

# 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,  $\beta$ -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, НСЕ, 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 <sub>общ.</sub> , ПСА <sub>св.</sub> / ПСА <sub>общ.</sub>
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  $\alpha_1$ -антихимотрипсином и незначительное количество (1–2%) – с  $\alpha_2$ -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<sub>общ</sub> 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<sub>св</sub> к ПСА<sub>общ</sub>, которое не зависит от возраста. Такой подход основан на том, что при развитии РПЖ снижается доля ПСА<sub>св</sub> и увеличивается доля ПСА, связанного с  $\alpha$ -антихимотрипсином, и в итоге соотношение ПСА<sub>св</sub>/ПСА<sub>общ</sub> снижается [10, 25–27]. При уровне ПСА<sub>общ</sub> 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<sub>общ</sub> к объёму предстательной железы, определённому с помощью УЗИ. При отсутствии в предстательной железе узловых образований и уровне ПСА<sub>общ</sub> 4–10 нг/мл плотность ПСА не должна превышать 0,15 нг/мл на 1 см<sup>3</sup> железы [4, 14, 21–23].

Кроме РПЖ, уровень ПСА<sub>общ</sub> 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<sub>общ</sub> 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<sub>общ</sub> широко применяют для мониторинга больных РПЖ после проведённого лечения.

■ После радикальной простатэктомии остаточная концентрация ПСА<sub>общ</sub> 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<sub>общ</sub> в 3 последовательных определениях [19, 35, 38].

- Критерием эффективности лучевой терапии при РПЖ считают уменьшение уровня ПСА<sub>общ</sub> через 1 мес после её завершения не менее чем на 50% исходного [19, 38, 39].
  - При гормонотерапии у больных РПЖ оценка уровня ПСА<sub>общ</sub> должна осуществляться каждые 3 мес для выявления случаев первичной или приобретённой резистентности к лечению с целью коррекции его тактики [19, 38, 39].
- ПСА<sub>общ</sub> 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<sub>общ</sub> и ПСА<sub>св</sub>) 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**

1. 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 РПМ 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. Неопухолевые 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  $\beta$ -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 $\beta$ -ХГЧ

В гинекологии  $\beta$ -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  $\beta$ -ХГЧ может быть признаком многоплодной беременности.

Повышение уровня  $\beta$ -ХГЧ наблюдают при патологической пролиферации клеток, происходящих из трофобласта (пузырный занос, хориокарцинома). При пузырном заносе уровень  $\beta$ -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  $\beta$ -ХГЧ.

При трофобластических опухолях матки наличие корреляции между клиническим течением и уровнем секреции  $\beta$ -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  $\beta$ -глобулина (ТБГ), который имеет особенно важное значение для больных с низким уровнем  $\beta$ -ХГЧ [2, 49, 54, 91].

## Методы исследования

Радиоиммунологический, хемилюминесцентный, иммуноферментный анализ.

## Объект исследования

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

## Требования к пробе

Образцы исследуемого материала хранят при температуре  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  до 24 ч, при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  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 O<sub>2</sub>. 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 семиноме [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  $\alpha$ 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 клинико-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. Опухольный 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.