

İLTİHABİ BAĞIRSAQ XƏSTƏLİKLƏRİNDƏ FEKAL
KALPROTEKTİNİN ÖLÇÜLMƏSİNİN STANDARTLAŞDIRILMASI
MƏSƏLƏLƏRİ

¹Kərimova K.M.*, ^{1,2}Əhmədzadə G.A., ^{2,3}Babayeva G.H.

*e-mail: konul_macnun@mail.ru

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, klinik laborator diaqnostika kafedrası¹ və terapiya kafedrası³, Bakı, Azərbaycan;
²Memorial Klinik, Bakı, Azərbaycan

Fekal kalprotektin (FK) bağırsağ iltihabının qeyri-invaziv markeridir. Çox vaxt iltihabi bağırsağ xəstəliyindən əziyyət çəkən xəstələrdə (IBX) terapeutik qərarlar qəbul etmək üçün istifadə olunur. FK ölçmələrinin hər bir addımı nəticələrə təsir edə bilər, bu isə yanlış interpretasiyaya gətirib çıxara bilər və IBX olan xəstələrin idarə olunması üçün potensial təsir göstərə bilər. Bu günə qədər istifadə olunan FK təyini üsulları olduqca fərqlidir və ümumiyyətlə mövcud olan üsulların heç biri standart olaraq qəbul olunmamışdır. **Məqsəd.** Fekal kalprotektin (FK) ölçmənin analitik və pre-analitik addımları ilə bağlı aydın mövqeləri təmin etmək və səhv interpretasiya riskini minimuma endirmək. **Materiallar və metodlar.** Elmi ədəbiyyatın sistemli axtarışı 2021-ci ilin iyun ayına qədər PubMed/MEDLINE, EMBASE və Cochrane verilənlər bazalarında FK ölçüsü haqqında məlumat verən bütün araşdırmaların müəyyən edilməsi ("iltihabi fekal markerlər", "kalprotektin", "iltihabi bağırsağ xəstəlikləri" kimi əsas ifadələrə görə) aparılmışdır. **Nəticələr.** Mövcud məlumatlara əsaslanaraq, FK ölçülməsi kəmiyyət testlərinə üstünlük verilməlidir. FK ölçmələri həmişə eyni metodla həyata keçirilməlidir. Nəticələri interpretasiya edərkən FK səviyyəsinə təsir edən amillər nəzərə alınmalıdır. **Yekun.** FK konsentrasiyası həkimlərin müalicə qərarlarını müəyyən edir. Baxmayaraq ki, FK IBX idarə edilməsində getdikcə əhəmiyyətli rol oynayır, laborator göstəricilərdə artımın müəyyən edilməsi və mövcud FK testlərinin diaqnostik dəqiqliyini təsdiq etmək üçün böyük çoxmərkəzli tədqiqatlar aparılmalıdır.

Açar sözlər: fekal kalprotektin, diaqnostik dəqiqlik, fekal iltihabi markerlər, iltihabi bağırsağ xəstəlikləri

Kron xəstəliyi (KX) və xoralı kolit (XK) müntəzəm nəzarət tələb edən davamlı və/və ya residivli gedişata malik xroniki iltihabi bağırsağ xəstəlikləridir (İBX) [1-3]. Endoskopiya İBX monitorinqi üçün qızıl standartdır, çünki iltihabın mövcudluğunu qiymətləndirmək üçün selikli qişanın vəziyyətini birbaşa vizuallaşdırmağa imkan verir. Lakin endoskopiya xəstələrdə diskomfort yaradan və müayinəyə hazırlıq üçün laksativ preparatlar tələb edən bahalı və vaxt aparan prosedurdur [4, 5]. Bu məhdudiyyətləri aradan qaldırmaq üçün bağırsağın selikli qişasının neytrofil

infiltratının surroqat qeyri-invaziv əlaməti olan nəcisdə kalprotektin (FK) istifadə edilməsi təklif edilmişdir (FK səviyyəsinin artması bağırsağ iltihabı ilə əlaqəlidir).

Kalprotektin İBX xəstələrinin idarə olunmasında getdikcə daha əhəmiyyətli rol oynayır. Xəstəliyin endoskopik və histoloji aktivliyi ilə sıx əlaqə yaradır və IBX-ni digər funksional zədələnmələrindən fərqləndirməyə imkan verir, xəstəliyin aktivliyini və əsas terapiyaya reaksiyasını qiymətləndirir və xəstəliyin residivləşmə proqnozunu verir [6, 7]. Klinik effektdə baxmayaraq, FK ölçüləri arasında yüksək dəyişkənlik var və bu markerin nəticələrini interpretasiya etmək üçün ümumi qəbul edilmiş hədd dəyərinin müəyyən edilməsinin qarşısını alır [8].

FK ölçmə iki əsas mərhələdən ibarətdir: preanalitik və analitik. Pre-analitik mərhələ nəcisin toplanma vaxtının təyini, toplanması, saxlanması və FK-nin ekstraksiyası vaxtını müəyyən etməyi nəzərdə tutur. İstifadə olunacaq test və nəticələrin interpretasiyasının həddi analitik mərhələdə müəyyən edilməlidir, hər bir addım FK nəticələrinə təsir edə bilər və FK ölçü vahidinin fərqli alınmasına səbəb ola bilər [6, 9]. Bu prosesdə səhvlərin baş verməsi xəstəliyin aktivliyinin qiymətləndirilməsində pozuntuya gətirib çıxara bilər, bu isə, tibbi qərar qəbul etmə prosesinə təsir edir. Bu günə qədər FK ölçmənin standartlaşdırması yoxdur.

Məqsəd. FK ölçmənin analitik və preanalitik addımları ilə bağlı aydın mövqeləri təmin etmək və səhv interpretasiya riskini minimuma endirmək.

Material və metodlar. Elmi ədəbiyyat haqqında sistemli axtarış 2021-ci ilin iyun ayına qədər PubMed/MEDLINE, EMBASE və Cochrane verilənlər bazalarında aparılmışdır ki, FK ölçmə ilə bağlı məlumat verən bütün tədqiqatlar müəyyən edilsin.

Nəticələr. *Preanalitik mərhələ. FK-nin müəyyən edilməsi üçün fekal kütlələrin toplanmasının xüsusiyyətləri.* Fekal kütlələrin toplanmasının ən geniş yayılmış üsulu qapaq üzərində qaşığı olan xüsusi qabın istifadəsidir. Bu, xəstələrə nəcisin gigiyenik cəhətdən təhlükəsiz və rahat şəkildə yığılmasına imkan verir. Adətən qaşığı 5q-dan az nəcis toplayır, qablarda isə adətən 60 q-a qədər nəcis tutumu ola bilər. Qeyd etmək lazımdır ki, analiz üçün tələb olunan miqdar daha aşağıdır, 100 mq-a yaxın [10]. Bu mərhələdə nümunənin dilimlənməsinin qarşısını almaq üçün nümunənin mayelərlə (məsələn, su və ya sidik) çirklənməsindən qaçınmaq

lazımdır. Lakin xəstələri inandırmaq lazımdır ki, əgər onlarda duru nəcis ifrazı varsa, onu o şəkildə də toplamaq lazımdır. Lasson və həmm. aşkar etmişdir ki, nəcəsin konsistensiyası FK səviyyələri ilə əhəmiyyətli dərəcədə əlaqəlidir (median $r=0,68$, diapozon: 0,68-dan 0,87-yə qədər; $p=0,01$), və qeyd etmişdir ki, nəcis nə qədər durudursa, FK-nin konsentrasiyası bir o qədər yüksəkdir [11].

Aktiv xoralı kolit və Kron xəstəliyi olan xəstələrdə çox rast gəlinən vəziyyət duru nəcis ifrazı FK təyini üçün əks göstəriş deyil. Lakin, nəticələri interpretasiya edərkən nəcəsin konsistensiyası nəzərə alınmalıdır. Bu günə qədər duru nəcəsin FK dəyərlərinə təsirinin nəcis kütlələrin toplanmasının çətinliyi ilə bağlı problemlər və ya İBX olan xəstələrdə xəstəliyin aktivliyinin artması ilə bağlı texniki problemlər nəticəsində olub olmaması məlum deyil.

Bir neçə araşdırmada fekal kütlələrinin toplanmasının ən münasib zamanı araşdırılmışdır. Calafat və həmm. gün ərzində FK dəyərlərindəki variasiyaları qiymətləndirmək üçün ağır residivli xoralı koliti olan 18 xəstəni müayinə ediblər [12, 13]. Bütün xəstələrdən 24 saat ərzində dörd fekal nümunəyə qədər toplanmaları alınıb; əksər hallarda ən yüksək FK dəyərinə ikinci fekal nümunədə rast gəlinib (44%), müxtəlif nümunələr arasında əhəmiyyətli fərqlər izlənilməyib (variasiyanın əmsalı=40%) [12]). Kristensen və həmm. IBX xəstəsi olan 50 xəstədən üç fekal nümunənin (səhər, axşam və növbəti səhər) FK göstəricilərini araşdıraraq, yüksək dəyişkənlik dərəcəsinin (39,4%, 95% CI 31,1 – 47,7%) olduğunu bildirib [13]. Digər iki tədqiqat (təkrarlanan xəstələr) gün boyu FK konsentrasiyalarında dəyişkənliyi qiymətləndirərək, ölçmələr arasında 52% və 61% dəyişkənlik olduğunu bildiriblər [8, 11]. Qeyd olunub ki, bağırsağ motorikası arasındakı müddət nə qədər uzun olsa, FK dəyərləri də bir o qədər yüksək olur. Belə ki, səhər saatlarında toplanmış ilk nümunə xəstələrdə ən uzun intervala zəmanət verdiyi üçün üstünlük təşkil edə bilər [11]. IBX (onlardan 21-i klinik təkrarlama ilə) olan 45 xəstənin iştirak etdiyi perspektiv müşahidə koortası araşdırması göstərdiki, FK konsentratlarında dəyişkənlik zaman və yığımdan asılı olaraq 64%-dən 77%-ə qədər (səhər, günorta, axşam) təşkil edir [14]. Maraqlıdır ki, nümunələr yığıma vaxtı və FK dəyərləri ilə stratifikasiyaşdırdıqda, nisbətən az dəyişkənlik (7%) səhər 250 mq/q həddi ilə ilk

nəcis analizində aşkar edilmişdir [14]. Mövcud məlumatlar FK-nin ölçülməsi üçün daha dəqiq vaxt tövsiyə etmək üçün kifayət deyil və bu mövzuya aid daha böyük qruplarda araşdırmalara ehtiyac var. Gün ərzində dəyişkənlik baxımından xəstəliyin aktivliyini təyin etmək daha az əhəmiyyət kəsb edir. Klinik praktikada geniş istifadə olunan dəyərlərdən əhəmiyyətli dərəcədə yüksək hədd dəyəridir (>300 mq/q). Nəcisin toplama vaxtını müəyyən etmək xəstənin rahatlığı baxımından təyin etmək lazımdır, FK-nin ardıcıl ölçülərində variabelliği nəzərə alaraq xəstələrin fekal nümunələri eyni zamanda toplanması tövsiyə edilməlidir.

FK analizinin təkrar edilməsi zərurəti aktiv müzakirə olunur. Klinik remissiya zamanı Kron xəstəliyi olan 98 xəstənin iştirak etdiyi tək mərkəzli perspektiv araşdırmada FK dəyişkənliyi üç gün ardıcıl olaraq qiymətləndirilib [10]. FK səviyyələri arasında uyğunluq yüksək idi, bunu intraqrup korrelyasiyasının (ICC) göstəriciləri sübut edir (0,84, 95% CI: 0,79 – 0,89). Digər tərəfdən, müvafiq gündəlik dəyişkənlik xoralı koliti olan xəstələrdə ardıcıl iki müşahidə arasında 40,8% variasiyanın orta əmsalı ilə təsvir edilmişdir [11]. Kremer və həmm. (residiv və remissiyada olan xəstələr) tərəfindən aparılan müşahidəli hadisə-kontrol araşdırması 1-6 gün ərzində iki müxtəlif bağırsağ ifrazatı arasında FK konsentrasiyasının dəyişkənliyini təsdiq etdi və 36% variasiyanın gündəlik əmsalı [1] qeyd edildi. Eyni zamanda, eyni fekal kütlənin müxtəlif nümunələrində FK-nin miqdarı analiz edilərək aşağı median dəyişkənliyi aşkar edilmişdir (17%).

Aktiv xoralı koliti olan 63 xəstədə aparılan digər bir araşdırmada iki gün ardıcıl olaraq toplanan nümunələr arasında yüksək dəyişkənlik aşkar edilmişdir (κ 0.355; $p < 0,0002$) [1]. Ölçmələr arasında variabellik FK səviyyəsinin artması ilə daha çox olmuşdur; yalnız 6 halda (9%) birinci və ikinci ölçülər arasında kontrast dəyəri (remissiya və residiv, 200 mq/l həddi dəyəridən istifadə etməklə) tapıldı. Bu məlumatlar olduqca vacibdir, çünki onlar onu göstərir ki, dəyişkənlik nadir hallarda terapevtik qərarlara təsir edir. Buna görə də, FK ölçüləri arasındakı fərdi dəyişkənliyə baxmayaraq, FK dəyərini ardıcıl iki gün ərzində təkrarlamaq məsləhət görülmür. Əksinə, müalicə qərarına təsir edə biləcək və ya ölçmənin qeyri-dəqiq

olduğundan şübhə yarandığı halda bir neçə həftə ərzində bu proseduru təkrarlamaq olar.

Ekstraksiya mərhələsi kalprotektini fekal kütlədən ayırmağa imkan verir [6]. Bu prosedura zülal ekstraktını əldə etmək üçün nəcis kütləsini əvvəlcə çəkisini təyin etmək, sonra isə buferə yerləşdirmək lazımdır. Kommersiya baxımından mövcud olan ekstraktorlar arasında böyük fərqlər var. Belə ki, Whitehead və həmm. manual çıxarılma metodu ilə müqayisədə üç müxtəlif ekstraktor (Roche çıxarıcı qurğu, Schebo cihazı, immunodiagnostik cihaz) ilə müxtəlif FK nəticələri alınmışdır. Ən aşağı FK dəyərləri duru nəcis analizində təyin olunmuşdur. Bu, nəcisin konsistensiyasının test nəticələrinə necə təsir edə bildiyini göstərilmişdir [15]. Eynilə, başqa bir araşdırmada iki eksklyator ("EliA" cihazı TMCalprotectin EliA SEK və fCAL®Turbo Calex®Cap"N"), stul konteqrantlarından asılı olaraq FK dəyərlərində əhəmiyyətli fərqlər tapılması (27,0, 77,0 və 277,0 mq/kq ilə müqayisədə 103,5, 249,0 mq/kq) və bərk, normal və duru nəcisdə 203,5 mq/kq, müvafiq olaraq, $p < 0,001$) [16].

Duru nəcis həm artım, həm də FK səviyyəsinin azalması ilə əlaqəlidir. Buna görə də bu tip nümunə ilə işlədikdə ölçmə xətələrindən qaçınmaq lazımdır. Bu texniki problemi həll etmək üçün nəcis ekstraksiya üçün buferdə dilut edilməli və sonra sentrifüqadan keçirilməlidir. Bu, həll edilmiş hissəciklərin aşkar edilməsinə imkan verəcək. Bundan başqa, eyni fekal nümunədən dörd çıxıntı qarışığının istifadəsi onu göstərdi ki, o, bir puansonun standart çıxarılması ilə əlaqəlidir ($r^2=0,8517$), bu metodun analizə aparılması üçün nümunəni homogenləşdirə və daxili-fərdi dəyişkənliyi necə azalda biləcəyini göstərir [17].

Nəcisin saxlanması FK ölçməsinə vacib addımdır, belə ki, fekal nümunənin alınması ilə analiz arasındakı gecikmə nümunənin keyfiyyətinin pisləşməsinə və FK nəticələrinin qüvvədən düşməsinə gətirib çıxara bilər. Røseth və həmm. 111 xəstədə (33 sağlam subyekt, kontrol qrup 40 nəfər, 21 Kron və 17 xoralı kolit) temperaturun nəcisin saxlanması təsirini araşdırmışdır. 7 gün ərzində otaq temperaturasında (+20°C) saxlanılan nümunələr və təzə nümunələr arasında FK konsentrasiyasında əhəmiyyətli fərq aşkarlanmadı, FK-nin bir həftəyə qədər bağırsağın proteolizinə qarşı

müqavimətli olduğunu iddia edir. Digər tərəfdən, aktiv xorali koliti olan xəstələrdə aparılan bir araşdırma FK səviyyəsinin 3 günə qədər otaq temperaturunda sabit qaldığını, 7 gündən sonra isə orta hesabla 28% azalmasının ($p < 0,01$; 95% CI 0,10 – 0,47) olduğunu göstərmişdir [1, 11]. Padoan və həmm. otaq temperaturunda saxlanılan nümunələrin sabitliyini 4°C-də saxlanılanlarla müqayisə etmişdir. Bir həftədən sonra, otaq temperaturunda saxlanılan nümunələrdə daha güclü dəyişiklik ($p=0,004$) aşkarlanmışdır. Bu da onu göstərir ki, temperatur FK konsentrasiyasını dəyişə bilər [1, 18].

Nümunənin keyfiyyətinin tədricən pisləşməsinə məhdudlaşdırmaq üçün nəcis nümunəsinin mənfi 20°C-də dondurulması təklif edildi. Oyaert və həmm. altı ekstraksiya analizində donma effektini qiymətləndirmişdir. Məlum oldu ki, əksər hallarda (4/6, 66,6%) mənfi 20°C-də donmadan sonra FK təyini zamanı azalma baş verməyib [1]. Pelkmans və həmm. FK-nin nəticələrini nəcisdə təzə ekstraktların da müqayisə etdi, eyni nümunənin mənfi 20°C-də donduruldu, əldə edilmiş dəyərlərin stabilliyini təsdiq etdi [19]. Bu məlumatlara əsaslanaraq, nəcisi dərhal işlənib analiz edilməsi daha üstün olduğunu iddia etmək olar. Kalprotektin fiziki xüsusiyyətləri optimal şərtlər altında 3 gün otaq temperaturunda və onun konsentrasiyasının minimal azalması ilə bir həftəyə qədər otaq temperaturunda sabit qalmağa imkan verir. Toplama və analiz arasında müddətin çox keçəcəyi halda, nəcis nümunəsi dondurulmalıdır, və ya nümunə təkrarlanmalıdır.

Analytik mərhələ. Artan sübutlar göstərir ki, müxtəlif FK dəyərləri IBX olan xəstələrdə müxtəlif nəticələrlə, o cümlədən endoskopik və histoloji aktivlik və ya remissiya ilə əlaqələndirilə bilər [6, 7, 20, 21]. Beləliklə, FK konsentrasiyasının qiymətləndirilməsi klinisistlər üçün son dərəcə vacibdir. Bu səbəbdən kəmiyyət analizləri keyfiyyət üsullarının əvəzinə məsləhət görülür. ELİSA testi FK-nin ölçülməsi üçün ən çox istifadə olunan kəmiyyət üsuludur və təxminən 30 ildir ki, istifadə olunur; dəqiq analitik xarakteristikalara malik olsa da, lakin icrasına çox zaman tələb edilir [1, 6].

Hazırda avtomatlaşdırılmış ELİSA testləri mövcuddur. Bu testlər nümunələrin istənilən vaxt, hətta ayrı-ayrılıqda analiz edilməsinə imkan verir. Qeyd etmək lazım-

dır ki, bu testlərin diaqnostik dəqiqliyi ənənəvi ELISA metoduna bərabərdir [22-28]. Son illər ekspress testlər və ev şəraitində icra oluna biləcək testlər hazırlanmışdır [29-38].

FK-yə nəzarət etmək üçün bir neçə test mövcuddur. Bir neçə tədqiqat onların xüsusiyyətlərini müqayisə edərək klinik praktikada istifadə üçün optimal metodu müəyyən etmişdir [39-43]. Mirsepasi-Lauridsen və həmm. IBX diaqnostikasında 3 ELISA testinin (EK-CAL®, CALPRO TM və HK325®) dəqiqliyini müqayisə etmişdir [44]. CALPRO TM ELISA testi digər testlərlə müqayisədə daha yüksək spesifiklik nəticələri göstərdi, lakin araşdırma digərlərinə nisbətən bir metodun üstünlüyünü nümayiş etdirmək üçün nə işlənib hazırlanmadı, nə də təsdiq olundu. Birbaşa müqayisəli araşdırma 3 ev FK testlərinin xüsusiyyətlərini qiymətləndirdi [40]. ELISA testləri ilə razılaşma baxımından heç bir fərq tapılmadı, lakin daha az oxunma səhvləri aşkarlanmışdır [45].

50 µg/q-lıq FK həddini nəzərə alaraq analizlər 75-83% həssaslıq və IBX diaqnozu üçün 68-95% spesifiklik göstərmişdir. Yüksək həssaslıq və spesifiklik, həm xoralı koliti olan xəstələrdə, həm də Kron xəstəliyi olan xəstələrdə orta ağır endoskopik xəstəlik aktivliyinin proqnozlaşdırılmasında da tapıldı. Orta dərəcəli xəstəlik aktivliyinə gəlincə, XK olan xəstələrdə qəbul edilə bilən effektivlik dərəcəsi müəyyən edildi, eyni zamanda, aşağı həssaslıq dəyərləri Kron xəstəliyi olan xəstələrdə qeydə alındı. Ümumiyyətlə, bütün analizlər əhəmiyyətli dərəcədə korrelyasiya olundu ($p < 0,05$) və hər hansı bir üsulun digərləri üzərində üstünlüyü aşkar edilmədi. Müəyyən bir testin digərlərinə nisbətən daha yaxşı diaqnostik dəqiqliyə malik olub-olmadığını müəyyən etmək üçün IBX-nin böyük populyasiyalarında daha çox müqayisəli tədqiqatlar aparmaq lazımdır.

Birbaşa sınaq zamanı iki ELISA testinin (CalproTM və Calprest®) effektivliyi ilə müqayisədə xoralı koliti olan 116 xəstədə xəstəlik aktivliyinin qiymətləndirilməsi üçün aparılmışdır [46]. Hər iki test dəqiq xəstəliyin endoskopik aktivliyi, 2-dən 3-ə qədər (AUC=Calpro TM üçün 0,79 və Calprest üçün AUC=0.80®) xəstəliyin endoskopik aktivliyi kimi müəyyən etmişdir. Lakin, müxtəlif FK həddləri aşkar edilmişdir (Calprest® üçün 148 mg/kq, CalproTM üçün isə 208 mg/kq), FK 200-

1000 mg/kq-dır səviyyələrində isə alətlər arasında 30%-ə qədər fərq tapılmışdır. Digər bir araşdırmada bağırsaqların funksional və üzvü pozğunluqlarını ayırd etmək üçün 6 avtomatlaşdırılmış ELISA testinin dəqiqliyi araşdırılmışdır [47]. IBX xəstəliyindən əziyyət çəkən və eləcə də digər gastroenteroloji və revmatoloji xəstəlikləri olan 105 xəstə qeydə alınmışdır; istehsalçının göstərdiyi 50 mq/q hədd səviyyəsində testlər 58%-dən 78%-ə qədər olan diapazonda spesifiklik və 100% həssaslıq göstərilmişdir. Testlərin ümumi qeyri-dəqiqlik dəyərləri 1,5%-dən 23,3%-ə qədər olması və FK konsentrasiyasının artması ilə testlər arasındakı fərq artır. Bu səbəbdən FK-nin ölçülməsi üçün hazırda mövcud olan testlər bir-birini əvəz edə bilməz. Xəstəni izləmək üçün eyni tip analizdən istifadə etmək daha üstündür. Yeni müalicənin əvvəlində FK üçün etalon nəcis nümunəsinin olması yaxşı olardı. Bu nümunə endoskopik qiymətləndirmə ilə müqayisə etməyə imkan yaradardı ki, bu da biokimyəvi nəticələrin etibarlılığını təmin edir. Bu, FK dəyişmə tendensiyasını və bununla da xəstənin vəziyyətinə nəzarət etmək imkanı yaradır. Bununla yanaşı, xəstəliyin residivinin proqnozunu vermək və nəticələrin interpretasiyasını asanlaşdırmaq üçün istifadə oluna bilər.

FK bağırsaq iltihabının markeridir, lakin IBX üçün spesifik deyil, belə ki, bəzi mədə-bağırsaq xəstəlikləri, dərman və həyat tərzinin onun konsentrasiyasını dəyişdirə bilər [1, 6]. Yüksək FK dəyərləri kolon polipləri, yoğun bağırsağın divertikulyar xəstəliyi, yoğun bağırsaq xərçəngi, mədə-bağırsaq qanaxmaları, mədə-bağırsaq infeksiyaları, mikroskopik kolit, şüasonrası proktit, revmatoloji xəstəliklər, qaraciyərin sirrozu olan xəstələrdə aşkar edilir (Cə.d.) [1, 48]. Bundan başqa, qeyri-steroid iltihab əleyhinə dərmanlar və proton pompa inhibitorları (PPI) kimi bəzi dərmanlar daha yüksək FK səviyyəsi ilə əlaqələndirilir [49-51].

Cədvəl

Fekal kalprotektin səviyyəsinin artması ilə müşayiət olunan amillər [1, 48-51]

Patologiya/nozologiya	FK səviyyəsinin dəyişməsi (µg/g)
Kolorektal neoplaziya	57-133
Kolon poliplər	1-117,7
Yoğun bağırsağın divertikulyar xəstəliyi	<15-60
Mədə-bağırsaq infeksiyaları	0-994
Mədə-bağırsaq traktının qanaxması	<20-429

Sirroz	21-357
Mikroskopik kolit	130-480
Radiasiyadan sonrakı proktit	50-270
Paucit	55-110
<i>Medikamentoz təsirlər:</i>	
Qeyri-steroid iltihab əleyhinə dərmanlar	5-520
Proton pompasının inhibitorları	50-150
<i>Həyat tərzı:</i>	
Piylənmə	5-185
Fiziki hipoaktivlik	25-60
<i>digər</i>	
Yaş <9 il	18-213
Yaş >65 yaş	14-118
Yoğun bağırsağın kolonoskopiya üçün hazırlanması	51-17,379
Revmatoloji xəstəliklər	14-513
Perianal xəstəlik	207-1705
Stoma	<150-1130

Eynilə, dərmanın kifayət qədər qəbulunu təmin etmək və hər hansı bir ölçmə xətasının qarşısını almaq üçün FK ölçülərindən 4 həftə əvvəl PPI dayandırılmalıdır [50]. Bundan başqa, xəstələrin, o cümlədən cavan (<9 yaş) və yaşlı xəstələrin yaşı (>65 il), bədən çəkisi (piylənmə), fiziki hərəkətsizlik, perianal xəstəlik, stoma və bağırsağın hazırlanması da yuxarıda göstərilən FK yüksək dəyərləri ilə əlaqələndirilmişdir [52-54]. İBX olan hamilə qadınlarda FK səviyyəsi xəstəlik aktivliyi ilə sıx əlaqəlidir və çox vaxt bu xəstələrə nəzarət etmək üçün istifadə olunur, lakin, hamiləlik zamanı FK səviyyəsinin tədricən aşağı düşməsinə meyl müşahidə olunub [55]. Belə ki, hamilə qadınlarda baş verən immun dəyişikliklər xəstəlik aktivliyinə müsbət təsir göstərə bilər [56]. FK dəyərlərini interpretasiya edərkən, FK-nin nəticələrinə təsir edə biləcək bütün faktorların nəzərə alınması vacibdir. Gündəlik klinik praktikada həkimlər FK-nin sonu ilə endoskopik və histoloji məlumatlar arasındakı yazışmaları qiymətləndirməlidirlər. Bu nəticələr arasındakı korrelyasiya fekal analizin etibarlılığını təsdiq edə bilər. Digər tərəfdən, əgər heç bir korrelyasiya tapılmazsa və ya FK səviyyəsinə təsir edən amillər varsa, FK ölçüləri bir neçə həftədən sonra təkrarlanmalıdır.

Yekun. FK səviyyələri xəstələrin idarə edilməsində getdikcə daha əhəmiyyətli rol oynasa da, bəzi tədqiqat məsələləri daha dərinə nəzərdən keçirilməli olur. FK

ölçülərinin standartlaşdırılması tədqiqatların heterogenliyini azalda və daha etibarlı məlumatlar əldə edə bilər: fekal nümunənin yığılmasının vaxtının ölçü nəticələrinə təsir edib-etməyəcəyini müəyyən etmək, FK ölçmənin təkrarı faydalı olub-olmadığını aydınlaşdırmaq üçün zəruridir; otaq temperaturunda nümunənin saxlanması üçün daha yaxşı strategiya araşdırılmalı və bu məsələnin həlli üçün 3 və ya 7 gün ərzində təhlil edilən nəcis nümunələrində FK konsentrasiyasının qiymətləndirilməsi üçün müqayisəli araşdırma aparılmalıdır; duru nəcislə nə etmək lazım olduğunu müəyyən etmək lazımdır, belə ki, IBX olan xəstələrdə ən çox rast gəlinən vəziyyət budur; nəcisin toplanması və homogenizasiyası üçün ən yaxşı üsulu müəyyən etmək; reproduktivliyi müəyyənləşdirmək və mövcud FK testlərinin diaqnostik dəqiqliyini təsdiq etmək üçün böyük mərkəzləşdirilmiş tədqiqatlar aparmaq lazımdır; bu günə qədər xəstəlik aktivliyinin və ya remissiyanın müəyyən edilməsi üçün ümumi qəbul edilmiş FK həddi yoxdur. FK analizinin homogenizasiyası, klinikada xəstəlik aktivliyini proqnozlaşdıran, terapevtik həll yollarını müəyyən edən həddi müəyyən etməyə və təsdiq etməyə imkan verə bilər və İBX olan xəstələr üçün yeni bir müalicə məqsədini təmsil edir.

ƏDƏBİYYAT – REFERENCES – ЛІТЕРАТУРА

1. D'Amico F., Rubin D.T., Kotze P.G., Magro F. et al. International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases // *United European Gastroenterol J.* 2021 May;9(4):451-460. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12069>
2. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease // *The Lancet.* 2017; 389: 1741– 55.
3. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis // *The Lancet.* 2017; 389: 1756– 70.
4. Motaganahalli S, Beswick L, Con D, van Langenberg DR. Faecal calprotectin delivers on convenience, cost reduction and clinical decision-making in inflammatory bowel disease: a real-world cohort study // *Intern Med J.* 2019; 49: 94– 100.
5. Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L, Laino G, Fluri GD, et al. From bench to bedside: fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting // *World J Gastroenterol.* 2018; 24: 3681– 94.
6. D'Amico F, Nancey S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. A practical guide for faecal calprotectin measurement: myths and realities // *J Crohns Colitis.* 2021; 15(1): 152– 61.
7. D'Amico F, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Review article: faecal calprotectin and histologic remission in ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51: 689– 98.
8. Toyonaga T, Kobayashi T, Nakano M, Saito E, Umeda S, et al. Usefulness of fecal calprotectin for the early prediction of short-term outcomes of remission-induction

- treatments in ulcerative colitis in comparison with two-item patient-reported outcome // *PloS One*. 2017;12:e0185131.
9. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreiro-Iglesias R, Gisbert JP, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease // *Gastroenterol Hepatol*. 2018; 41: 514– 29.
 10. Naismith GD, Smith LA, Barry SJE, Munro JI, et al. A prospective single-centre evaluation of the intra-individual variability of faecal calprotectin in quiescent Crohn's disease // *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37: 613-21.
 11. Lasso A, Stotzer P-O, Öhman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis // *J Crohns Colitis*. 2015; 9: 26-32.
 12. Calafat M, Cabré E, Mañosa M, Lobatón T, Marín L, et al. High within-day variability of fecal calprotectin levels in patients with active ulcerative colitis // *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1072- 6.
 13. Kristensen V, Malmstrøm GH, Skar V, Røseth A, Moum B. Clinical importance of faecal calprotectin variability in inflammatory bowel disease: intra-individual variability and standardisation of sampling procedure // *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51: 548– 55.
 14. Du L, Foshaug R, Huang VW, Kroeker KI, Dieleman LA, et al. Within-stool and within-day sample variability of fecal calprotectin in patients with inflammatory bowel disease // *J Clin Gastroenterol*. 2018; 52: 235-40.
 15. Whitehead SJ, French J, Brookes MJ, Ford C, Gama R. Between-assay variability of faecal calprotectin enzyme-linked immunosorbent assay kits // *Ann Clin Biochem*. 2013; 50: 53– 61.
 16. Juricic G, Brencic T, Tesija-Kuna A, Njegovan M, Honovic L. Faecal calprotectin determination: impact of preanalytical sample treatment and stool consistency on within- and between-method variability // *Biochem Med (Zagreb)*. 2019; 29:010707.
 17. Pansart C, Roblin X, Paul S. Preanalytical heterogeneity in fecal calprotectin measurement needs to be considered for tight control // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18: 524– 525.
 18. Padoan A, D'Inca R, Scapellato ML, De Bastiani R, et al. Improving IBD diagnosis and monitoring by understanding preanalytical, analytical and biological fecal calprotectin variability // *Clin Chem Lab Med*. 2018; 56: 1926-35.
 19. Pelkmans LPJ, de Groot MJM, Curvers J. Analytical performance and clinicopathologic correlation of four fecal calprotectin methods // *Am J Clin Pathol*. 2019; 152: 392-8.
 20. Theede K, Holck S, Ibsen P, Ladelund S, et al. Level of fecal calprotectin correlates with endoscopic and histologic inflammation and identifies patients with mucosal healing in ulcerative colitis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1929-36.e1.
 21. Reinisch W, Panaccione R, Bossuyt P, Baert F, Armuzzi A, Hébuterne X, et al. Association of biomarker cutoffs and endoscopic outcomes in Crohn's disease: a post hoc analysis from the CALM study // *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(10):1562-71.
 22. De Sloovere MMW, De Smet D, Baert FJ, Debrabandere J, Vanpoucke HJM. Analytical and diagnostic performance of two automated fecal calprotectin immunoassays for detection of inflammatory bowel disease // *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:1435– 46.
 23. Nilsen T, Sunde K, Hansson L-O, Havelka AM, Larsson A. A novel turbidimetric immunoassay for fecal calprotectin optimized for routine chemistry analyzers // *J Clin Lab Anal*. 2017;31.
 24. Kraemer A, Bulgakova T, Schukina O, Kharitidis A, Kharitonov A, Korostovtseva E. Automated fecal biomarker profiling - a convenient procedure to support diagnosis for patients with inflammatory bowel diseases // *Clin Lab*. 2020; 66.
 25. Radillo O, Pascolo L, Martelossi S, Dal Bo S, Ventura A. Fecal calprotectin: diagnostic accuracy of the immunochromatographic CalFast assay in a pediatric population // *J Clin Lab Anal*. 2016; 30: 500– 505.

26. Okuyama Y, Doi Y, Matsuyama N, Uchino M, Yamamoto T. A novel sol particle immunoassay for fecal calprotectin in inflammatory bowel disease patients // *Clin Chim Acta*. 2016; 456: 1-6.
27. Mandic-Havelka A, Nilsen T, Sunde K, Norell M, O Hansson L, Larsson A. Turbidimetric determination of fecal calprotectin using two table top chemistry analyzers: Mindray BS-200E and Cobas® c111 // *Clin Lab*. 2017; 63: 907– 13.
28. Hiraoka S, Takashima S, Inokuchi T, Nakarai A, et al. The novel latex agglutination turbidimetric immunoassay system for simultaneous measurements of calprotectin and hemoglobin in feces // *Intest Res*. 2019; 17: 202– 9.
29. Schulz C, Wex T, von Arnim U, Malfertheiner P. Validation of two calprotectin rapid tests in daily routine // *Clin Lab*. 2016; 62: 1249– 54.
30. Bin-Nun A, Booms C, Sabag N, Mevorach R, Algur N, Hammerman C. Rapid fecal calprotectin (FC) analysis: point of care testing for diagnosing early necrotizing enterocolitis // *Am J Perinatol*. 2015; 32: 337– 42.
31. Lobatón T, López-García A, Rodríguez-Moranta F, Ruiz A, Rodríguez L, Guardiola J. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013; 7: e641– e651.
32. Wassell J, Wallage M, Brewer E. Evaluation of the Quantum Blue(R) rapid test for faecal calprotectin // *Ann Clin Biochem*. 2012; 49: 55-8.
33. Fukunaga S, Kuwaki K, Mitsuyama K, Takedatsu H, Yoshioka S, Yamasaki H. Detection of calprotectin in inflammatory bowel disease: fecal and serum levels and immunohistochemical localization // *Int J Mol Med*. 2018; 41: 107– 18.
34. D'Amico F, Netter P, Baumann C, Veltin M, et al. Setting up a virtual calprotectin clinic in inflammatory bowel diseases: literature review and nancy experience // *J Clin Med*. 2020;9:2697.
35. Hejl J, Theede K, Møllgren B, Madsen KV, et al. Point of care testing of fecal calprotectin as a substitute for routine laboratory analysis // *Practical Laboratory Medicine*. 2018;10: 10– 4.
36. Bello C, Roseth A, Guardiola J, Reenaers C, Ruiz-Cerulla A, Van Kemseke C, et al. Usability of a home-based test for the measurement of fecal calprotectin in asymptomatic IBD patients // *Dig Liver Dis*. 2017; 49: 991-6.
37. Vinding KK, Elsberg H, Thorkilgaard T, Belard E, Pedersen N, Elkjaer M. Fecal calprotectin measured by patients at home using smartphones-A new clinical tool in monitoring patients with inflammatory bowel disease // *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22: 336-44.
38. Heida A, Knol M, Kobold AM, Bootsman J, Dijkstra G, van Rheeën PF. Agreement between home-based measurement of stool calprotectin and ELISA results for monitoring inflammatory bowel disease activity // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15: 1742-9.
39. Wei S-C, Tung C-C, Weng M-T, Wong J-M. Experience of patients with inflammatory bowel disease in using a home fecal calprotectin test as an objective reported outcome for self-monitoring // *Intest Res*. 2018; 16: 546-53.
40. Haisma S-M, Galaurchi A, Almahwzi S, Adekanmi Balogun JA, Muller Kobold AC, van Rheeën PF. Head-to-head comparison of three stool calprotectin tests for home use // *PloS One*. 2019; 14:e0214751.
41. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial // *Lancet*. 2018; 390: 2779-89.
42. Colombel J-F, D'haens G, Lee W-J, Petersson J, Panaccione R. Outcomes and strategies to support a treat-to-target approach in inflammatory bowel disease: a systematic review // *J Crohns Colitis*. 2020; 14: 254-66.
43. McCombie A, Walmsley R, Barclay M, Ho C, Langlotz T, et al. A noninferiority randomized clinical trial of the use of the smartphone-based health applications IBDsmart

- and IBDoc in the care of inflammatory bowel disease patients // *Inflamm Bowel Dis*. 2020; 26: 1098-109.
44. Mirsepasi-Lauridsen HC, Bachmann Holmetoft U, et al. Comparison of three commercial fecal calprotectin ELISA test kits used in patients with Inflammatory Bowel Disease // *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51: 211-7.
 45. Labaere D, Smismans A, Van Olmen A, Christiaens P, D'Haens G, Moons V, et al. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease // *United European Gastroenterol J*. 2014; 2: 30-7.
 46. Goll R, Heitmann R, Moe ØK, Carlsen K, Florholmen J. Head to head comparison of two commercial fecal calprotectin kits as predictor of Mayo endoscopic sub-score and mucosal TNF expression in ulcerative colitis // *PloS One*. 2019; 14:e0224895.
 47. Oyaert M, Boel A, Jacobs J, Van den Bremt S, De Sloovere M, Vanpoucke H. Analytical performance and diagnostic accuracy of six different faecal calprotectin assays in inflammatory bowel disease // *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55: 1564-73.
 48. Fauny M, D'Amico F, Bonovas S, Netter P, Danese S, Loeuille D, et al. Faecal calprotectin for the diagnosis of bowel inflammation in patients with rheumatological diseases: a systematic review // *J Crohns Colitis*. 2020; 14: 688-93.
 49. Lundgren D, Eklöf V, Palmqvist R, Hultdin J, Karling P. Proton pump inhibitor use is associated with elevated faecal calprotectin levels. A cross-sectional study on subjects referred for colonoscopy // *Scand J Gastroenterol*. 2019; 54: 152-7.
 50. Cohen M. Proton pump inhibitors may cause elevation in faecal calprotectin levels // *Br J Gen Pract*. 2016; 66: 350.
 51. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan M-E, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota // *Gut*. 2016; 65: 749-56.
 52. Bouri S, Segal J, Oke S, Gabe S, Hart A. PWE-009 the accuracy of faecal calprotectin measurement from stoma effluent in predicting Crohn's disease activity // *Gut*. 2018; 67.A72-72.
 53. Kotze LM, Nisihara RM, Marion SB, Cavassani MF, Kotze PG. Fecal calprotectin: levels for the ethiological diagnosis in Brazilian patients with gastrointestinal symptoms // *Arq Gastroenterol*. 2015; 52: 50-4.
 54. Stevens TW, D'Haens GR, Duijvestein M, Bemelman WA, Buskens CJ, Gecse KB. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin in patients with active perianal fistulas // *United European Gastroenterol J*. 2019; 7: 496-506.
 55. Kammerlander H, Nielsen J, Kjeldsen J, Knudsen T, Gradel KO, Friedman S, et al. Fecal calprotectin during pregnancy in women with moderate-severe inflammatory bowel disease // *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24: 839– 48.
 56. Kim ES, Tarassishin L, Eisele C, Barre A, Nair N, Rendon A. Longitudinal changes in fecal calprotectin levels among pregnant women with and without inflammatory bowel disease and their babies // *Gastroenterology*. 2020: S0016-5085(20)35532-3.

РЕЗЮМЕ

Вопросы стандартизации измерения фекального кальпротектина при воспалительных заболеваниях кишечника

¹Керимова К.М., ^{1,2}Ахмедзаде Г.А., ^{2,3}Бабаева Г.Г.

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей
имени А.Алиева, кафедра клинической лабораторной диагностики¹ и кафедра
терапии³, Баку, Азербайджан;
Мемориал Клиника², Баку, Азербайджан

Фекальный кальпротектин (ФК) является неинвазивным маркером воспаления кишечника, который часто используется для принятия терапевтических решений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Каждый шаг измерения ФК может влиять на результаты, приводя к неправильной интерпретации и потенциально влияя на ведение пациентов с ВЗК. На сегодняшний день измерения ФК отличаются высокой степенью неоднородности, и ни один из существующих методов не является общепринятым в качестве стандарта. **Цель:** предоставить четкие позиции относительно преаналитических и аналитических этапов измерения ФК и минимизации риска неверной интерпретации. **Материалы и методы.** Систематический поиск научной литературы проводился в базах данных PubMed/MEDLINE, EMBASE и Cochrane до июня 2021 года для выявления всех исследований, сообщающих данные по измерению ФК (по ключевым фразам «фекальные маркеры воспаления», «кальпротектин», «воспалительные заболевания кишечника»). **Результаты.** Основываясь на имеющихся данных, для измерения ФК следует отдавать предпочтение количественным тестам; измерение ФК всегда следует выполнять одним и тем же методом, а при интерпретации результатов следует принимать во внимание факторы, влияющие на его уровни. **Заключение.** Концентрации ФК определяют решения врачей о лечении. Несмотря на то, что ФК играет все более важную роль в ведении пациентов с ВЗК, следует провести большие многоцентровые исследования для определения воспроизводимости и подтверждения диагностической точности доступных тестов ФК.

Ключевые слова: фекальный кальпротектин, диагностическая точность, фекальные маркеры воспаления, воспалительные заболевания кишечника

SUMMARY

Standardization issues for fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel disease

¹Kerimova K.M., ^{1,2}Ahmedzade G.A., ^{2,3}Babayeva G.H.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev,
Department of Clinical laboratory diagnostics¹ and Department of Therapy³, Baku,
Azerbaijan;
Memorial Clinic², Baku, Azerbaijan

Fecal calprotectin (FC) is a non-invasive marker of intestinal inflammation that is often used to guide therapeutic decisions in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Each step in FC measurement can influence the results, leading to misinterpretation and potentially affecting the management of patients with IBD. To date, FC measurements are highly heterogeneous, and none of the existing methods is generally accepted as a standard. **Aim:** to provide a clear position on the preanalytical and analytical steps of FC measurement and to minimize the risk of misinterpretation. **Materials and methods.** A systematic search of the scientific literature was carried out in the

PubMed/MEDLINE, EMBASE and Cochrane databases until June 2021 to identify all studies reporting data on FC measurement (for the key phrases "fecal markers of inflammation", "calprotectin", "inflammatory bowel diseases"). **Results.** Based on available data, quantitative tests should be preferred to measure FC; FC measurements should always be performed using the same method, and factors affecting his levels should be taken into account when interpreting results. **Conclusion.** FC concentrations determine treatment decisions by physicians. Although FC is playing an increasingly important role in the management of IBD patients, large multicenter studies should be conducted to determine the reproducibility and to confirm the diagnostic accuracy of the available FC tests.

Keywords: fecal calprotectin, diagnostic accuracy, fecal markers of inflammation, inflammatory bowel diseases

Redaksiyaya daxil olub: 10.10.2022

Çapa tövsiyə olunub: 31.10.2022

Rəyçi: t.ü.e.d. Ş.H.Əliyev