на високоселективні, або на парацетамол та розглянути можливість відміни НПЗП.

3. Якщо підвищення маркерів ушкодження кишковика зберігається через 2 тижні після відміни НПЗП або переведення пацієнта на парацетамол, слід направити пацієнта на колоноскопію.

**Ключові слова:** остеоартрит, нестероїдні протизапальні препарати, ентеропатія, колопатія, кальпротектин, секреторний імуноглобулін А, комплекс «гемоглобін/гаптоглобін», кишковий мікробіом, *Akkermansia muciniphila*

### **Список публікацій здобувача за темою дисертації**

1. Губська О.Ю., Кузьмінець А.А., Гуцул В.М., Лавренчук І.О. (2019) Кишковий мікробіом й остеоартрит. Гастроентерологія 53:132–137. doi: 10.22141/2308-2097.53.2.2019.168988.

2. Кузьмінець А.А., Панін А.В., Губська О.Ю. (2020) Склад кишкового мікробіому у пацієнтів з остеоартритом. In: Annu. Young Med. Sci. Conf. 2019. Київ, с 24–25

3. Губська О.Ю., Кузьмінець А.А., Коляда О.К., Мосейко В.В., Панін А.В. (2019) Стан кишкового мікробіому в пацієнтів з остеоартритом. Сучасна гастроентерологія 109:18–25. doi: 10.30978/MG-2019-5-18

4. Губська О.Ю., Кузьмінець А.А. (2018) НПЗП-ентеротоксичність: фокус на проблему. Сучасна гастроентерологія 103:50–59. doi: 10.30978/MG-2018-5-50.

5. Губська О.Ю., Кузьмінець А.А., Панін А.В. (2020) Рівень фекального комплексу «гемоглобін/гаптоглобін» у пацієнтів з остеоартритом залежно від прийому нестероїдних протизапальних препаратів. Сучасна гастроентерологія 111:23–27. doi: 10.30978/MG-2020-1-23.

6. Gubska O, Kuzminets A, Panin A (2020) Comparing of faecal calprotectin levels in patients with osteoarthritis taking NSAID treatment and patients without NSAIDS therapy. EUREKA Heal Sci 17–24. doi: 10.21303/2504-5679.2020.001193.

