

- Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arseniev N. A. A new approach to the development of methods for personalized expert analysis of laboratory data. *Medical Advice*. 2019; 6: 164–168. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X2019-6-164-168> (in Russ.).
4. Соломенников А. В., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Дополнительные возможности использования компьютерных технологий в экспертном анализе лабораторных данных. *Медицинский алфавит*. 2021; (41): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-34-40>.  
Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arseniev N. A. Additional opportunities for using computer technologies in expert analysis of laboratory data. *Medical Alphabet*. 2021; (41): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-34-40> (in Russ.).
  5. Vaishali Veldurthy, Ran Wei, Leyla Oz, Puneet Dhawan, Yong Heui Jeon, and Sylvia Christakos. Vitamin D, calcium homeostasis and aging / *Bone Res*. 2016; 4: 16041. Published online 2016 Oct 18. doi: 10.1038/boneres.2016.41
  6. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D / *Compr Physiol*. 2016 Mar 15;6(2):561–601. doi: 10.1002/cphy.c140071.
  7. Peter A. Friedman, and William G. Goodman PTH(1–84)/PTH(7–84): a balance of power *American Journal of Physiological-Renal Physiology* Vol. 290, No. 5 01 MAY 2006 <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2005>
  8. Дыдыкина И. С., Веткова Е. С. Склеростин и его роль в регуляции метаболизма костной ткани / *Науч-практич ревматол* 2013; 51(3): 296–301
  - Dydykina I. S., Vetkova E. S. Sclerostin and its role in the regulation of bone tissue metabolism / *Scientific-practical rheumatol* 2013; 51(3): 296–301 (in Russ.).
  9. Iris Boraschi-Diaz, John S. Mort, Dieter Brömme, Yotis A. Senis, Alexandra Mazharian, Svetlana V. Komarova Collagen type I degradation fragments act through the collagen receptor LAIR-1 to provide a negative feedback for osteoclast formation / *Bone Volume 117*, December 2018, Pages 23–30 <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.09.006>
  10. Ильин А. В., Арбузова М. И. Фактор роста фибробластов 23 и белок Klotho в патогенезе вторичного паратиреоза / *Остеопороз и остеопатии*. 2013;16(3):20–27. <https://doi.org/10.14341/osteo2013320-27>  
Ilyin A. V., Arbuзова M. I. Fibroblast growth factor 23 and Klotho protein in the pathogenesis of secondary parathyroidism / *Osteoporosis and osteopathy*. 2013;16(3):20–27. <https://doi.org/10.14341/osteo2013320-27> (in Russ.)
  11. Ellis E. Golub and Kathleen Boesze-Battag The role of alkaline phosphatase in mineralization / *Current Opinion in Orthopaedics* 2007, 18:444–448

Статья поступила / Received 30.01.24  
Получена после рецензирования / Revised 15.03.24  
Принята в печать / Accepted 15.03.24

#### Сведения об авторах

**Соломенников Александр Васильевич**, д.м.н., проф., кафедры физиологии и патологии<sup>1</sup>. E-mail: [solomen33@mail.ru](mailto:solomen33@mail.ru). SPIN-код: 2255–5204. AuthorID: 1054258. ORCID: 0009-0009-6284-9206

**Богданова Светлана Леонидовна**, зав. клинической лабораторией<sup>2</sup>. E-mail: [svetlanabogdanova1969@mail.ru](mailto:svetlanabogdanova1969@mail.ru)

**Тюкавин Александр Иванович**, д.м.н., проф., зав. кафедрой физиологии и патологии<sup>1</sup>. E-mail: [alexander.tukavin@pharminnotech.com](mailto:alexander.tukavin@pharminnotech.com). Scopus: 6603645369. WOS: 6699–2017

**Арсениев Николай Анатольевич**, к.б.н., доцент кафедры физиологии и патологии<sup>1</sup>. E-mail: [ars\\_nik@mail.ru](mailto:ars_nik@mail.ru)

**Барыкина Александра Андреевна**, учащаяся. E-mail: [aleksandra.barykina@spcpru.u](mailto:aleksandra.barykina@spcpru.u)

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Автор для переписки:** Соломенников Александр Васильевич.  
E-mail: [solomen33@mail.ru](mailto:solomen33@mail.ru)

#### About authors

**Solomennikov Alexander V.**, DM Sci (habil.), professor at Dept of Physiology and Pathology<sup>1</sup>. E-mail: [solomen33@mail.ru](mailto:solomen33@mail.ru). SPIN code: 2255–5204. AuthorID: 1054258. ORCID: 0009-0009-6284-9206

**Bogdanova Svetlana L.**, head of clinical laboratory<sup>2</sup>. E-mail: [svetlanabogdanova1969@mail.ru](mailto:svetlanabogdanova1969@mail.ru)

**Tyukavin Alexander I.**, DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Physiology and Pathology<sup>1</sup>. E-mail: [alexander.tukavin@pharminnotech.com](mailto:alexander.tukavin@pharminnotech.com). Scopus: 6603645369. WOS: 6699–2017

**Arseniev Nikolay A.**, PhD Bio Sci, associate professor at Dept of Physiology and Pathology<sup>1</sup>. E-mail: [ars\\_nik@mail.ru](mailto:ars_nik@mail.ru)

**Barykina Alexandra A.**, student. E-mail: [aleksandra.barykina@spcpru.ru](mailto:aleksandra.barykina@spcpru.ru)

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, Saint Petersburg, Russia  
<sup>2</sup>National Medical Research Centre for Pediatric Traumatology and Orthopedics n. a. G. I. Turner, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Solomennikov Alexander V. E-mail: [solomen33@mail.ru](mailto:solomen33@mail.ru)

**Для цитирования:** Соломенников А. В., Богданова С. Л., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А., Барыкина А. А. Кальций-ассоциированные связи маркеров костного обмена на фоне гипокальциемии в персональных наблюдениях. *Медицинский алфавит*. 2024; (4): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-11-17>

**For citation:** Solomennikov A. V., Bogdanova S. L., Tyukavin A. I., Arseniyev N. A., Barykina A. A. Distinctive features of multidimensional relationships of hypercalcemia associated with dynamics of bone metabolism markers. *Medical alphabet*. 2024; (4): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-11-17>

DOI: 10.33667/2078-5631-2024-4-17-21

## СА–125 в популяционном скрининге и персонализированном мониторинге

Н. А. Ковязина<sup>1</sup>, Н. А. Алхутова<sup>1</sup>, О. Л. Жижина<sup>2</sup>, С. С. Алексанин

<sup>1</sup>ФГБУ «Всесоюзный Центр Экстренной и Радиационной Медицины им. А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам Гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

#### РЕЗЮМЕ

Повышенный уровень СА-125 в подавляющем большинстве случаев связан с патологическим процессом различной локализации, онкологической и неонкологической этиологии. Обнадеживающие данные о клинической информативности СА-125 и простота его лабораторного определения являются поводом для многолетней дискуссии об использовании этого маркера не только для оценки динамики течения рака яичников, но и в популяционном скрининге, а также при персонализированном наблюдении за состоянием здоровья женщин. В статье обосновано включение СА-125 в алгоритмы персонализированного наблюдения за состоянием здоровья женщин и современные аспекты постаналитической оценки результатов тестирования: оценка неопределенности измерения, выявление достоверной динамики между последовательными результатами и использование нескольких границ принятия клинического решения. Предложена форма развернутого отчета о выполненном лабораторном исследовании.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** СА-125, постаналитическая оценка, неопределенность измерения, отчет о лабораторном исследовании.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

# CA-125 in population screening and personalized monitoring

N. A. Kovyazina<sup>1</sup>, N. A. Alkhutova<sup>1</sup>, O. L. Zhizhuna<sup>2</sup>, S. S. Aleksanin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

## SUMMARY

The increased level of CA-125 in the vast majority of cases is associated with the pathological process of both oncological and non-oncological etiology. Encouraging data on the clinical informativeness of CA-125 and the simplicity of its laboratory determination are the reason for a long-term discussion about the use of this marker not only for assessing the dynamics of ovarian cancer, but also in population screening, as well as in personalized monitoring of women's health. The article substantiates the inclusion of CA-125 in algorithms for personalized monitoring of women's health and modern aspects of post-analytical evaluation of test results: assessment of measurement uncertainty, identification of reliable dynamics between successive results and the use of multiple boundaries of clinical decision. The form of a detailed report on the performed laboratory study is proposed.

KEYWORDS: CA-125, post-analytical assessment, measurement uncertainty, laboratory test report.

**CONFLICT OF INTERESTS.** The authors declare the absence of conflict of interests.

**Funding.** The study had no sponsor support.

## Введение

Концентрация опухолеассоциированного маркера СА-125 в сыворотке крови 95% здоровых женщин не превышает 44,4 Ед/мл [1]. В 50–60% случаев серозного рака яичников (РЯ) уровень маркера поднимается выше 35 Ед/мл уже на ранней стадии, а чувствительность этого порогового значения к II–IV стадиям РЯ составляет 80–90%. В отличие от низкой специфичности теста к РЯ у женщин репродуктивного возраста, для женщин в постменопаузе специфичность достигает 95–98% [2–4]. Современный количественный иммунохимический метод определения концентрации СА-125 в сыворотке крови хорошо стандартизован, а результат может быть получен в течение нескольких часов. Особой подготовки к исследованию не требуется, можно отметить лишь физиологическое повышение уровня маркера во второй половине менструального цикла и в период беременности [5,6].

Актуальность раннего выявления РЯ, обнадеживающие данные о клинической информативности СА-125 и простота его лабораторного определения являются поводом для многолетней дискуссии об использовании этого маркера не только для оценки динамики течения РЯ, но и в популяционном скрининге, а также при персонализированном наблюдении за состоянием здоровья. Однако на сегодняшний день эффективность включения СА-125 в скрининговые программы не подтверждена [5,7]. Очевидный диссонанс между обоснованными надеждами и скромными рекомендациями по практическому использованию этого лабораторного теста вызывает профессиональный интерес у специалистов разных клинических профилей.

## Показания к применению

РЯ по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний у женщин занимает 7–9-е место в разных странах, но по показателям смертности превосходит рак тела и шейки матки [2,8,9]. Заболевание часто не имеет явно выраженных и специфичных симптомов, поэтому около 70% вновь выявленных случаев представляют собой распространенный опухолевый процесс с неблагоприятным прогнозом [2,8,10–11]. Шанс достичь пятилетней выживаемости имеют 9 из 10 женщин, у которых РЯ был выявлен на I стадии [12], 7 из 10 женщин при выявлении РЯ на II стадии и менее чем 20% женщин при обнаружении поздней стадии заболевания [13].

СА-125 – это высокомолекулярный гликопротеин, который продуцируется целомическим эпителием бронхов, трахеи, конъюнктивы, слюнных желез, органов брюшной полости, маточных труб, канала шейки матки. Основным источником продукции Са-125 у женщин репродуктивного возраста является эндометрий. В небольшом количестве этот белок находится в бронхоальвеолярной, внутрибрюшинной и плевральной жидкостях. Вследствие своего происхождения СА-125 повышается при РЯ серозного типа, не продуцируется при развитии неэпителиальных опухолей яичников и не экспрессируется в эпителиальных опухолях слизистого типа. При этом, уровень СА-125 остается в пределах референтных значений в 40–60% случаев плоскоклеточных и железисто-плоскоклеточных опухолей яичников и эндометрия [10,14–16]. Тем не менее, в 90% случаев РЯ имеет именно эпителиальное происхождение, из которых 80–85% относятся к серозному типу и лишь 10% – к эндометриодному, а 5% – к светлоклеточному типу опухоли. Кроме того, эндометриодные и светлоклеточные опухоли относительно хорошо выявляются на ранних стадиях в отличие от серозных, ранняя диагностика которых затруднительна.

В 1993–2001 годах проведено крупное исследование Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO), в котором участвовало 78216 здоровых женщин в возрасте от 55 до 74 лет. Среди прочих задач была оценена эффективность ежегодного мониторинга уровня СА-125 в сочетании с трансвагинальным ультразвуковым исследованием (ТВУЗИ) при повышенном уровне онкомаркера. К сожалению, подобная экспериментальная тактика не привела к сдвигу стадии РЯ на момент его обнаружения в сторону более ранней. Скрининг не только не снижал смертность от РЯ, но и приводил к увеличению количества необоснованных инвазивных медицинских процедур и связанного с ними вреда [16]. Однако причиной неудачи эксперимента мог стать способ оценки результатов тестирования. Так, в исследовании PLCO алгоритм дальнейшего обследования и лечения был основан на критическом значении уровня СА-125 равном 35 Ед/мл, превышение которого обычно является показанием как для ТВУЗИ, так и для компьютерной томографии у женщин в постменопаузе [17]. В то же время альтернативные варианты постаналитической трактовки этого лабораторного теста не были учтены. Например, концентрация СА-125 выше 95

ЕД/мл разграничивает злокачественные и доброкачественные новообразования яичников с положительным прогностическим значением 95% [5], а учет динамики уровня СА-125 (как показала последующая оценка результатов исследования PLCO) позволил бы диагностировать почти 20% РЯ на ранней стадии. Таким образом, состоятельность СА125 как опухолевого маркера нуждалась в дальнейшем изучении.

В 2011 г. в Великобритании стартовало наиболее крупное исследование эффективности скрининга для выявления РЯ – United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). В исследовании приняли участие более 200000 женщин в постменопаузе, которые наблюдались в течение 14 лет. Кстати отметить, что в трети случаев было установлено несоответствие интерпретаций ТВУЗИ, выполненных пациенткам в различных диагностических центрах. Этот неожиданный факт свидетельствовал об отсутствии надежных критериев качества ультразвукового метода в диагностике РЯ [18]. Основным отличием UKCTOCS от PLCO был способ интерпретации уровня СА-125. В UKCTOCS применяли алгоритм Risk Ovarian Cancer (ROCA), который оценивал прирост уровня СА-125 с учетом возраста женщины и известных факторов риска [19]. У пациенток с РЯ было отмечено постепенное нарастание концентрации СА-125, в то время как при наличии других заболеваний и состояний, а также в отсутствие болезни, уровень маркера не менялся или снижался с течением времени. В целом чувствительность мультимодального скрининга к раннему выявлению РЯ составила 85%, превысив чувствительность 62% при использовании критического значения 35 Ед/мл [18]. В одном из первых отчетов UKCTOCS подытожено, что скрининг с использованием мультимодальной стратегии может привести к 20%-му снижению смертности за счет сдвига к более ранней стадии на момент выявления РЯ [20]. В середине периода наблюдения опубликованы данные о том, что экспериментальная стратегия мультимодального скрининга быстро приближается к необходимому порогу экономической эффективности [21].

Все же к завершению UKCTOCS экспериментальный алгоритм выявления РЯ в популяции так и не получил статус эффективного, поскольку не достиг экономических критериев профилактических мероприятий. Дело в том, что одним из обязательных условий осуществления национальных программ скрининга (по рекомендации ВОЗ от 1955 г.) является такая распространенность и социальная значимость заболевания, при которой расходы на скрининговое обследование 70% контингента меньше затрат на лечение запущенной формы этого заболевания. В отношении РЯ как отдельно взятого заболевания яичников достичь экономической эффективности скрининга достаточно затруднительно в связи с низкой распространенностью РЯ в популяции [22]. Заболеваемость и смертность РЯ во всем мире составляют всего лишь 22500 и 140200 случаев в год соответственно [4]. Поэтому с учетом финансовых затрат на популяционный скрининг даже высокая чувствительность динамической оценки уровня СА-125 (75–85%), установленная в экспериментальных исследованиях, является недостаточной для достижения порога экономической эффективности [16, 23]. Для сравнения, чувствительность и специфичность простат-специфического антигена (для порогового значения 1.4 нг/мл) в диагностике рака простаты у мужчин до 50 лет составляет всего 74% и 79% соответственно [24].

Все же важно принять во внимание, что хотя на основании уровня СА-125 вероятность обнаружения ранней стадии РЯ при скрининговом популяционном исследовании мала (в силу редкой встречаемости этой патологии), вероятность выявления болезни у отдельно взятой женщины, напротив, высока. Так, в 95–99% случаев превышение порогового значения, равного 35 Ед/мл, свидетельствует о наличии заболеваний – как онкологических, так и неонкологических. К первым, помимо РЯ, относятся рак молочной железы, легких и желудочно-кишечного тракта. Среди прочих, причиной повышения концентрации СА-125 могут быть доброкачественные кисты и воспалительные заболевания яичников, сальпингит, эндометриоз любой локализации, цирроз печени, панкреатит, почечная недостаточность, асцит любой этиологии, воспаление брюшины, плеврит, лейомиома, а также ревматоидный артрит, склеродермия, системная красная волчанка, синдром Шегрена и др. [10]. Неслучайно Европейская группа по онкомаркерам все же рекомендует направлять женщин в постменопаузе с уровнем СА-125 выше 35 Ед/мл на дополнительное обследование [9], а диагностические возможности этого лабораторного теста активно изучаются в различных аспектах. Так, в течение последних нескольких лет уровень СА-125 рассматривался как независимый прогностический фактор при метастатическом раке желудка [25], колоректальном раке [26] и хронической сердечной недостаточности [27], а также в качестве раннего маркера карциномы молочной железы [28] и рака легких [29].

#### Постаналитическая оценка

Очевидно, что для реализации всего диагностического потенциала СА-125 требуется многовариантная постаналитическая оценка этого лабораторного теста. Так, помимо часто используемого порогового значения 35 Ед/мл, клинически информативными критериями являются и превышение концентрации 95 Ед/мл, и рост показателя в динамике. Современные медицинские информационные системы и метрологический подход к оценке качества измерений в медицине предоставляют большие возможности для внедрения такой многоплановой персонализированной трактовки в рутинную практику лабораторий. Нами разработана форма развернутого отчета о результатах исследования уровня СА-125, которая может быть представлена в личном кабинете пациентки следующим образом (рис. 1).

Формирование такого отчета требует от лаборатории решения двух основных задач. Первая из них заключается в предоставлении результата измерения с указанием его неопределенности [30]. Размах значений, который объективно может быть приписан результату количественного иммунохимического измерения концентрации СА-125 и который выражается посредством расширенной неопределенности, обычно составляет в разных лабораториях от  $\pm 8\%$  до  $\pm 16\%$ . Эта информация может оказаться существенной при сравнении результата исследования с границами принятия клинического решения. Вторая важная задача – это выбор способа сравнения последовательных результатов. По нашим данным [31], традиционно рекомендуемый расчет коэффициента референтных различий/reference change value (RCV) не относится к объективным способам оценки динамики. RCV объединяет фактически установленную внутри лабора-

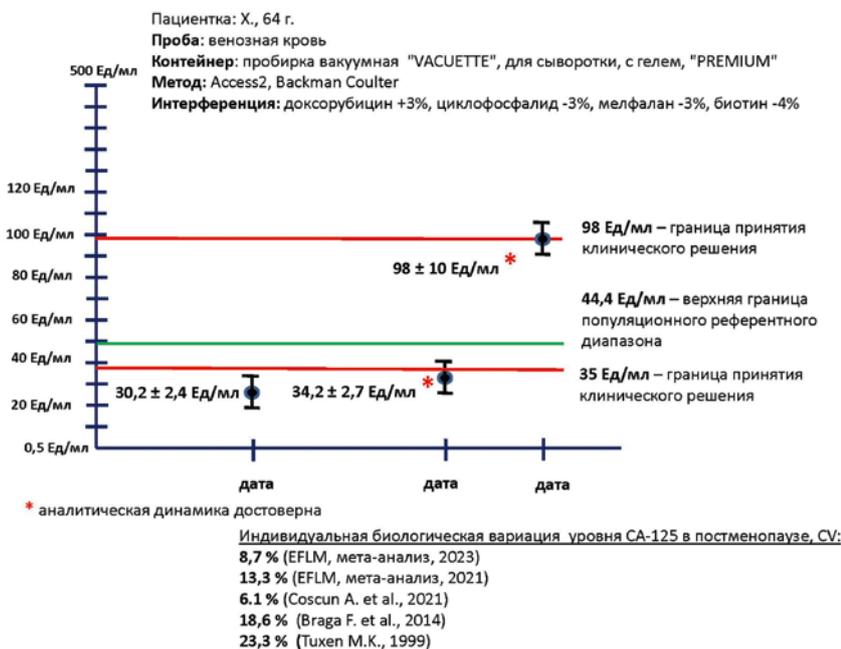


Рисунок 1. Развернутый отчет о выполненном исследовании уровня СА-125 в динамике.

торную аналитическую вариацию и индивидуальную биологическую вариацию, справочные сведения о которой публикуются на сайте Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM), [biologicalvariation.eu](http://biologicalvariation.eu). Эти сведения зачастую критически различаются между собой (рис. 1), поскольку зависят от возраста, пола и репродуктивного статуса обследованных лиц, а также от периодичности наблюдений и аналитического метода. Вследствие такого разнообразия выбор справочных сведений для расчета индивидуального RCV практически не осуществим в лаборатории, не имеющей прямого контакта с пациентом, в то время как использование усредненного коэффициента индивидуальной биологической вариации может быть некорректным при персонализированном динамическом наблюдении и снижать его клиническую чувствительность.

Вариантом выбора для количественных иммунохимических методов служит оценка аналитической динамики [32] путем сравнения разности между двумя последовательными результатами с коэффициентом критической разницы (CD)/пределом воспроизводимости (R). Аналитическая динамика является достоверной, если соблюдается условие:

$$\left| \frac{x_1 - x_2}{\bar{x}} \right| \cdot 100 > 2,77 \cdot CV_a,$$

где  $x_1, x_2$  – результаты последовательных измерений,

$$\bar{x} = (x_1 + x_2)/2,$$

2,77 – коэффициент случайной погрешности при заданной вероятности (t) для двух измерений (из таблиц Стьюдента).

CV<sub>a</sub> – внутрилабораторный долгосрочный коэффициент вариации в условиях промежуточной прецизионности; показатель прецизионности измерения, оцененной в относительном виде.

Следует отметить, что медицинские измерения имеют ряд особенностей контроля качества. Так, точность измерения в пробе пациента оценивается косвенно, посредством исследований контрольных материалов. Кроме того, в медицинской лаборатории отсутствуют заданные, установленные извне, требования к аналитическому качеству, несмотря на множественные дискуссии на эту тему. Лаборатория в обязательном порядке обеспечивает соответствие фактических параметров качества измерения функциональным характеристикам метода, а затем самостоятельно оценивает и устанавливает требования к качеству измерений. Вследствие этих особенностей, расчеты критической аналитической разности (CD) и предела

воспроизводимости (R) для медицинской лаборатории по сути идентичны, а в качестве стандартного показателя промежуточной прецизионности в их формулах целесообразно использовать именно CV<sub>a</sub>, а не среднее квадратическое отклонение (СКО/S<sub>R</sub>).

Оценка аналитической динамики может выполняться медицинской информационной системой и в автоматическом режиме транслироваться в отчет о выполненном исследовании. Напротив, выбирать сведения о биологической вариации, соответствующие конкретному клиническому случаю, может только врач или сам пациент. Сайт [biologicalvariation.eu](http://biologicalvariation.eu) в открытом доступе размещает подробную информацию о характеристиках групп, в которых получены конкретные сведения о БВ, а также предоставляет калькулятор для самостоятельного расчета RCV.

В качестве весомого ограничения тактики персонализированного мониторинга следует отметить, что сравнению в динамике подлежат только результаты исследований, выполненных в одной лаборатории с использованием одного и того же метода. В ином случае требуется получить дополнительные данные путем сравнительной валидации методов. Перспектива профилактического персонализированного наблюдения заключается в накоплении результатов лабораторных исследований в личном кабинете пациента с последующим вычислением личных показателей биологической вариации.

## Заключение

Концентрация СА-125 в сыворотке крови превышает 44,4 ЕД/мл только у 5% здоровых женщин. Повышенный уровень этого онкомаркера в подавляющем большинстве случаев связан с онкологическим или неонкологическим патологическим процессом различной локализации, характерен для половины случаев серозного РЯ на ранней стадии и с высокой специфичностью свидетельствует о РЯ у женщин в постменопаузе. Поэтому, несмотря на недостаточную экономическую эффективность популяционных скрининговых исследований, клинически целесообразно включение этого теста в алгоритмы персонализированного наблюдения за состоянием здоровья женщин. При этом важным условием клинической

информативности тестирования является модернизация постаналитической оценки, а именно: оценка неопределенности измерения, выявление достоверной динамики между последовательными результатами и использование нескольких границ принятия клинического решения.

#### Список литературы / References

1. Sources of variation and establishment of Russian reference intervals for major hormones and tumor markers / A. Ruzhanskaya, K. Ichihara, S. Evgina, I. Skibo, N. Vybornova, A. Vasiliev, G. Agarkova, V. Emanuel // *PLoS One*. 2021. – Vol. 16. – No. 1. – P. e0234284. DOI: 10.1371/journal.pone.0234284.
2. Онкология: Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 576 с. ISBN 978-5-9704-3982-1. *Onkologiya: Nacional'noe rukovodstvo. Kratкое izdanie*. V.I. Chissova, M.I. Davydov (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 576 p. ISBN 978-5-9704-3982-1. (In Russ.)
3. Tuxen, M.K. Tumor marker CA125 in ovarian cancer / M.K. Tuxen // *Journal of Tumor Marker Oncology*. 2001. – Vol. 16. – No. 1. – P. 49–67.
4. Behnamfar, F. Are ROMA and HE4 more accurate than CA-125, in predicting of ovarian epithelial carcinoma? / F. Behnamfar, A. Zafarbaksh, N. Ahmadian // *Advanced Biomedical Research*. 2023. – 2:156. DOI: 10.4103/abr.abr\_264\_22.
5. Clinical Use of Cancer Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Updated Guidelines From the European Group on Tumor Markers. The International Journal of Gynecological Cancer / G. Söletormos, M. J. Duffy, Abu Hassan S. Othman, R. H. Verheijen, B. Tholander, R. C. Jr. Bast, K. N. Goorenstroom, C. M. Sturgeon, J. M. Bonfrer, P. H. Petersen, H. Troonen, G. Carlot-Torre, J. Kanty Kulpa, M. K. Tuxen, R. Molina. 2016. – Vol. 26. – No. 1. – P. 43–51. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000586.
6. Клиническая значимость биологических маркеров при раке яичников, раке предстательной железы, колоректальном раке / Н.В. Маршутина, М.П. Солохина, И.И. Алентов, Н.С. Сергеева // *Исследования и практика в медицине*. 2016. – Т. 3. – № 1. – С. 46–57. Clinical significance of biomarkers in ovarian cancer, prostate cancer, colorectal cancer / N. V. Marshutina, M. P. Solokhina, I. I. Alentov, N. S. Sergeeva // *Research and Practical Medicine Journal*. 2016. – Vol. 3. – No. 1. – P. 46–57. (In Russ.)
7. Stewart, C. Ovarian Cancer: An Integrated Review / C. Stewart, C. Ralyea, S. Lockwood // *Seminars Oncology Nursing*. 2019. – Vol. 35. – No. 2. – P. 151–156. DOI: 10.1016/j.soncn.2019.02.001.
8. Сергеева, Н.С. Опухолеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы / Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина // *Практическая онкология*. 2010. – Т. 11. – № 2. – С. 109–118. Marshutina, N. V. Opuholeassotsirovannye markery v skringinovykh programmah, napravlennyh na aktivnoe vyavleniye raka yaichnikov: real'nost', problemy i perspektivy / N. V. Marshutina, N. S. Sergeeva // *Practical oncology*. 2010. – Vol. 11. – No. 2. – P. 109–118. (In Russ.)
9. Esmo Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer / Esmo Guidelines Task Force // *Annals of Oncology*. 2001. – Vol. 12. – No. 9. – P. 1205–1207.
10. Montagnana, M. Circulating biomarkers in epithelial ovarian cancer diagnosis: from present to future perspective / M. Montagnana, M. Benati, E. Danese // *The Annals of Translational Medicine*. 2017. – Vol. 5. – No. 13. – P. 276.
11. Перспективы ранней диагностики рака яичников / Л. А. Ашрафян, И. Б. Антонова, О. И. Аleshikova, Н. А. Бабаяева, С. В. Ивашина, А. В. Лустик, Е. В. Герфанова // *Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России*. URL: [http://vestnik.mcr.ru/vestnik/v14/papers/aleshikova\\_v14.pdf](http://vestnik.mcr.ru/vestnik/v14/papers/aleshikova_v14.pdf) Prospects of early diagnosis of ovarian cancer / L. A. Ashrafyan, I. Antonova, O. Aleshikova, N. Babayeva, S. Ivashina, A. Lusiastik, E. Gefranova // *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*. URL: [http://vestnik.mcr.ru/vestnik/v14/papers/aleshikova\\_v14.pdf](http://vestnik.mcr.ru/vestnik/v14/papers/aleshikova_v14.pdf) (In Russ.)
12. HE4 in ovarian cancer: from discovery to clinical application / M. Montagnana, E. Danese, S. Giudici, M. Franchi, G. C. Guidi, M. Plebani, G. Lippi // *Advances in Clinical Chemistry*. 2011. – Vol. 55. – P. 1–20.
13. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer / G. D. Alefii, S. C. Dowdy, K. C. Podratz, W. A. Cliby // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007. – Vol. 197. – No. 6. – P. 676.e1–7.
14. Tumour markers in gynaecological cancers – EGTm recommendations. European Group on Tumor Markers. *Anticancer Research / O. Segurado, J. Bonfrer, M. J. Duffy [et al.]* 1999. – Vol. 19. – No. 4. – P. 2807–2820.
15. CA125 expression pattern, prognosis and correlation with serum CA125 in ovarian tumor patients. From The Danish "MALOVA" Ovarian Cancer Study / E. V. Høgdall, L. Christensen, S. K. Kjaer [et al.] // *Gynecologic Oncology*. 2007. – Vol. 104. – No. 3. – P. 508–515.

16. *Advances in diagnosis and management of ovarian cancer*. S.A. Farghaly (ed.). New York: 2014. P. 33–58. ISBN: 978-1-4614-8270-3
17. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers / C. M. Sturgeon, M. J. Duffy, U. H. Stenman [et al.] // *Clinical Chemistry*. 2008. – Vol. 54. – No. 12. – P. e11–79.
18. Audit of transvaginal sonography of normal postmenopausal ovaries by sonographers from the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS) / W. Staff, A. Gentry-Maharaj, A. Ryan, N. Amso, M. Seif, C. Jones, I. Jacobs, M. Parmar, U. Menon, S. Campbell, M. Burnell. *F1000Res*. 2018. – No. 7. – 1241p.
19. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening / U. Menon, A. Ryan, J. Kals [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. 2015. – Vol. 33. – No. 18. – P. 2062–2071.
20. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS): a randomised controlled trial / I. J. Jacobs, U. Menon, A. Ryan [et al.] // *Lancet*. 2016. – Vol. 387. – P. 945–956.
21. The cost-effectiveness of screening for ovarian cancer: Results from the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS) / U. Menon, A. J. McGuire, M. Raikov [et al.] // *British Journal of Cancer*. 2017. – Vol. 117. – No. 5. – P. 619–627.
22. Hussein, N. Status of tumor markers in epithelial ovarian cancer has there been any progress? A review / N. Hussein // *Gynecologic Oncology*. 2011. – Vol. 120. – No. 1. – P. 152–157.
23. Reducing ovarian cancer mortality through screening: Is it possible, and can we afford it? / L. J. Havrilesky, G. D. Sanders, S. Kulasingam, E. Myers Jr. // *Gynecologic Oncology*. 2008. – Vol. 111. – No. 2. – P. 179–87. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.006.
24. Клиническая значимость ПСА-ассоциированных тестов в диагностике и стадировании рака предстательной железы / Н.С. Сергеева, Т.Е. Скачкова, Н.В. Маршутина, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018. – № 1. – С. 55–67. DOI: 10.17116/onkolg20187155-67
25. Каприн Клиническая значимость ПСА-ассоциированных тестов в диагностике и стадировании рака предстательной железы / Н.С. Сергеева, Т.Е. Скачкова, Н.В. Маршутина, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018. – № 1. – С. 55–67. DOI: 10.17116/onkolg20187155-67
26. Семенов, Н.Н. Повышенный уровень СА125 (MUC 16) при метастатическом раке желудка – мощный фактор негативного прогноза выживаемости / Н.Н. Семенов, К.Д. Далगत // *Заочные конференции онкологии*. 2022. – Т. 12. – № 1. – С. 44–50. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-44-50.
27. Semenov, N. N. Elevated levels of CA125 (MUC 16) in metastatic gastric cancer as a strong predictor of poor survival / N. N. Semenov, K. Dalगतov // *Malignant Tumours*. 2022. – Vol. 12. – No. 1. – P. 44–50. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-44-50. (In Russ.)
28. CA125: A superior prognostic biomarker for colorectal cancer compared to CEA, CA19-9 or CA242 / K. Björkman, H. Mustonen, T. Kaprio, H. Kekki, K. Pettersson, C. Haglund, C. Böckelman // *Tumour Biology*. 2021. – Vol. 43. No. 1. – P. 57–70. DOI: 10.3233/TUB-200069.
29. CA-125 variation in acute heart failure: a single-centre analysis / Patricia Lourenço, Filipe M. Cunha, Catarina Elias, Catarina Fernandes, Isaac Barros, João T. Guimarães, Paulo Bettencourt // *ESC Heart Failure*. 2022. – № 9. – P. 1018–1026. DOI: 10.1002/ehf2.13758
30. Evaluation of serum and salivary ca-125 in breast cancer patients – an analytical study / Urvashee Dwivedi, Anurag Jain, Fatima Bhopalwala Ali, Mustafa Ali // *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2023. – Vol. 16. – No. 4. – P. 97–99.
31. Serum Markers CA125, CA153, and CEA along with Inflammatory Cytokines in the Early Detection of Lung Cancer in High-Risk Populations / G. Li, H. Zhang, L. Zhang, H. Liu, S. Li, Y. Wang, X. Deng // *BioMed Research International*. 2022. Article ID 1394042. – 4 p. DOI: 10.1155/2022/1394042.
32. Технология оценки неопределенности измерения: обоснование, условия и опыт внедрения в медицинскую практику / Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, А.Г. Чуновкина, В.Л. Эмануэль // *Медицинский алфавит*. 2022. – № 19. – С. 7–11. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-19-7-11
33. Measurement uncertainty estimation technology: justification and experience of implementation in medical practice / N. A. Kovyazina, N. A. Alhutova, A. G. Chunovkina, V. L. Emanuel // *Medical alphabet*. 2022. – No. 19. – P. 7–11. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-19-7-11
34. Ковязина, Н.А. Биологическая вариация – вклад в клиническую неопределенность и роль в обеспечении качества количественных лабораторных исследований / Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, С.С. Алексанин // *Менеджмент качества в медицине*. 2023. – № 3. – С. 101–107. Kovyazina, N. A. Biological variation – contribution to clinical uncertainty and the role in quality ensuring of quantitative laboratory studies / N. A. Kovyazina, N. A. Alhutova, S. S. Aleksanin // *Quality management in medicine*. 2023. No. 3. P. 101–107. (In Russ.)
35. МИ 3664-2022: рекомендация Государственной системы обеспечения единства измерений «Медицинский лабораторий. Оценка неопределенности измерения при количественном иммунохемилюминесцентном анализе. Практическое руководство». 2022. MI 3664-2022: Recommendation of the State System for ensuring the Uniformity of Measurements «Medical laboratories. Estimation of measurement uncertainty in quantitative immunochemiluminescence analysis. Practical guide». 2022. (In Russ.)

Статья поступила / Received 05.03.24

Получена после рецензирования / Revised 15.03.24

Принята в печать / Accepted 15.03.24

#### Сведения об авторах

**Ковязина Надежда Алексеевна**, д.м.н., заведующая лабораторией серологических исследований и аллергодиагностики отдела лабораторной диагностики<sup>1</sup>. E-mail: nakovzn@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0482-0802

**Алхутова Наталья Александровна**, к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела лабораторной диагностики научно-исследовательского центра<sup>1</sup>. E-mail: nalhutova@yandex.ru. ORCID:0000-0002-6268-8969

**Жижина Ольга Леонидовна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней<sup>2</sup>. E-mail: zhizhuna-o@mail.ru;

**Алексанин Сергей Сергеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор<sup>1</sup>. E-mail: medicine@nrcrm.ru. ORCID:000-0001-6998-166

<sup>1</sup>ФГБУ «Всероссийский Центр Экстренной и Радиационной Медицины им. А.М. Никитина» Министерства Российской Федерации по делам Гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Ковязина Надежда Алексеевна. E-mail: nakovzn@gmail.com

#### About authors

**Kovyazina Nadezhda A.**, DM Sci (habil.), head of the Laboratory of Serological Research and Allergy Diagnostics of Dept of Laboratory Diagnostics<sup>1</sup>. E-mail: nakovzn@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0482-0802

**Alkhutova Natalya A.**, PhD Bio Sci, senior researcher at the Research Dept of Laboratory Diagnostics of the Research Center<sup>1</sup>. E-mail: nalhutova@yandex.ru. ORCID:0000-0002-6268-8969

**Zhizhina Olga L.**, PhD Med, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases<sup>2</sup>. E-mail: zhizhuna-o@mail.ru

**Aleksanin Sergey S.**, DM Sci (habil.), professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, director<sup>1</sup>. E-mail: medicine@nrcrm.ru. ORCID:000-0001-6998-166

<sup>1</sup>Nikitin Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Kovyazina Nadezhda A. E-mail: nakovzn@gmail.com

**Для цитирования:** Ковязина Н.А., Алхутова Н.А., Жижина О.Л., Алексанин С.С. СА125 в популяционном скрининге и персонализированном мониторинге. *Медицинский алфавит*. 2024; (4): 17–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-17-21>

**For citation:** Kovyazina N.A., Alkhutova N.A., Zhizhuna O.L., Aleksanin S.S. CA125 in population screening and personalized monitoring. *Medical alphabet*. 2024; (4): 17–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-17-21>

