

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫЕ МАРКЁРЫ

Опухоль-ассоциированными маркёрами (ОМ) в лабораторной диагностике называют вещества, концентрация которых в биологических жидкостях (крови, моче, содержимом кист, асцитической жидкости и др.) указывает на развитие опухолевого процесса, даёт дополнительную информацию о степени его распространённости и реакции на лечение.

В большинстве случаев ОМ – это сложные белки (с углеводным либо липидным компонентом), синтезируемые опухолевыми клетками или окружающими опухоль нормальными клетками в повышенных концентрациях [1, 2, 65].

В литературе описано большое число ОМ, повышение уровня которых в сыворотке крови ассоциировано с развитием опухолевого процесса разного генеза, однако в онкологической клинике широко применяют не более 20–25 из них (табл. 1). Основные методы определения уровня ОМ в сыворотке крови – радиоиммунологический, иммуноферментный и хемилюминесцентный (с помощью специфических антител к этим белкам) [1, 2, 65].

До настоящего времени нет общепринятой единой классификации ОМ: их делят в соответствии с тканевой или органной принадлежностью, химической природой, происхождением и функциональной характеристикой. Удобна для практики характеристика ОМ по их относительной специфичности и информативности для опухолей конкретных локализаций (см. табл. 1) [1, 2, 65].

При биологической классификации ОМ учитывают их химическую структуру, функции в клетках, роль в эмбриогенезе:

- Онкофетальные и онкоплацентарные антигены (РЭА, АФП, β -ХГЧ, ТБГ).
- Опухоль-ассоциированные гликопротеины (СА 125, СА 19–9, СА 15–3, СА 72–4, СА 242, SCC).
- Цитокератины (UBC, SCC, TPA, TPS).
- Ферменты (ПСА, ПЩФ, HCE, Tu M2–PK, TRAP).
- Цитокины (ИЛ-6, ИЛ-10).
- Белки острой фазы (ферритин, С-реактивный белок) [1].

Таблица 1. Наиболее информативные опухолевые маркёры для карцином основных локализаций.

| п/п | Локализация карциномы | Опухолевые маркёры |
|-----|--|--|
| 1 | Рак молочной железы | СА 15–3, РЭА, TPS, СА 72–4 (гормоны пролактин, эстрадиол) |
| 2 | Опухоли яичников: эпителиальные герминогенные гранулёзоклеточные | СА 125, СА 72–4, СА 19–9 β-ХГЧ, АФП Эстрадиол, ингибин |
| 3 | Опухоли яичек | β-ХГЧ, АФП |
| 4 | Рак шейки матки | SCC, РЭА, TPS, CYFRA 21–1 |
| 5 | Рак вульвы | SCC |
| 6 | Рак эндометрия | СА 125, СА 19–9, РЭА, СА 72–4 |
| 7 | Рак пищевода | SCC, Tu M2–PK |
| 8 | Рак желудка | СА 72–4, РЭА, СА 19–9 |
| 9 | Рак кишки | РЭА, СА 19–9, СА 72–4, Tu M2–PK |
| 10 | Рак поджелудочной железы | СА 19–9, СА 242, Tu M2–PK |
| 11 | Рак мочевого пузыря | UBC, BTA, NMP–22, SCC |
| 12 | Рак почки | Tu M2–PK, SCC, СА 125 |
| 13 | Рак предстательной железы | ПСА _{общ.} , ПСА _{св.} / ПСА _{общ.} |
| 14 | Рак лёгкого: мелкоклеточный плоскоклеточный аденокарцинома крупноклеточный | НСЕ, РЭА, Tu M2–PK SCC, Cyfra 21–1, РЭА РЭА, Tu M2–PK, СА 72–4 SCC, CYFRA 21–1, РЭА |
| 15 | Рак щитовидной железы: фолликулярный, папиллярный медулярный | Тиреоглобулин, ТТГ Кальцитонин, РЭА |
| 16 | Меланома | S–100 |
| 17 | Костные метастазы | Bone–TRAP–5b |

Диагностическую значимость ОМ определяет его чувствительность и специфичность. Чувствительность ОМ – процентное выражение частоты истинно положительных результатов теста в группе онкологических больных. Специфичность ОМ представляет собой процентное выражение частоты истинно отрицательных результатов теста в группе здоровых людей и пациентов с доброкачественными заболеваниями. Таким образом, ОМ считают идеальным, если его специфичность и чувствительность составляют 100% (только у

всех больных раком должен быть положительный тест на данный маркёр). Однако до настоящего времени подобного маркёра не найдено. Концентрации известных сейчас ОМ могут повышаться при доброкачественных процессах и при воспалительных заболеваниях, но, как правило, в меньшем проценте случаев, чем при онкологических заболеваниях [1].

Ещё одна характеристика каждого ОМ – дискриминационный уровень (ДУ), т. е. допускаемая верхняя граница концентрации этого белка у здоровых лиц. Маркёр удовлетворяет требованиям опухолевого, если при заданном ДУ его специфичность не менее 90–95%, а чувствительность превышает 50% [1].

Ниже будут охарактеризованы наиболее значимые и широко используемые в настоящее время ОМ.

ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН (ПСА)

Характеристика

ПСА – гликопротеин с молекулярной массой 34 кД, выделенный М. Wang и соавт. в 1979 г. из экстракта предстательной железы человека [3]. ПСА вырабатывается главным образом эпителиальными клетками предстательной железы и секретируется в семенную жидкость. В незначительных количествах ПСА обнаруживают и в других органах (парауретральные железы, молочная железа, эндометрий, слюнные железы) и тканевых жидкостях [4–6, 16]. Этот белок является сериновой протеазой семейства калликреинов [3, 11]. Экзокринная функция ПСА заключается в разжижении эякулята и увеличении подвижности спермы [8]. Биологический период полужизни ПСА составляет 2–3 дня [1, 15]. В сыворотке крови ПСА находится в двух формах: свободной и связанной с ингибиторами протеаз; большая часть его (65–95%) связана с α_1 -антихимотрипсином и незначительное количество (1–2%) – с α_2 -макроглобулином [8–10]. Диагностическое значение в онкологии имеет определение как общего ПСА ($ПСА_{общ}$), включающего обе формы маркёра, так и соотношение свободного ПСА ($ПСА_{св}$) и $ПСА_{общ}$ [8, 14, 17, 18]. Биологический период полужизни $ПСА_{св}$ 7 ч [15].

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы $ПСА_{общ}$ у здоровых мужчин до 45 лет составляет 4 нг/мл. Однако концентрация данного маркёра несколько увеличивается с возрастом, что обусловлено доброкачественными гиперпластическими процессами в предстательной железе [7, 24]. В связи с этим ДУ для разных возрастных групп различен (табл. 2) [7, 33].

Таблица 2. Дискриминационный уровень $PSA_{\text{общ}}$ в разных возрастных группах

| | Возраст, годы | | | |
|----------------------------|---------------|-------|-------|-------|
| | 40–49 | 50–59 | 60–69 | 0–79 |
| $PSA_{\text{общ}}$, нг/мл | 0–2,5 | 0–3,5 | 0–4,5 | 0–6,5 |

ДУ доли $PSA_{\text{св}}$, по рекомендациям разных фирм-производителей и в зависимости от уровня $PSA_{\text{общ}}$, составляет от > 10 до $> 25\%$ [14, 34, 37, 89]. При $PSA_{\text{общ}} < 4$ нг/мл ДУ доли $PSA_{\text{св}}$ составляет $> 10\%$, а при $PSA_{\text{общ}} > 4$ нг/мл ДУ доли $PSA_{\text{св}} - > 25\%$ [34, 37, 89].

Причины повышения $PSA_{\text{общ}}$

Рак предстательной железы (РПЖ).

Причины повышения $PSA_{\text{общ}}$, не связанные с РПЖ

- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ).
- Простатит.
- Инфаркт или травма предстательной железы.
- Цистоскопия.
- Биопсия предстательной железы [4, 17, 19, 35].

Причины повышения $PSA_{\text{св}}$, не связанные с РПЖ

- Механическое раздражение предстательной железы (исследование per rectum).
- Эякуляция [31, 32].

Показания к исследованию

- Диагностика РПЖ и скрининговые исследования.
- Дифференциальная диагностика РПЖ и ДГПЖ.
- Контроль при радикальной простатэктомии у больных РПЖ.
- Оценка эффективности консервативной терапии РПЖ.
- Мониторинг больных РПЖ с целью доклинического выявления рецидивов РПЖ.
- Мониторинг пациентов с ДГПЖ с целью оценки эффективности проводимого лечения и выявления возможного процесса малигнизации [2, 14].

Клинико-диагностическая значимость PSA

Начиная с 1987 г. PSA широко используют в диагностике РПЖ, уточнении стадии процесса, оценке эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов. Высокая чувствительность $PSA_{\text{общ}}$ (при ДУ 4 нг/мл) для РПЖ (65–95% в зависимости от ста-

дии процесса) позволяет использовать его для ранней диагностики РПЖ [12, 13, 19]. В то же время следует помнить, что поскольку чувствительность ПСА менее 100%, у части (по некоторым данным, до 4–7%) больных РПЖ уровень ПСА_{общ} составляет до 4 нг/мл [2, 4, 12].

При уровне маркёра 4–10 нг/мл («серая зона») и нормальных данных пальцевого ректального обследования могут возникнуть трудности при дифференциальной диагностике РПЖ с ДГПЖ [14, 25]. Для повышения специфичности лабораторной диагностики в выявлении РПЖ у пациентов с уровнем ПСА в «серой зоне» используют дополнительный параметр – соотношение ПСА_{св} к ПСА_{общ}, которое не зависит от возраста. Такой подход основан на том, что при развитии РПЖ снижается доля ПСА_{св} и увеличивается доля ПСА, связанного с α_1 -антихимотрипсином, и в итоге соотношение ПСА_{св}/ПСА_{общ} снижается [10, 25–27]. При уровне ПСА_{общ} выше 10 нг/мл биопсию выполняют независимо от результатов пальцевого ректального обследования [33].

Для улучшения дифференциальной диагностики РПЖ у лиц со значениями ПСА, находящимися в «серой зоне» (4–10 нг/мл), и нормальными результатами пальцевого ректального обследования используют также дополнительный показатель – плотность ПСА. Он рассчитывается как отношение уровня ПСА_{общ} к объёму предстательной железы, определённому с помощью УЗИ. При отсутствии в предстательной железе узловых образований и уровне ПСА_{общ} 4–10 нг/мл плотность ПСА не должна превышать 0,15 нг/мл на 1 см³ железы [4, 14, 21–23].

Кроме РПЖ, уровень ПСА_{общ} может повышаться в ряде случаев при простатитах и ДГПЖ [14, 15]. Поэтому в скрининговых программах, направленных на раннее выявление РПЖ, используют дополнительный критерий – скорость увеличения ПСА_{общ} во времени. Она не должна превышать в норме 0,75 нг/мл в год. В противном случае обследуемый попадает в группу риска развития РПЖ [14, 28–30].

ПСА_{общ} широко применяют для мониторинга больных РПЖ после проведённого лечения.

■ После радикальной простатэктомии остаточная концентрация ПСА_{общ} не должна превышать 0,1–0,5 нг/мл. Анализ на содержание ПСА в сыворотке крови проводят не ранее чем через 60–90 дней после операции, и при дальнейшем наблюдении за больными первым показателем, указывающим на начало развития рецидива болезни, становится увеличение ПСА_{общ} в 3 последовательных определениях [19, 35, 38].

- Критерием эффективности лучевой терапии при РПЖ считают уменьшение уровня ПСА_{общ} через 1 мес после её завершения не менее чем на 50% исходного [19, 38, 39].
 - При гормонотерапии у больных РПЖ оценка уровня ПСА_{общ} должна осуществляться каждые 3 мес для выявления случаев первичной или приобретённой резистентности к лечению с целью коррекции его тактики [19, 38, 39].
- ПСА_{общ} применяют для мониторинга больных ДГПЖ и простатитом с целью оценки эффективности проводимого лечения и доклинического выявления рецидива заболевания [14, 19].

Методы исследования

Иммуноферментный, радиоиммунологический, хемилюминесцентный анализ [1, 91].

Объект исследования

Сыворотка крови.

Требования к пробе

Сыворотка крови хранится при 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Не допускать повторных циклов замораживания–оттаивания [1, 4]. Чтобы исключить возможность ложных результатов, взятие крови на анализ (ПСА_{общ} и ПСА_{св}) следует осуществлять до или спустя 5–6 дней после исследования per rectum, трансректального УЗИ, тепловых процедур и различных механических воздействий [4, 15, 19, 35]. После биопсии предстательной железы и цистоскопии взятие крови на анализ ПСА производят не ранее чем через 3–4 нед [35, 36, 91].

СА 125

Характеристика

СА 125 – гликопротеиновый эпитоп (молекулярная масса 200 кД) высокомолекулярного муцина. СА 125 относят к классу онкофетальных белков; его выявляют в эпителии серозных оболочек плода и тканях – производных эпителия целома [46–48]. У взрослых людей его экспрессия в следовых количествах сохраняется в мезотелии брюшной и плевральной полостей и перикарда. Основным источником СА 125 у здоровых женщин – эндометрий, что и обуславливает изменение величины этого ОМ в процессе менструального цикла [47]. Биологический период полужизни СА 125 4–6 дней [1, 52, 54].

Дискриминационный уровень

95% здоровых лиц имеют СА 125 < 35 ЕД/мл [5, 91].

Для женщин в постменопаузе ДУ СА 125 < 20 ЕД/мл [2].

У больных раком яичников (РЯ) после комбинированного лечения СА 125 не должен превышать < 10 ЕД/мл [2, 40].

Причины повышения СА 125

I. Злокачественные новообразования.

- Рак яичников, прежде всего серозного типа. СА 125 повышен (> 35 ЕД/мл) у 42–99% больных серозным РЯ в зависимости от стадии [46, 48].
- Рак эндометрия.
- Рак молочной железы.
- Рак лёгкого (аденокарцинома).
- Рак поджелудочной железы.
- Первичный рак печени.
- Колоректальный рак.
- Рак желудка.
- Метастатическое поражение печени [46, 54].

II. Другие заболевания.

- Заболевания, сопровождающиеся вовлечением в процесс серозных оболочек, – экссудативный плеврит, перикардит, асцит разнотипной этиологии, перитонит.
- Воспалительные процессы органов малого таза, острый панкреатит, гепатит, пневмония, почечная недостаточность, цирроз. СА 125 (как и большинство ОМ) проявляет некоторые свойства острофазного белка.
- Доброкачественные опухоли и кисты яичников.
- Аденомиоз.
- Эндометриоз [46, 51, 57].

III. Беременность, особенно I триместр [45, 46, 51, 57].

Менструация (уровень СА 125 минимален в первую фазу менструально-овариального цикла и возрастает с увеличением толщины эндометрия во вторую фазу, становясь максимальным во время менструации) [43, 44, 51].

Показания к исследованию

- Прогноз течения опухолевого процесса, контроль эффективности проведённого лечения и мониторинг больных серозным РЯ с целью доклинического выявления рецидива [2, 41, 42, 55, 56].

- Дифференциальная диагностика РЯ (в сочетании с СА 72–4) у женщин при наличии образований в яичниках, выявленных с помощью УЗИ [23, 41].
- Скрининг, направленный на раннее выявление РЯ (в комбинации с трансвагинальным УЗИ), прежде всего среди женщин с наследственным РЯ и женщин в постменопаузе [2, 60, 61].
- Оценка эффективности оперативного лечения больных с доброкачественными опухолями и кистами яичников [56].
- Мониторинг больных эндометриозом (оценка эффективности лечения, доклиническое выявление рецидива) одновременно с СА 19–9 и РЭА [56, 57].

Клинико-диагностическая значимость СА 125

Диагностическая чувствительность СА 125 для РЯ колеблется от 42 до 99% в зависимости от стадии (при III–IV стадии близка к 100%) [48, 51]. Ограничение использования СА 125 для диагностики РЯ – низкая его чувствительность (< 50%) для I стадии болезни и низкая специфичность, особенно у молодых женщин (см. *Причины повышения СА 125*, п. III). Однако результаты 23 крупномасштабных рандомизированных скрининговых исследований, в которых приняли участие 250 000 женщин, позволяют предположить целесообразность скрининга, основанного на оценке СА 125, с целью раннего выявления РЯ среди женщин в менопаузе, а также у лиц с отягощённым семейным анамнезом по РЯ [2, 53, 58, 60, 61].

Чувствительность СА 125 при выявлении рецидива РЯ составляет 97% [55].

Устойчивое повышение уровня СА 125 у леченых больных РЯ, находящихся в ремиссии, свидетельствует о развитии рецидива. Промежуток времени между началом увеличения содержания маркера и клиническим выявлением рецидива колеблется от 1 до 8 мес (в среднем 4,7 мес) [40, 55, 59].

Чем ниже уровень СА 125, достигнутый в процессе комбинированного лечения больных РЯ, тем длиннее безрецидивный период. Наилучшим считают прогноз, если после операции уровень СА 125 < 10 нг/мл [40, 55].

Уровень СА 125 может использоваться для контроля за эффективностью лечения РЯ [2, 40, 41, 46, 55].

Мониторинг больных с доброкачественными образованиями и кистами яичников, эндометриозом, а также злокачественными новообразованиями других локализаций (с исходно повышенным уровнем СА 125) оправдан с целью оценки эффективности лечения и доклинического выявления развития рецидивов [40, 56, 57, 91].

Методы исследования

Иммуноферментный, радиоиммунологический, хемилюминесцентный анализ [1, 2, 54, 91].

Объект исследования

Сыворотка крови, асцитическая жидкость.

Требования к пробе

Сыворотку крови/асцитическую жидкость хранят при 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Не следует допускать повторных циклов замораживания–оттаивания [1, 2, 54]. Чтобы исключить возможность ложноположительных результатов у женщин детородного возраста, взятие крови на анализ следует осуществлять в первую фазу менструально-овариального цикла (7–8-й день).

При изучении маркёра в динамике у больных РЯ в период ремиссии переход с одной тест-системы на другую нежелателен. В случае вынужденного перехода необходимо последнюю сыворотку исследовать с помощью 2 тест-систем.

РАКОВО-ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ АНТИГЕН (РЭА)

Характеристика

РЭА – гликопротеин с молекулярной массой 180 кД, относящийся к классу онкофетальных маркёров. У плода он синтезируется в клетках слизистых оболочек желудка и кишечника. После рождения продукция данного антигена резко снижается. Биологический период полужизни 2–8 дней [1, 91].

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы составляет < 3–5 нг/мл (в зависимости от тест-системы), для курильщиков возможны повышенные уровни (до 10 нг/мл).

Причины повышения РЭА

- I. Злокачественные новообразования (аденогенные опухоли).
- Колоректальный рак.
 - Рак желудка.
 - Рак молочной железы.
 - Аденокарцинома лёгкого.
 - Рак поджелудочной железы.
 - Рак эндометрия.

- Рак предстательной железы.
- Рак яичников.
- Аденокарцинома шейки матки [1, 54, 64, 92].
- II. Другие заболевания.
- Патология печени (гепатит, цирроз).
- Патология лёгких (пневмония, бронхит, туберкулёз, эмфизема, муковисцидоз).
- Панкреатит.
- Язвенный колит.
- Болезнь Крона.
- Аутоиммунные заболевания [1, 54, 64, 65].

Показания к исследованию

- Прогноз течения опухолевого процесса и дополнительная информация для уточнения стадии заболевания (так как уровень РЭА до лечения отражает объём опухолевой массы) [49, 53, 66].
- Оценка эффективности лечения у больных аденогенным раком (прежде всего колоректальным, молочной железы, желудка, лёгкого и др.) и исходно повышенным уровнем РЭА [1, 49, 53, 64, 66, 71].
- Мониторинг больных аденогенным раком с целью доклинического выявления развития рецидивов [1, 49, 71].

Клинико-диагностическая значимость РЭА

РЭА является прежде всего маркёром колоректального рака и в зависимости от стадии опухолевого процесса его уровень повышен у 20–90% больных. Предоперационный уровень РЭА может отражать объём опухоли и таким образом служить фактором прогноза течения опухолевого процесса (длительности безрецидивного периода и 5-летней выживаемости) [1, 2, 49, 62–64].

Кроме того, концентрацию РЭА, превышающую ДУ, выявляют в 22–50% случаев при аденогенных новообразованиях желудка, молочной железы, женских половых органов. Наибольшей чувствительности для опухолей органов желудочно-кишечного тракта удаётся достичь при использовании 3 ОМ: РЭА, СА 19–9 и СА 72–4 [1, 2, 49].

РЭА – один из наиболее чувствительных маркёров гематогенных метастазов аденогенных карцином. Особенно высок уровень при метастазах в костях, печени, лёгких.

РЭА успешно используют в мониторинге больных аденогенным раком с целью оценки эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов при указанных выше опухолях [1, 2, 49].

В связи с наличием у РЭА свойств острофазного белка он мало-пригоден для дифференциальной диагностики в онкологии.

Методы исследования

Радиоиммунологический, хемилюминесцентный, иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови.

Требования к пробе

Сыворотку крови следует хранить при 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания–оттаивания. Необходима осторожность при заборе, а также работе с тестируемыми образцами, так как контаминация слюной может приводить к повышению концентрации РЭА в образце [1, 2].

АНТИГЕН ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА (SCC)

Характеристика

SCC (squamous cell carcinoma antigen) – маркер плоскоклеточно-го рака, гликопротеид с молекулярной массой 48 кД, был выделен из печёночных метастазов плоскоклеточного рака шейки матки (РШМ) [1]. SCC принадлежит к семейству ингибиторов сывороточных протеаз (химотрипсин, катепсины S, K, L, клеточная химаза) [73–75].

В норме SCC экспрессируется в плоском эпителии, преимущественно в эпидермисе (в шиповатом и зернистом слоях). Основные источники SCC в организме – кожа, многослойный плоский эпителий бронхов, пищевода, шейки матки, анального канала. Период полувыведения SCC составляет немногим более 1 сут [82].

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы SCC у здоровых людей составляет 1,5 нг/мл.

Причины повышения SCC

- I. Злокачественные новообразования (плоскоклеточные опухоли).
- Рак шейки матки.
 - Рак головы и шеи.
 - Рак языка.
 - Рак гортани.
 - Рак пищевода.

- Рак лёгкого.
- Рак вульвы.
- Рак влагалища [1, 63, 73].
- II. Другие заболевания.
- Доброкачественные заболевания кожи (псориаз, экзема, pemфигоид, красный плоский лишай).
- Туберкулёз.
- Хроническая печёночная недостаточность.
- Хроническая почечная недостаточность [76–78].

Показания к исследованию

- Оценка эффективности лечения больных плоскоклеточным раком (прежде всего шейки матки, пищевода и лёгкого) и с исходно повышенным уровнем SCC.
- Мониторинг больных плоскоклеточным раком с целью доклинического выявления развития рецидивов [1, 65].

Клинико-диагностическая значимость SCC

- Чувствительность SCC для плоскоклеточного рака головы и шеи составляет 40–63%, специфичность – 85–97,5%. В случае рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи повышенный уровень SCC наблюдают в 30–60% случаев [79].
- При плоскоклеточном раке пищевода уровень SCC повышен в 40,9–100% случаев, высокий исходный уровень SCC коррелирует с неблагоприятным прогнозом (в плане высокой вероятности возникновения раннего рецидива) и соответственно низким показателем общей и безрецидивной выживаемости [80].
- Чувствительность SCC у больных плоскоклеточным раком лёгких составляет в среднем 60%, специфичность – 83,3–90%. Концентрация SCC после операции выше 2,5 нг/мл является фактором прогноза 5-летней выживаемости больных плоскоклеточным раком лёгких [81].
- При цервикальной интраэпителиальной неоплазии уровень SCC повышен у 7–14,3% больных, при карциноме *in situ* у 14–18% больных, при инвазивном РШМ I стадии – у 24–53,8% больных, II стадии – у 33–85,8% больных, III стадии – у 67–96,5% больных, IV стадии – у 71–96,5% больных [82]. Существует зависимость между стартовым уровнем SCC у больных РШМ и их 5-летней выживаемостью: исходно повышенная концентрация антигена ассоциируется с более низкими показателями выживаемости больных [84].

Рецидив РШМ сопровождается повышением уровня SCC в 66–90% случаев [83]. Временной промежуток между повышением уровня антигена и клиническим проявлением рецидива колеблется, по разным данным, от 3 до 16 мес, в среднем составляя 4–6 мес [85–86].

Методы исследования

Иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови.

Требования к пробе

Сыворотку крови хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Не следует допускать повторных циклов замораживания–оттаивания. Необходима осторожность при заборе, а также работе с тестируемыми образцами, так как их загрязнение элементами кожи и слюны (высокие концентрации SCC!) может давать ложноположительный результат.

α-ФЕТОПРОТЕИН (АФП)

Характеристика

АФП – онкофетальный антиген, α-глобулин с молекулярной массой 70 кД, имеющий структурное сходство с альбумином. В I триместре беременности АФП является физиологическим продуктом желточного мешка, а с 13 нед вырабатывается печенью плода. Основная функция АФП в период эмбрионального развития транспортная. АФП начинает обнаруживаться в сыворотке крови плода с 4-й недели беременности, концентрация достигает пик между 12–13-й неделей. Затем содержание его постепенно снижается, достигая нормального уровня (менее 15 нг/мл) у годовалого ребёнка. Биологический период полужизни 4–5 дней [2, 49, 87, 90, 91].

Дискриминационный уровень

Уровень АФП в сыворотке крови взрослого человека (вне зависимости от возраста и пола) не превышает 15 нг/мл.

Причины повышения АФП

- I. Пороки развития центральной нервной системы (ЦНС) и хромосомные аномалии плода [54, 91].
- II. Неопухольевые заболевания.

- Заболевания печени (вирусный гепатит, цирроз).
 - Тирозиноз.
 - Хроническая почечная недостаточность [49, 54].
- III. Злокачественные новообразования.
- Первичный гепатоцеллюлярный рак.
 - Герминогенные опухоли яичников (дисгерминомы, хорионэпителиомы, тератомы, опухоли эндодермального синуса) и яичка.
 - Метастатическое поражение печени при опухолях разных локализаций (в 10–15% случаев).
 - Рак желудка, кишечника, жёлчного пузыря, поджелудочной железы, лёгкого (в небольшом проценте случаев) [2, 49, 91].

Показания к исследованию

- Диагностика первичного гепатоцеллюлярного рака (ГЦР).
- Оценка эффективности лечения больных первичным ГЦР.
- Диагностика герминогенных опухолей (в сочетании с β -ХГЧ).
- Мониторинг больных с герминогенными опухолями с целью доклинического выявления развития рецидивов [2, 49, 54].
- Наблюдение за больными хроническим гепатитом В и циррозом печени для обнаружения рецидива заболевания, а также раннего выявления возможной малигнизации [2, 49, 54].
- Пренатальный скрининг (с целью выявления аномалий развития плода) [2, 91].

Клинико-диагностическая значимость АФП

В онкологии АФП является надёжным маркёром ГЦР (уровень повышен у 90% больных). Исследование АФП целесообразно использовать в комплексе диагностических методов при первичном ГЦР и для мониторинга больных.

В 10–15% случаев уровень АФП повышается при метастазах в печени опухолей разных локализаций. У таких пациентов целесообразно использовать его для оценки эффективности специфического лечения.

Высокие сывороточные уровни АФП характерны для пациентов с герминогенными опухолями яичников (дисгерминомы, хорионэпителиомы, тератомы, опухоли эндодермального синуса) и яичка. Обнаружена прямая зависимость между концентрацией АФП и стадией болезни у первичных больных. Исходные уровни АФП коррелируют с прогнозом течения заболевания. АФП целесообразно использовать в комплексе диагностических методов и для мониторинга больных герминогенными опухолями с целью доклинического выявления рецидивов.

У пациентов с циррозом печени, с хроническим HBsAg-позитивным гепатитом необходимо исследовать сыворотку крови на содержание АФП с целью раннего выявления гепатоцеллюлярного рака.

Наличие у плода пороков развития ЦНС сопровождается значительным повышением концентрации АФП в сыворотке крови беременной во II триместре. Напротив, в сыворотке крови женщин, беременных плодом с синдромом Дауна, средний уровень АФП во II триместре понижен [2, 49, 54, 91].

Методы исследования

Радиоиммунологический, хемилюминесцентный, иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови, плевральная жидкость, асцитическая жидкость, кистозная жидкость (яичник), жёлчь, амниотическая жидкость [54].

Требования к пробе

Сыворотку крови хранят при 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес.

ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА (β-ХГЧ)

Характеристика

β-Субъединица ХГЧ – гликопротеиновый гормон с молекулярной массой 40 кД, секретируется нормальной тканью плаценты и хориона, пролиферирующими клетками трофобласта (при пузырном заносе), а также при хориокарциноме. Биологический период полужизни β-ХГЧ 1,5–2,5 дня [49, 54].

Дискриминационный уровень

Содержание β-ХГЧ в сыворотке крови мужчин и небеременных женщин не превышает 5 МЕ/мл, пограничные значения 5–10 МЕ/мл.

Причины повышения β-ХГЧ

- Беременность.
- Пузырный занос.
- Хориокарцинома матки, яичников.

Причины понижения β-ХГЧ

- Недостаточность функции плаценты.
- Эктопическая беременность.

Показания к исследованию

- Беременность (диагностика и мониторинг).
- Подозрение на наличие пузырного заноса.
- Подозрение на хориокарциному.
- Оценка эффективности лечения пациентов с трофобластической болезнью.
- Мониторинг пациентов с трофобластической болезнью с целью выявления рецидива заболевания.

Клинико-диагностическая значимость β -ХГЧ

В гинекологии β -ХГЧ используют для диагностики и мониторинга беременности; низкое содержание гормона на ранних сроках беременности – косвенный признак недостаточности функции плаценты или наличия эктопической беременности. Высокое содержание β -ХГЧ может быть признаком многоплодной беременности.

Повышение уровня β -ХГЧ наблюдают при патологической пролиферации клеток, происходящих из трофобласта (пузырный занос, хориокарцинома). При пузырном заносе уровень β -ХГЧ может достигать огромных значений (в отдельных случаях >1 млн. МЕ/мл). Для хориокарцином (40–50% из которых возникают из пузырного заноса) также характерно значительное повышение уровня β -ХГЧ.

При трофобластических опухолях матки наличие корреляции между клиническим течением и уровнем секреции β -ХГЧ позволяет оценивать с помощью этого маркера эффективность терапии, проводить коррекцию схем лечения, выявлять развитие рецидива до его клинического проявления. Диагноз хориокарциномы подтверждается также выявлением в сыворотке крови другого маркера – трофобластического β -глобулина (ТБГ), который имеет особенно важное значение для больных с низким уровнем β -ХГЧ [2, 49, 54, 91].

Методы исследования

Радиоиммунологический, хемилюминесцентный, иммуоферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови, моча, амниотическая жидкость, спинномозговая жидкость [54].

Требования к пробе

Образцы исследуемого материала хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес [91].

СА 19–9

Характеристика

СА 19–9 – аналог гаптена антигенной детерминанты группы крови Lewis (a). В сыворотке крови он находится в составе высокомолекулярного муцина, обогащённого углеводами. У людей с редко встречающейся группой крови Lewis (a-/b-) (7–10% в популяции) СА 19–9 в организме не вырабатывается.

В эмбриогенезе СА 19–9 экспрессируется в эпителии органов желудочно-кишечного тракта и относится, таким образом, к классу онкофетальных ОМ. Во взрослом организме данный антиген обнаруживаются в следовых количествах в железистом эпителии большинства внутренних органов. Верхняя граница нормы СА 19–9 составляет 37 ЕД/мл. Маркёр выводится исключительно с жёлчью, поэтому неспецифической причиной повышения его сывороточного уровня может быть холестаз [1, 41, 91].

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы СА 19–9 составляет 37 ЕД/мл.

Причины повышения СА 19–9

I. Злокачественные новообразования (аденогенные опухоли).

- Рак поджелудочной железы.
- Рак жёлчного пузыря и жёлчных путей.
- Рак желудка.
- Рак пищевода.
- Рак яичников.
- Колоректальный рак.
- Первичный рак печени.
- Метастазы перечисленных карцином в печень [1, 41, 54].

II. Другие заболевания.

- Цирроз печени.
- Различные типы гепатитов.
- Холецистит (острый и хронический).
- Жёлчнокаменная болезнь.
- Холестаз.
- Панкреатит (острый и хронический).
- Муковисцидоз.
- Эндометриоз.
- Доброкачественные опухоли (например, миома матки) [1, 41, 54].

Показания к исследованию

- Оценка эффективности лечения больных аденогенным раком поджелудочной железы, жёлчного пузыря и жёлчных путей, желудка, пищевода, рака яичников, колоректального рака и с метастазами перечисленных карцином в печень [54].
- Мониторинг больных с указанными злокачественными образованиями с целью доклинического выявления развития рецидивов [1, 2, 91].
- Мониторинг больных эндометриозом с целью оценки эффективности проведённого лечения, а также доклинического выявления рецидива эндометриоза [56].

Клинико-диагностическая значимость СА 19–9

- Среди вышеперечисленных злокачественных новообразований наиболее часто уровень СА 19–9 повышается при раке поджелудочной железы (в 75–82% случаев) и является маркёром выбора для данного новообразования. Также он повышен при гепатобилирном раке (50–75% случаев), раке желудка (РЖ), колоректальном раке (КРР). Уровень СА 19–9 повышен в 40–45% случаев серозного РЯ и в 80% – муцинозного РЯ. Данный маркёр используют для мониторинга больных с указанными заболеваниями с целью оценки эффективности терапии и доклинического выявления прогрессирования заболевания [41, 49, 67, 69, 72].
- Мониторинг больных эндометриозом с целью оценки эффективности проведённого лечения, а также доклинического выявления рецидива эндометриоза [56].
- Низкая специфичность СА 19–9 для онкологических заболеваний ограничивает его диагностические возможности [49].

Методы исследования

Радиоиммунологический, хемилуминесцентный, иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови, асцитическая жидкость, содержимое кист.

Требования к пробе

Сыворотку крови хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания–оттаивания. Необходима осторожность при заборе крови, а также при работе с тестируемыми образцами, так как контаминация слюной может приводить к повышению концентрации СА 19–9 в образце [2].

СА 72–4

Характеристика

СА 72–4 – высокомолекулярный муциноподобный гликопротеин с молекулярной массой 440 кД – представитель класса онкофетальных маркёров (обнаруживается в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта плода). В следовых концентрациях он экспрессируется в этих же структурах взрослого человека [1, 68, 70].

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы СА 72–4 составляет 5,3 ЕД/мл.

Причины повышения СА 72–4

I. Злокачественные новообразования (аденогенные опухоли).

- Рак желудка.
- Рак поджелудочной железы.
- Рак толстой кишки.
- Рак молочной железы.
- Рак яичника (прежде всего муцинозного типа).
- Рак эндометрия.
- Рак молочной железы.
- Рак лёгкого (аденокарцинома).
- Некоторые другие аденогенные новообразования [1, 49, 68, 70].

II. Другие заболевания. Антиген характеризуется высокой специфичностью (более 95%), так как редко повышается при воспалительных процессах и доброкачественных опухолях. Лишь в отдельных случаях отмечают незначительное увеличение концентрации СА 72–4 при следующих заболеваниях:

- Цирроз печени.
- Острый панкреатит.
- Хронический бронхит.
- Пневмония.
- Язвенная болезнь желудка [1, 49, 54, 68].

Показания к исследованию

- Контроль эффективности лечения больных раком желудка, муцинозным РЯ, КРР.
- Мониторинг больных с указанными злокачественными образованиями с целью доклинического выявления рецидивов.

Клинико-диагностическая значимость СА 72–4

- Уровень данного маркёра повышается прежде всего при РЖ, для которого он является маркёром выбора. Чувствительность СА 72–4 для РЖ составляет 28–80% (в зависимости от стадии) [1, 2].
- Чувствительность СА 72–4 для выявления рецидива РЖ составляет 70%: повышение уровня маркёра начинается за несколько месяцев до клинического проявления рецидива, что позволяет использовать СА 72–4 для мониторинга больных РЖ [1, 69, 70].
- При муцинозном РЯ чувствительность этого маркёра составляет 70–80%, что позволяет рассматривать данный антиген как маркёр выбора для этой опухоли. Сочетанное определение уровня СА 125 и СА 72–4 у обследуемых с новообразованиями в яичниках можно использовать как дополнительный метод дифференциальной диагностики: повышенный уровень СА 72–4 с вероятностью > 90% свидетельствует о злокачественном процессе (что связано с высокой специфичностью СА 72–4) [1, 41, 69, 70].
- Кроме того, СА 72–4 может использоваться для мониторинга больных с КРР, раком эндометрия, раком лёгкого и другими аде-ногенными новообразованиями.

Методы исследования

Хемилюминесцентный, иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови, асцитическая жидкость.

Требования к пробе

Сыворотку крови хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания–оттаивания.

СА 15–3

Характеристика

СА 15–3 – опухоль-ассоциированный антиген, маркёр выбора для рака молочной железы (РМЖ). СА 15–3 – гликопротеиновый эпитоп муцина, относящийся к классу онкофетальных антигенов. У плода он встречается в эпителиальных клетках бронхов и гепатоцитах. Биологический период полужизни 7 дней [1, 49, 54, 88].

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы у здоровых небеременных женщин составляет 28 ЕД/мл. Физиологическое возрастание уровня СА 15–3 (до 50 ЕД/мл) возможно в III триместре беременности.

Причины повышения СА 15–3

I. Злокачественные новообразования.

- Рак молочной железы.
- Рак яичников.
- Рак лёгкого.
- Рак печени.
- Рак эндометрия.
- В отдельных случаях, при злокачественных заболеваниях крови и саркомах [87, 88, 100].

II. Другие заболевания. СА 15–3 отличается высокой специфичностью: уровень антигена может повышаться до 40 ЕД/мл лишь в редких случаях мастопатии и доброкачественных опухолей молочных желёз. Описаны единичные случаи повышения уровня СА 15–3 при следующих заболеваниях:

- Хронический гепатит.
- Цирроз печени.
- Саркоидоз.
- Туберкулёз.
- Хронический бронхит.
- Пневмония.
- Системная красная волчанка.
- ВИЧ-инфекция [54, 87, 88].

Показания к исследованию

- Оценка эффективности лечения больных РМЖ.
- Мониторинг больных РМЖ с целью доклинического выявления рецидивов.

Клинико-диагностическая значимость СА 15–3

- Для РМЖ антиген СА 15–3 является стадиозависимым ОМ выбора: его повышенный уровень обнаруживают в 85% случаев при распространённом опухолевом процессе в молочной железе и только в 20% при I–II стадии РМЖ. Концентрация маркёра коррелирует также со степенью дифференцировки и злокачественности опухолей. Существует положительная корреляция между низкими предоперационными уровнями СА 15–3 и хорошим прогнозом у больных РМЖ.

- Достаточно низкая чувствительность СА 15–3 при ранних стадиях РМЖ не даёт возможности использовать его для ранней диагностики РМЖ. В то же время данный ОМ имеет высокую чувствительность (> 70%) при выявлении рецидивов болезни (в среднем за 2,7 мес до их клинического проявления). В целом изменения уровней СА 15–3 в процессе динамического наблюдения за больными РМЖ, как правило, коррелируют с клиническим течением болезни, что позволяет успешно использовать его для мониторинга пациенток с данным заболеванием [1, 2, 49, 54, 87, 88, 91].

Методы исследования

Хемилюминесцентный, иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови, содержимое кист.

Требования к пробе

Сыворотку крови хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания–оттаивания.

АНТИГЕН РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (УВС)

Характеристика

УВС (Urinary Bladder Cancer) представляет собой растворимый фрагмент цитокератинов 8 и 18 – промежуточных микрофиламентов эпителиальных клеток. При пролиферации и злокачественной трансформации клеток экспрессия цитокератинов (в частности, 8 и 18) усиливается, что делает перспективным определение их в моче как ОМ при раке мочевого пузыря (РМП). Концентрации УВС в моче корректируют по отношению к уровню креатинина (CREA) и выражают в микрограммах на 1 мкмоль CREA [95, 98].

Дискриминационный уровень

ДУ составляет $4,9 \cdot 10^{-4}$ мкг/мкмоль CREA.

Причины повышения УВС

- I. Злокачественные новообразования.
 - Рак мочевого пузыря.
 - Цистит.
- II. Другие заболевания.

- Воспалительные неврологические заболевания в острой фазе.
 - Бактериальная инфекция мочевых путей в период обострения.
- III. Инвазивные методы диагностики: цистоскопия.

Показания к исследованию

- Гематурия неясного генеза.
- Урологические жалобы.
- Уточняющая диагностика РМП.
- Мониторинг больных РМП.

Клинико-диагностическая значимость

Чувствительность UBC у первичных больных РМП составляет 60–87% при специфичности (относительно доноров) до 95% [95–98]. Уровень UBC при РМП отражает стадию опухолевого процесса и пролиферативную активность опухолевых клеток. Уровень UBC существенно выше при инвазивном раке, чем при поверхностном. У больных РМП, находящихся в стадии ремиссии, UBC был отрицателен в 97,4% случаев, и, напротив, в 70% уровень маркера был повышен при рецидивах болезни. Всё это позволяет использовать UBC в уточняющей диагностике РМП в качестве прогностического фактора болезни, при оценке эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов заболевания [95, 96, 98, 99].

Методы исследования

Иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Средняя порция утренней мочи.

Требования к пробе

Мочу хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания–оттаивания. Забор пробы следует осуществлять до или спустя 10 дней после проведения инвазивных диагностических процедур (цистоскопии), а также до начала специфического лечения [99].

CYFRA 21–1

CYFRA 21–1 – растворимый фрагмент цитокератина 19 – карбонного белка клеток, молекулярная масса 30 кД. Как и другие цитокератины, он является маркером эпителия и соответственно злокачественных новообразований эпителиального генеза [1, 2, 54, 100].

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы CYFRA 21–1 составляет 2,3 нг/мл.

Причины повышения CYFRA 21–1

I. Злокачественные новообразования.

- Рак лёгкого (плоскоклеточный, крупноклеточный).
- Рак мочевого пузыря.
- Плоскоклеточный рак различной локализации (шейки матки, пищевода и др.).
- Рак яичников.
- Рак прямой кишки (анальный канал).
- Рак молочной железы.
- Опухоли носоглотки.

II. Другие заболевания.

- Цирроз печени.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Бронхиальная астма.
- Инфекции дыхательных путей.

Показания к исследованию

- Уточняющая диагностика рака лёгкого.
- Мониторинг больных раком лёгкого.
- Мониторинг больных плоскоклеточным раком другой локализации.

Клинико-диагностическая значимость

- CYFRA 21–1 наиболее информативен в уточняющей диагностике рака лёгкого в аспекте дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями, а также между мелкоклеточным и немелкоклеточным раком лёгкого.
- Диагностическая чувствительность CYFRA 21–1 для РПМ составляет 42–52%. Исходно повышенный уровень CYFRA 21–1 до начала лечения – неблагоприятный прогностический фактор в плане быстрого прогрессирования заболевания.
- CYFRA 21–1 у больных плоскоклеточным раком (лёгкого, шейки матки) адекватно отражает эффективность проведённого лечения: повышенный уровень ОМ после завершения лечения – аргумент в пользу остаточной опухоли, а возрастание уровня этого маркера в мониторинге свидетельствует о прогрессировании заболевания.

- CYFRA 21–1 может повышаться и при злокачественных новообразованиях другой локализации: РЯ, раке прямой кишки, РМЖ, РМП. Однако в этих случаях маркёр имеет сравнительно низкую диагностическую чувствительность (в сравнении с основными ОМ для этих опухолей) [1, 54, 78, 96, 100].

Методы исследования

Хемилюминесцентный, иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови, плевральная жидкость, асцитическая жидкость, кистозная жидкость [54].

Требования к пробе

Сыворотку крови хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания–оттаивания.

TU M2–PK

Характеристика

Tu M2–PK – опухолевая пируваткиназа типа M2 – один из ферментов гликолиза и катализирует перенос фосфатной группы от фосфоенолпирувата на АДФ с образованием пирувата и АТФ. Таким образом, она обеспечивает синтез АТФ в тканях с низким содержанием O₂. В клетках нормальных тканей человека пируваткиназа функционирует в виде тетрамера из изоформ типов L–PK, R–PK, M1–PK. В опухолевых клетках в условиях гипоксии функционирует особый тип фермента – опухолевая пируваткиназа – димер типа M2 (Tu M2–PK). Его принципиальным отличием от других маркёров является отражение особенностей метаболизма опухолевых клеток вне зависимости от локализации опухоли [93, 94].

Дискриминационный уровень

ДУ составляет 17 ЕД/мл, «переходная зона» – 17–20 ЕД/мл.

Причины повышения Tu M2–PK

- I. Злокачественные новообразования.
 - Рак почки.
 - Рак пищевода.
 - Рак лёгкого.
 - Рак молочной железы.

- Колоректальный рак.
- Рак желудка.
- Рак поджелудочной железы [93, 94].
- II. Другие заболевания.
- Мастопатия.
- Бактериальные инфекции.
- Ревматизм.
- Диабетическая нефропатия.
- Диабетическая ретинопатия [93, 94].

Показания к исследованию

Мониторинг больных раком почки с целью оценки эффективности лечения и доклинического выявления развития рецидива.

Клинико-диагностическая значимость

Tu M2–PK имеет сравнительно высокую чувствительность (до 80%) и специфичность (до 90%) прежде всего при раке почки. У этих больных отмечено существенное увеличение уровня Tu M2–PK при прогрессировании злокачественного процесса. Маркёр можно использовать прежде всего для доклинического выявления рецидивов болезни.

Существует корреляционная связь между концентрациями Tu M2–PK у онкологических больных и стадией опухолевого процесса, что позволяет использовать его для уточнения степени его распространённости [93, 94].

Методы исследования

Иммуноферментный анализ.

Объект исследования

ЭДТА-плазма крови.

Требования к пробе

ЭДТА-плазму крови хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания–оттаивания.

НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЕНОЛАЗА (НСЕ)

Характеристика

НСЕ впервые была обнаружена в нейронах мозга и периферической нервной системы. Она представляет собой изоэнзим цито-

плазматического гликолитического фермента енолазы, катализирующего превращение 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват. У плода НСЕ обнаруживают в нервной и лёгочной ткани, у взрослых — преимущественно в нейроэндокринных структурах [1, 54, 91]. Биологический период полужизни НСЕ — 2 дня.

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы фермента составляет 12,5 нг/мл.

Причины повышения НСЕ

I. Злокачественные новообразования.

- Нейроэндокринные злокачественные опухоли.
- Медуллярный рак щитовидной железы.
- Феохромоцитома.
- Карциноид.
- Мелкоклеточный рак лёгких.
- Семинома.
- Рак почки [1, 49, 91, 100].

II. Другие заболевания.

- Пневмония.
- Травмы головного мозга.
- Почечная недостаточность.
- Септический шок.
- Доброкачественные опухоли лёгких и печени.
- Доброкачественные опухоли нейроэктодермального происхождения [1, 91, 100].

Клинико-диагностическая значимость

- НСЕ, обладая высокой чувствительностью (44–87% в зависимости от стадии процесса) и специфичностью для мелкоклеточного рака лёгких, может использоваться в дифференциальной диагностике опухолей лёгкого, а также для мониторинга больных с целью оценки эффективности лечения.
- НСЕ — наиболее значимый (после стадии процесса) прогностический фактор выживаемости больных мелкоклеточным раком лёгких. У преобладающего (84%) большинства больных в случае ремиссии уровень маркера нормализуется.
- Уровень НСЕ часто повышен у больных со злокачественными новообразованиями нейроэктодермального происхождения (нейробластомы, медуллобластомы, ретинобластомы), и с помощью данного маркера можно осуществлять динамическое наблюдение за этими пациентами.

- НСЕ — дополнительный опухолевый маркёр при диагностике семином [1, 2, 49, 54, 91, 100].

Методы исследования

Иммуноферментный, хемилюминесцентный анализ.

Объект исследования

Сыворотка (плазма) крови, плевральная жидкость, асцитическая жидкость, кистозная жидкость.

Требования к пробе

Образцы хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Следует избегать гемолиза и отсроченного центрифугирования крови, так как НСЕ присутствует в эритроцитах, тромбоцитах и плазматических клетках. Нельзя допускать повторных циклов замораживания–оттаивания [54].

ТИРЕОГЛОБУЛИН (ТГ)

Характеристика

ТГ — специфический йодсодержащий гликопротеин щитовидной железы, являющийся предшественником тиреоидных гормонов. ТГ синтезируется в фолликулярных клетках (А-клетки) щитовидной железы и накапливается в фолликулах. В норме ТГ выявляют в сыворотке крови лишь в незначительных количествах, его секреция в кровь находится под контролем тиреотропного гормона аденогипофиза. Период полужизни ТГ 3–4 дня [65–91].

Дискриминационный уровень ТГ

Верхняя граница нормы ТГ составляет 60 нг/мл.

Причины повышения

I. Злокачественные новообразования.

Фолликулярный и папиллярный рак щитовидной железы, особенно высокодифференцированные формы.

II. Другие заболевания.

- Тиреотоксикоз.
- Токсическая аденома.
- Тиреоидит.

Показания к исследованию

- Нарушения функции щитовидной железы.

- Рак щитовидной железы.
- Метастазы в лёгких с невыявленным первичным опухолевым узлом.
- Костные метастазы с невыявленным первичным опухолевым узлом [65, 91].

Клинико-диагностическая значимость

- В связи с возможным увеличением концентрации ТГ при различных заболеваниях щитовидной железы он не может использоваться в дифференциальной диагностике заболеваний данного органа. Вместе с тем определение его сывороточного уровня показано прежде всего больным раком щитовидной железы после радикального удаления органа с целью выявления скрытых метастазов и рецидивов болезни.
- ТГ можно использовать при дифференциальной диагностике при метастазах в лёгких или костных метастазах с невыявленным первичным очагом [1, 54, 91].

Методы исследования

Радиоиммунологический, иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка (плазма) крови.

Требования к пробе

Образцы хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 2 мес [101–105].

BONE TRAP

Характеристика

Bone TRAP представляет собой 5b-изоформу тартратрезистентной кислой фосфатазы (TRAP-5b) – фермента, секретируемого остеокластами в процессе резорбции кости.

Уровень Bone TRAP повышается при различных заболеваниях, связанных с усиленной резорбцией костной ткани. В отличие от других маркёров, сывороточный уровень Bone TRAP не зависит от состояния функции почек и печени [101–105].

Дискриминационный уровень

ДУ у женщин до 45 лет составляет 1,1–3,9 ЕД/мл, у женщин 45–55 лет – 1,1–4,2 ЕД/мл, в период постменопаузы – 1,4–4,2 ЕД/мл, у мужчин – 1,5–4,7 ЕД/мл.

Причины повышения Bone TRAP

- I. Злокачественные новообразования.
 - Прогрессирующее метастатическое поражение костей.
 - Костная локализация множественной миеломы.
- II. Другие заболевания.
 - Остеопороз.
 - Болезнь Педжета.
 - Гиперпаратиреоз.
 - Почечная остеодистрофия [104].

Показания к исследованию

- При остеопорозе, болезни Педжета, гиперпаратиреозе, почечной остеодистрофии Bone TRAP используют для мониторинга антирезорбтивной терапии (гормонозаместительной, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, бисфосфонатами).
- Мониторинг онкологических больных для доклинического выявления костных метастазов (прежде всего при раке молочной железы и раке предстательной железы) и для оценки эффективности терапии.

Клинико-диагностическая значимость

- Bone TRAP перспективен как ОМ метастатических поражений костей при РМЖ, РПЖ, а также при костной локализации множественной миеломы. Выявлены высокая клиническая чувствительность в диагностике костных метастазов РМЖ и РПЖ (соответственно 91,7 и 77,8%) в стадии прогрессирования при удовлетворительной специфичности Bone TRAP (88,2 и 83,9% соответственно).
- Увеличение сывороточного уровня Bone TRAP при развитии костных метастазов начинается за 2–6 мес до их скинтиграфического подтверждения.
- Bone TRAP позволяет дать объективную оценку эффекта противоопухолевой терапии костных метастазов: показано снижение его уровня при успешном применении бисфосфонатов у больных РМЖ и множественной миеломой, а также при локальной радиотерапии у пациентов с костными метастазами. При неэффективности терапии наблюдают возрастание уровня Bone TRAP.
- Учитывая высокую частоту проведения гормонотерапии как при РМЖ, так и при РПЖ и как следствие возможность развития остеопороза у этих больных, а также отражение маркером активности процесса резорбции в момент обследования, вероятно, в мониторинге более информативным может явиться не абсолют-

ное значение Bone TRAP, а его динамика у каждого онкологического больного [104–106].

Методы исследования

Иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови.

Требования к пробе

Сыворотку крови хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 2 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания – оттаивания. Образцы сыворотки не должны содержать антикоагулянты. У больных, которым переливали плазму, определяется несколько более высокая активность Bone TRAP.

Литература

1. *Faten-Moghadam A., Stieber P.* Sensible use of tumor markers / Ed. J. Hartmann. — Basel: Springer Verlag; Editiones Roche, 1993. — 78 p.
2. European Group on Tumor markers: Consensus recommendations // *Anticancer Res.* — 1999. — Vol. 19, N 4A. — P. 2789–2819.
3. *Wang M.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P. et al.* Purification of human prostate specific antigen // *Invest. Urol.* — 1979. — Vol. 17. — P. 159–163.
4. *Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А.* Простат-специфический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы. — М.: Медпресс, 1999. — 143 с.
5. *Yu H., Diamandis E.P., Sutherland D.J.A. et al.* Immunoreactive, prostate-specific antigen levels in female and breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patients age // *Clin. Biochem.* — 1994. — Vol. 27. — P. 75–79.
6. *Uria Jose A., Velasco G., Santamaria J. et al.* Prostate-specific membrane antigen in breast carcinoma // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349, N 9065. — P. 1601.
7. *Oesterling J.E., Jacobsen S. J., Chute C.G. et al.* Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men; establishment of age-specific reference ranges // *JAMA.* — 1993. — Vol. 270, N 7. — P. 860–864.
8. *McCormack R.T., Rittenhouse H.G., Finlay J.A. et al.* Molecular form of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era // *Urology.* — 1995. — Vol. 45, N 7. — P. 729–744.
9. *Christensson A., Laurell C-B., Lilja H.* Enzymatic activity of prostate-specific antigen: and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors // *Eur. J. Biochem.* — 1990. — Vol. 194. — P. 755–763.

10. *Stenman U.H., Leinonen J., Alfihan H. et al.* A complex between prostate-specific antigen and α 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer // *Cancer. Res.* — 1991. — Vol. 51. — P. 222–226.

11. *Ban Y., Wang M.C., Watt K.W. et al.* The proteolytic activity of human prostate-specific antigen // *Boichem. Biophys. Res. Commun.* — 1984. — Vol. 123. — P. 482–488.

12. *Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б.* Рак предстательной железы. — М., 1999. — 153 с.

13. *Myrtle Y.F., Kimley P.Y., Your Z.P. et al.* Clinical utility of prostate specific antigen (PSA) in the management for prostate cancer. In advances in cancer diagnosis // *San Diego Hybritech. Inc.* — 1986. — Vol. 1. — P. 1–6.

14. *Григорьев М.Э., Мазо Б.Е., Степенский А.Б., Соловьева Е.В.* Количественный мониторинг простатического специфического антигена, его вариантов и молекулярных форм в скрининге и мониторинге больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // *Вестн. Рос. гос. мед. ун-та.* — 2004. — Т. 33, №2. — С. 51–56.

15. *Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н.У. Тица, гл. ред. рус. изд. Меньшиков.* — М.: Лабинформ, 1997. — 942 с.

16. *Diamandis E.P.* Prostate specific antigen — new applications in breast and other cancers. // *Anticancer Res.* — 1996. — Vol. 16, N 6 C. — P. 3983–3986.

17. *Miller M.C., O'Dowd G.J., Partin A.W. et al.* Contemporary use of complexed PSA and calculated percent free PSA for early detection of prostate cancer; impact of changing disease demographics // *Urology.* — 2001. — Vol. 57, N 6. — P. 1105–1111.

18. *Lilja H., Haese A., Bjork T. et al.* Significance and metabolism of complexed and noncomplexed prostate specific antigen forms, and human glandular kallikrein 2 in clinically localized prostate cancer before and after radical prostatectomy // *J. Urol.* — 1999. — Vol. 162. — P. 2029–2035.

19. *Сергеева Н.С., Русаков И.Г., Мишунина М.П.* Роль простат-специфического антигена в диагностике и мониторинге больных раком предстательной железы: Пособие для врачей. — М., 2000. — 18 с.

20. *Sumi Sh., Aria K., Yoshida K.* Separation methods applicable to prostate cancer diagnosis and monitoring therapy // *J. Chromatogr. B.* — 2001. — Vol. 764. — P. 445–455.

21. *Veneziano S, Pavlica P, Querz S.R. et al.* Correlation between prostate-specific antigen and prostate volume evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer // *Eur. Urol.* — 1990. — Vol. 18. — P. 112–116.

22. *Babaian R.J., Miyashita H., Evans R.B., Ramirez E.I.* The distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence

of prostate cancer: relationship to gland volume and age // *J. Urol.* — 1992. — Vol. 147. — P. 837–840.

23. *Benson M.C., Whang I.S., Olsson C.A. et al.* The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen // *Ibid.* — 1992. — Vol. 147. — P. 817–821.

24. *Etzioni R., Shen Y., Petteway J.C., Braver M.K.* Age-specific prostate-specific antigen: a reassessment // *Prostate Suppl.* — 1996. — Vol. 7. — P. 70–77.

25. *Catalona W.J., Partin A.W., Slawin K.M. et al.* Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease // *JAMA.* — 1998. — Vol. 279. — P. 1542–1547.

26. *Bangma C.H., Kranse R., Blijenberg B.G., Schroder F.H.* The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density // *Urology.* — 1995. — Vol. 46. — P. 779–784.

27. *Prestigiacomo A.F., Lilja H., Pettersson K. et al.* A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario // *J Urol.* — 1996. — Vol. 156. — P. 350–354.

28. *Carter B.C., Pearson J.D., Metter E.J. et al.* Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease // *JAMA.* — 1992. — Vol. 267. — P. 2215–2220.

29. *Gann P.H., Hennekens C.H., Stampfer M.J.* A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer // *Ibid.* — 1995. — Vol. 273. — P. 289–294.

30. *Schmid H.P.* Prostate specific antigen doubling time in diagnosis and follow-up of patients with prostate cancer // *Tumour Marker Update.* — 1996. — Vol. 8. — P. 71–77.

31. *Collins G.N., Martin P.J., Wynn-Davies A. et al.* The effect of digital rectal examination, flexible cystoscopy and prostatic biopsy on free and total prostate specific antigen, and the free-to-total prostate specific antigen ratio in clinical practice // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 157. — P. 1744–1747.

32. *Herschman J.D., Smith D.S., Catalona W.J.* Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations // *Urology.* — 1997. — Vol. 50. — P. 239–243.

33. *Воробьев А.В.* Скрининг мужского населения, стандартное обследование пациентов, классификация рака предстательной железы // *Практическая онкология. Рак предстательной железы.* — 2001. — Т. 6, № 2. — С. 8–16.

34. *Partin A.W., Braver M.K., Bartsch G. et al.* Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 170. — P. 1787–1791.

35. American Urological Association Prostatespecific antigen (PSA) best practice policy // *Oncology*. 2000. — Vol. 14, N 2. — P. 267–268.

36. *Woodrum D., French C., Shamel L.B.* Stability of free prostate-specific antigen in serum samples under a variety of sample collection and sample storage condition // *Urology (Suppl. 6A)*. — 1996. — Vol. 48. — P. 33–39.

37. *Сергеева Н.С., Мишунина М.П., Кушлинский Н.Е. и др.* Рак предстательной железы и простатспецифический антиген // *Рос. онкол. журн.* — 2000. — № 1. — С. 44–48.

38. *Stamey T.A., Kabalin J.N., McNeal J.E.* Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II Radical prostatectomy treated patients // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 141. — P. 1076–1083.

39. *Stamey T.A., Kabalin J.N., Ferrari M.* Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. III Radical treated patients // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 141. — P. 1084.

40. Ахмедова С.А. Совершенствование клиничко-лабораторной концепции использования СА125 у больных раком яичников: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 2003. — 25 с.

41. *Сергеева Н.С., Ермошина Н.В., Мишунина М.П. и др.* Использование опухолеассоциированных маркеров для диагностики и контроля за эффективностью терапии больных распространенным раком яичников: Пособие для врачей. — М., 2002. — 23 с.

42. NIH Consensus Conference Ovarian Cancer: Scringing, treatment and Follow-up // *JAMA*. — 1995. — Vol. 273. — P. 491.

43. *Masahashi T., Matsuzawa K., Ohsawa M. et al.* Serum CA 125 levels in patients with endometriosis: changes of CA 125 levels during menstruation // *Obstet Gynecol.* — 1988. — Vol. 72, N 3. — P. 328.

44. *Lehtovirta P., Apter D., Stenman V.H.* Serum CA 125 levels during the menstrual cycle // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1990. — Vol. 97. — P. 930–933.

45. *Koper N.P., Thomas C.M.G., Massuger et al.* Serum CA125 concentrations in women of different ages, hormonal status, or clinical conditions // *Int J. Gynecol Cancer*. — 1997. — Vol. 7. — P. 405–411.

46. *Bast R.C., Xu F.J., Yu Y.U. et al.* CA 125: The past and the future // *Int. J. Biol. Markers*. — 1998. — Vol. 13, N 4. — P. 179–187.

47. *Kabawat S.E., Bast R.C.Jr., Bhan A.K. et al.* Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125 // *Int J. Gynecol. Pathol.* — 1983. — N 2. — P. 275–285.

48. *Tuxen M.K.* Tumor marker CA125 in ovarian cancer // *J. Tumor Marker Oncol.* — 2001. — Vol. 16, N 1. — P. 49–67.

49. *Pandha H.S., Waxman J.* Tumor marker. Review // *Q. J. Med.* — 1995. — Vol. 88. — P. 233–241.

50. *Африкян М.Н., Жордания К.И.* Клиническая оценка применения карбогидратного антигена СА 125 в процессе диагностики и лечения

больных раком яичников // Вестн. ВОНЦ АМН СССР. — 1990. — № 2. — С. 22–24.

51. *Meden H., Fattahi-Meibodi A.* CA 125 in benign gynecological conditions // *Int. J. Biol. Markers.* — 1998. — Vol. 13, N 4. — P. 231–237.

52. *Fateh-Moghadam A., Stieber P., Seidel D.* Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz. J. Hartmann Verlag GmbH. — 1991.

53. *Tabor A., Jensen F.R., Bock J.E. et al.* Feasibility study of randomized trial of ovarian cancer screening // *J. Med. Screen.* — 1994. — Vol. 1, N 4. — P. 215–219.

54. Опухолевые маркеры и их обследование // Сборник по материалам фирмы Immunotech (A coulter company), серия «Info line». — Прага, 1998. — 28 с.

55. *Шелепова В.М., Порханова Н.В., Соколов А.В. и др.* Значение определения СА125 в диагностике и прогнозировании рецидивов рака яичников // *Акуш. и гин.* — 1996. — № 1. — С. 21–25.

56. *Алексеева М.Л., Андреева Е.Н., Новиков Е.А. и др.* Определение антигенов СА125, СА199 и РЭА у гинекологических больных для дифференциальной диагностики и оценки эффективности оперативного лечения и последующего мониторинга // Там же. — 1995. — № 5. — С. 25–28.

57. *Алексеева М.Л., Фанченко Н.Д., Новиков Е.А. и др.* Опухолевые маркеры в гинекологии // Там же. — С. 35–37.

58. *Woolas R.P., Conaway M.R., Xu F. et al.* Combinations of multiple serum markers are superior to individual assay for discriminating malignant from benign perlvic masses // *Gynecol. Oncol.* — 1995. — Vol. 59. — P. 111–116.

59. *Rustin G.J.S.* The clinical value of tumor markers in managements of ovarian cancer // *Ann. Clin. Biochem.* — 1996. — Vol. 33. — P. 284–289.

60. ACOG Committee Opinion Number 280: The Role of the Generalist Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Ovarian Cancer // *Obstet Gynecol.* — 2002. — Vol. 100. — P. 1413.

61. *Brooks S.E.* Preoperative evaluation of patients with suspected ovarian cancer // *Gynecol Oncol.* — 1994. — Vol. 55. — P. S80.

62. *Wanebo H.J., Rao B., Pinsky C.M. et al.* Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1978. — Vol. 299. — P. 448.

63. *Slentz K., Senagore A., Hibbert J. et al.* Can preoperative and postoperative CEA predict survival after colon cancer resection? // *Am. Surg.* — 1994. — Vol. 60. — P. 528.

64. *Пророков В.В., Малихов А.Г., Кныш В.И.* Современные принципы диагностики и скрининга рака прямой кишки // *Практическая онкология. Рак прямой кишки.* — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 77–81.

65. *Сергеева Н.С., Маршутина Н.В.* Серологические опухолевые маркеры и их применение в клинической онкологии / Под ред. В.И. Чисова, С.Л. Дарьяловой. — М., 2000.

66. *Ebeling F.C., Schmitt U.M., Untch M. et al.* Tumour marker CEA and CA 15-3 as prognostic factors in breast cancer — univariate and multivariate analysis // *Anticancer Res.* — 1999. — Vol. 19, N 4A. — P. 2545–2550.
67. *Steiber P., Fateh-Moghadam A., Wadlich H. et al.* CA 72-4; A new tumor marker for stomach cancer // *Recent Results in Tumor Diagnosis and Therapy* / Ed. R. Klapdor. — Munich: Zuckschwerdt, 1990. — P. 23–26.
68. *Fillela, Molina R., Jo J. et al.* Tumor associated glykoprotein 72 (TAG 72) levels in patients with non-malignant disease // *Bull. Cancer.* — 1992. — P. 271–277.
69. *Kodama I., Koufugi K., Kawabata F. et al.* The clinical efficacy of CA 72-4 as a serum marker for gastric cancer in comparison with CA 19-9 and CEA // *Int. Surg.* — 1995. — Vol. 80. — P. 45.
70. *Lamerz R.* CA 72-4 (TAG 72-4) // *Clinical Laboratory Diagnosis* / Ed. L. Thomas. — Frankfurt: TH-Books. 1st English ed., 1998. — P. 952–955; 5th German ed., 1998. — P. 973–976.
71. *Lokich J.J., Zamcheck N., Lowenstein M.* Sequential carceroembryonic antigen levels in the therapy of metastatic Breast Cancer // *Ann. Intern. Med.* — 1978. — Vol. 89. — P. 902.
72. *Heinemann V., Schermuly M.M., Stieber P. et al.* CA19-9: A predictor of response in pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin // *Anticancer Res.* — 1999. — Vol. 19. — P. 2433.
73. *Cataltepe S., Luke C., Silverman G. et al.* TD-10 SCC antigen workshop // *Tumor Biol.* — 2002. — Vol. 23. — P. 17.
74. *Nilsson O., Roijer E., Nilsson K.* Characterisation of ISOBM TD-10 SCCA monoclonal antibodies // *Ibid.* — P. 15.
75. *Roijer E., Kosinska U., Andersson J. et al.* Rearrangement of SCC antigen genes // *Ibid.* — 1998. — Vol. 19. — P. 84.
76. *Ngan H., Cheung A., Lauder J. et al.* Prognostic significance of serum tumor markers in carcinoma of the cervix // *Ibid.* — P. 439–444.
77. *Schmidt-Rhode P., Shulz K., Sturm G. et al.* SCC antigen for monitoring cervical cancer // *Int. J. Biol. Markers.* — 1988. — Vol. 3, N 2. — P. 87–94.
78. *Gaarenstroom K., Bonfrer J., Korse C. et al.* Value of CYFRA 21-1, TPA and SCC antigen in predicting extracervical disease and prognosis in cervical cancer // *Anticancer Res.* — 1997. — Vol. 17, N 4. — P. 2955–2958.
79. *Rosati G., Riccardi F., Tucci A.* Use of tumor markers in the management of head and neck cancer // *Int. J. Biol. Markers.* — 2000. — Vol. 15, N 2. — P. 179–183.
80. *Hefler L., Obermair A., Tempfeler C. et al.* Serum concentrations of SCC antigen in patients with vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer // *Int. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 84, N 3. — P. 299–303.
81. *Niklinski J., Furman M., Kozłowski M.* Evaluation of SCC antigen in the diagnosis and follow-up of patients with non-small cell lung carcinoma // *Neoplasma.* — 1999. — Vol. 39, N 5. — P. 279–282.

82. *Esajas M., Duk J., de-Bruijn H. et al.* Clinical value of routine serum SCC antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 19. — P. 3960–3966.

83. *Micke O., Prott F., Schafer U. et al.* The impact of SCC antigen in the follow-up after radiotherapy in patients with cervical cancer // *Anticancer Res.* — 2000. — Vol. 20, N 6. — P. 5113–5115.

84. *de Bruijn H., Duk J., Vander Zee A. et al.* The clinical value of SCC antigen in cancer of the uterine cervix // *Tumor Biol.* — 1998. — Vol. 19. — P. 505–516.

85. *Takeda M., Sakuragi N., Okamoto K. et al.* Preoperative serum SCC, CA 125 and CA 19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2002. — Vol. 81, N 5. — P. 451–457.

86. *Сергеева Н.С., Дубовецкая О.Б., Маршутина Н.В. и др.* Опухоль-ассоциированный серологический маркер SCC на этапах лечения и в мониторинге больных раком шейки матки // *Рос. онкол. журн.* — 2004. — № 4. — С. 12–14.

87. *Bon G.G., Kenemans P., Yedeemac A. et al.* Clinical relevance of the tumor marker CA 15-3 in the management of cancer patients // *From Clone to Clinic* / Eds D.J.A. Crommelin, H. Schellekens. — Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1990. — P. 111–122.

88. *Маршутина Н.В., Сергеева Н.С.* Серологические опухолевые маркеры в первичной диагностике и мониторинге больных раком молочной железы // *Рос. онкол. журн.* — 2002. — № 4. — С. 45–48.

89. *Vashi A.R., Oesterling J.E.* Percent free prostate-specific antigen: entering a new era in the detection of prostate cancer // *Mayo. Clin. Proc.* — 1997. — Vol. 72, N 4. — P. 337–344.

90. *Абелев Г.И.* Эмбриональные антигены в опухолях. Анализ в системе альфа-фетопротейна. Опухолевый рост как проблема биологического развития. — М., 1979. — С. 148–173.

91. *Таранов А.Г.* Диагностические тест-системы (радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики). — М.: Издатель Макеев, 2002. — 287 с.

92. *Birkenfeld S., Noiman G., Krispin M. et al.* The incidence and significance of serum HCG and CEA in patients with gastrointestinal malignant tumors // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1989. — Vol. 15. — P. 103–108.

93. *Elgenbrodt E., Basenau D., Holthusen S. et al.* Quantification tumor type M2 pyruvate kinase (TuM2-PK) in human carcinomas // *Anticancer Res.* — 1997. — Vol. 17 — P. 3135–5156.

94. *Oremek G.M., Teigelkamp S., Kramer W. et al.* The pyruvate kinase isoenzyme M2 (Tu M2-PK) as a tumor marker for renal carcinoma // *Ibid.* — 1999. — Vol. 19. — P. 2599–2602.

95. *Heicappell R., Schostak M., Muller M. et al.* Evaluation of urinary bladder cancer antigen as a marker for diagnosis of transitional cell carcinoma

of the urinary bladder // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2000. — Vol. 60, N 4. — P. 275–282.

96. *Hernandez-Cerceno M., Gonzalez de Buitrago J.M., Navajo.* Cytokeratins (UBC and CyFRA 21-1) and nuclear matrix proteins (NMP22) as urine tumor markers in the diagnosis of bladder cancer // *Med. Clin. (Barc.)*. — 2000. — Vol. 114, N 10. — P. 361–366.

97. *Silen A., Rizvi S.S., Letocha H. et al.* Evaluation of the UBC test in the urine of healthy individuals, patients with benign disorders and urinary bladder cancer // *Oncol. Rep.* — 2000. — Vol. 7, N 6. — P. 1269–1274.

98. *Сергеева Н.С., Родина И.А., Русаков И.Г. и др.* Исследование UBC антигена как возможного уринологического маркера рака мочевого пузыря // *Рос. онкол. журн.* — 2004. — № 1. — С. 30–33.

99. *Сергеева Н.С., Русаков И.Г., Мазо Е.Б. и др.* Использование маркера UBC в диагностике рака мочевого пузыря: Пособие для врачей. — М., 2004. — 18 с.

100. *Сергеева Н.С., Маршутина Н.В.* Серологические маркеры в онкопульмонологии // *Клиническая онкопульмонология* / Под ред. А.Х. Трахтенберга, В.И. Чиссова. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000.

101. *Roodman G.D.* Cell biology of the osteoclast // *Exp. Hematol.* — 1999. — Vol. 27. — P. 1229–1241.

102. *Halleen J.V., Hentunen T.A., Hellman J. et al.* Human bone tartrate-resistant acid phosphatase: Purification and development of an immunoassay // *J. Bone Miner. Res.* — 1996. — Vol. 11. — P. 1444–1452.

103. *Halleen J.M., Alatalo S.L., Jackal A.J. et al.* Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption // *Ibid.* — 2000. — Vol. 15. — P. 16–19.

104. *Mose S., Menzel Ch., Kurth A.A. et al.* Tartrate-resistant acid phosphatase 5b as serum marker of bone metabolism in cancer patients // *Anticancer Res.* — 2003. — Vol. 23 — P. 2783–2788.

105. *Любимова Н.В., Пашков М.В., Тюляндин С.А. и др.* Тартратрезистентная кислая фосфатаза — биохимический критерий костного метастазирования // *Сибир. онкол. журн.* — 2004. — № 12. — С. 22–25.

106. *Сергеева Н.С., Мишунина М.П., Маршутина Н.В. и др.* TRAP-5b — новый серологический маркер метастатического поражения костной ткани // *Рос. онкол. журн.* — 2005. — № 6. — С. 8–12.