



(51) МПК
A61B 5/00 (2006.01)
A61F 9/00 (2006.01)
G01N 33/52 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 5/00 (2020.08); A61F 9/00 (2020.08); G01N 33/52 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2020108296, 26.02.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 26.02.2020

Дата регистрации:
 05.10.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 26.02.2020

(45) Опубликовано: 05.10.2020 Бюл. № 28

Адрес для переписки:

105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская,
 14/19, ФГБУ "НМИЦ ГБ им. Гельмгольца"
 Минздрава России, Отдел информационных
 технологий

(72) Автор(ы):

Мякошина Елена Борисовна (RU),
 Куликова Ирина Геннадьевна (RU),
 Саакян Светлана Ваговна (RU),
 Балацкая Наталья Владимировна (RU),
 Катаргина Людмила Анатольевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
 учреждение "Национальный медицинский
 исследовательский центр глазных болезней
 имени Гельмгольца" Министерства
 здравоохранения Российской Федерации
 (ФГБУ "НМИЦ ГБ им. Гельмгольца"
 Минздрава России) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2280410 C2, 27.07.2006. RU
 2698797 C1, 30.08.2019. Zhao L., Ji W. et al. Wang
 L. Changes of circulating transforming growth
 factorbeta level during radiation therapy are
 correlated with the prognosis of locally advanced
 non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2010;
 5(4):521-5. Jessica Yang et al. Treatment of uveal
 melanoma: where are we (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования неблагоприятного течения начальной меланомы хориоидеи после органосохранного лечения, основанный на определении уровня трансформирующего ростового фактора TGF-β2

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к офтальмологии и предназначено для прогнозирования неблагоприятного течения начальной меланомы хориоидеи после органосохранного лечения. Определяют в сыворотке крови до проведения органосохранного лечения уровень

трансформирующего ростового фактора TGF-β2. При его увеличении более 5000 пкг/мл прогнозируют неблагоприятное течение. Способ позволяет обеспечить выбор своевременного, адекватного лечения начальной меланомы хориоидеи после органосохранного вмешательства. 5 пр.

(56) (продолжение):

pow? Ther Adv Med Oncol. 2018; 10. Амирян А.Г., Саакян С.В. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ Вестник офтальмологии. 2015. Т. 131. N 1. С. 90-95.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61B 5/00 (2006.01)
A61F 9/00 (2006.01)
G01N 33/52 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61B 5/00 (2020.08); A61F 9/00 (2020.08); G01N 33/52 (2020.08)(21)(22) Application: **2020108296, 26.02.2020**(24) Effective date for property rights:
26.02.2020Registration date:
05.10.2020

Priority:

(22) Date of filing: **26.02.2020**(45) Date of publication: **05.10.2020 Bull. № 28**

Mail address:

105062, Moskva, ul. Sadovaya-Chernogryazskaya,
14/19, FGBU "NMITS GB im. Gelmgoltsa"
Minzdrava Rossii, Otdel informatsionnykh
tehnologij

(72) Inventor(s):

**Myakoshina Elena Borisovna (RU),
Kulikova Irina Gennadevna (RU),
Saakyan Svetlana Vagovna (RU),
Balatskaya Natalya Vladimirovna (RU),
Katargina Lyudmila Anatolevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
uchrezhdenie "Natsionalnyj meditsinskij
issledovatel'skij tsentr glaznykh boleznej imeni
Gelmgoltsa" Ministerstva zdravookhraneniya
Rossijskoj Federatsii (FGBU "NMITS GB im.
Gelmgoltsa" Minzdrava Rossii) (RU)**

**(54) METHOD FOR PREDICTION OF UNFAVORABLE COURSE OF INITIAL CHOROID MELANOMA
AFTER ORGAN-PRESERVING TREATMENT, BASED ON DETERMINATION OF LEVEL OF
TRANSFORMING GROWTH FACTOR TGF-β2**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to ophthalmology and is intended for prediction of unfavorable course of initial choroid melanoma after organ-preserving treatment. Level of transforming growth factor TGF-β2 is determined in blood serum

before organ preservation treatment. If it is more than 5,000 pcg/ml, unfavorable course is predicted.

EFFECT: method enables selecting a timely, adequate treatment of initial choroid melanoma after an organ-preserving intervention.

1 cl, 5 ex

Изобретение относится к медицине, а именно, к офтальмологии и предназначено для прогнозирования неблагоприятного течения начальной меланомы хориоидеи после органосохранного лечения.

Меланома хориоидеи (МХ) - злокачественная опухоль, одним из проявлений которой является раннее метастазирование [Бровкина А.Ф., Панова И.Е., Саакян СВ. Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия. Вестник офтальмологии. 2014;130(6): 13-19; Jouhi S., Jager M.J., De Geus S.J.R., Desjardins L., Eide N. A., Grange J.-D., Kilgaard J.F., Seregard S., Midena E., Parrozzani R., Caujolle J.-P., Rospond-Kubiak I., Kivela T.T. "The Small Fatal Choroidal Melanoma Study. A Survey by the European Ophthalmic Oncology Group. Am J Ophthalmol. 2019;202:100-108. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.01.031>].

Патогенетические звенья этой опухоли активно изучаются в настоящее время [Саакян СВ., Мякошина Е.Б., Кричевская Г.И., Слепова О.С., Пантелева О.Г., Андрюшин А.С., Хорошилова-Маслова И.П., Захарова Г.П. Обследование больных увеальной меланомой на наличие герпес-вирусных инфекций. Вопросы вирусологии. 2016;61(6):284-287. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-284-287>; Саакян СВ., Захарова Г.П., Мякошина Е.Б. Тучные клетки в микроокружении увеальной меланомы. Архив патологии. 2019; 81 (6):63-70.<https://doi.org/10.17116/patol20198106163>]. В последние годы повышенное внимание уделяется определению сигнальных путей, вовлеченных в процесс метастазирования [Drabsch Y., ten Dijke P. TGF-beta signalling and its role in cancer progression and metastasis. Cancer Metastasis Rev., 2012;31 (3-4): 553-568. doi: 10.1007/s10555-012-9375-7.]. Трансформирующий фактор роста TGF - β - один из тканевых факторов, секретируемых опухолями, вызывающих прогрессию и метастазирование по аутокринному механизму, подавляя иммунитет, усиливая неоангиогенез и дезорганизацию внеклеточного матрикса [Blobe G.C., Schieman W.P., Lodish H.F. Role of transforming growth factor beta in human disease. N. Engl. J. Med. 2000;342:1350-1358. DOI: 10.1056/NEJM200005043421807].

TGF- β принадлежит к семейству димерных полипептидов, источниками которого являются преимущественно моноциты и макрофаги, содержащие его постоянно, но секретирующие только при активации. Фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, гладкомышечные клетки и многие виды злокачественных опухолей также продуцируют изучаемый фактор [Rahimi R.A., Leof E.B. TGF-beta signaling: a tale of two responses. J Cell Biochem. 2007;102(3):593-608. DOI: 10.1002/jcb.21501]. TGF- β существует в виде 5 изоформ, три из которых экспрессируются в нормальных тканях млекопитающих и обозначаются как TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3 [Itman C., Mendis S., Barakat V., Loveland K.L. All in the family: TGF-beta family action in testis development. Reproduction. 2006; 132(2): 233-246. DOI: <https://doi.org/10.1530/rep.1.01075>].

Второй представитель семейства трансформирующего фактора роста (TGF- β) - TGF- β 2 - внеклеточный гликозилированный белок, цитокин, участвующий в морфогенезе клетки, в разделении соматических стволовых клеток и апоптозе [Moustakas A., Pardali K., Gaal A., Heldin C.H. Mechanisms of TGF-beta signaling in regulation of cell growth and differentiation. Immunol.Lett. 2002; 82: 85-91]

TGF- β 2 блокирует активацию лимфоцитов и макрофагов [Bakin A.V. p38 mitogen-activated protein kinase is required for TGF-beta-mediated fibroblastic transdifferentiation and cell migration. J. Cell. Set 2002; 115: 3193 - 3206.], подавляет гемопоэз, синтез воспалительных цитокинов, пролиферацию лимфоцитов на IL-2, -4 и -7, формирование цитотоксических NK- и Т-клеток [Bierie V., Moses H.L. TGF-beta and cancer. Cytokine growth factor Rev. 2006;17: 29-40.].

В нормальных клетках TGF- β 2, работая через определенный сигнальный путь,

блокирует клеточный цикл на G1-стадии, останавливает пролиферацию, индуцирует апоптоз или дифференцировку [Siegel P., Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. *Nat Rev. Cancer.* 2003; 3: 807-821. DOI: 10.1038/nrc1208]. В раковой клетке участки TGF-β2 сигнального пути мутируют и TGF-β больше не контролирует эту клетку. Фибробласты, окружающие стромальные клетки пролиферируют и увеличивают производство TGF-β2. TGF-β2 действует на окружающие стромальные клетки, иммунные клетки, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Это приводит к супрессии иммунного ответа, усилению ангиогенеза и более агрессивному течению опухоли. TGF-β2 преобразует эффекторные Т-клетки, которые в обычной ситуации атакуют раковые клетки в ходе воспалительной реакции, в регуляторные (супрессорные) Т-клетки, которые выключают воспалительную реакцию [Graycar J. L., Miller D. A., Arrick B. A., Lyons R. M., Moses H. L., Derynck R. Human transforming growth factor-beta-3: recombinant expression, purification and biological activities in comparison with transforming growth factors-beta-1 and beta-2. *Molec. Endocr.* 1989;3:1977-1986].

По мнению некоторых ученых, иммуносупрессивные свойства внутриглазного микроокружения опосредованы влиянием TGF-β [Streilein J.W., Wilbanks G.A., Taylor A., Cousins S. Eye-derived cytokines and the immunosuppressive intraocular microenvironment: a review. *Current Eye Research.* 1992; 11: 41 - 47]. Доказано, что TGF-β увеличивает экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и IL-10 в клетках меланомы, усиливая опухолевую инфильтрацию и иммуносупрессию [Diaz-Valdes N., Basagoiti M., Dotor J., Aranda F., Monreal I., Riezu-Boj J.I., Borrás-Cuesta F., Sarobe P., Feijoo E.. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-10 by TGFβ1 in melanoma enhances tumor infiltration and immunosuppression. *Cancer Res.* 2011;71: 812-821. DOI: 10.1158/0008-5472].

Существуют работы, указывающие, что активация TGF - β - пути могут быть одной из причин неблагоприятного прогноза при злокачественной опухоли [Zhao L., Ji W., Zhang L. Ou G., Feng Q., Zhou Z., Lei M., Yang W., Wang L. Changes of circulating transforming growth factor-beta level during radiation therapy are correlated with the prognosis of locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(4):521-5. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181cbf761].

Органосохранное лечение МХ включает методы разрушающей лазеркоагуляции, транспупиллярной термотерапии, брахитерапии, применяемые с целью сохранения глазного яблока не только как косметического, но и функционального органа [Бровкина, А.Ф. Органосохранное лечение внутриглазных опухолей (тенденции развития). *Вестник офтальмологии.* 2003;1:22-25].

Эффективность различных методов лечения злокачественных новообразований, прогноз заболевания в значительной степени зависят от состояния иммунной системы пациента [Quezada S.A., Peggs K.S., Simpson T.R., Allison J.P. Shifting the equilibrium in cancer immunoediting: from tumor tolerance to eradication. *Immunol. Rev.* 2011; 241 (104-18)].

Известны способы прогнозирования течения меланомы хориоидеи по уровню показателей сыворотки крови и слезной жидкости: интерферона-гамма (RU 2157998, 20.10.2000); фактора некроза опухоли альфа (RU 2193200, 20.11.2002); по иммуногистохимическому анализу клеток удаленной опухоли с определением процента иммунопозитивных клеток, экспрессирующих рецептор Flt в ядре (RU 2193200, 20.11.2002). Однако эти способы являются довольно трудоемкими и дорогостоящими.

Известен способ прогнозирования течения увеальной меланомы на основе данных ультразвукового исследования в В-режиме с биометрическим определением элевации

опухоли, в режиме цветового картирования или энергетической доплерографии - степени васкуляризации меланомы, в режиме спектральной доплерографии - средней величины периферического сосудистого сопротивления в новообразованном русле с вычислением суммарной кодовой величины по определенной формуле (RU 2280410, 27.07.2006). Данный способ принят за ближайший аналог.

В основе предлагаемого нами изобретения лежала идея выявления трансформирующего фактора роста TGF- β 2 в сыворотке крови пациентов с начальной МХ до лечения с целью прогнозирования течения опухолевого процесса после органосохранного лечения.

Задачей настоящего изобретения является разработка прогнозирования неблагоприятного течения МХ на основе выявления трансформирующего фактора роста TGF- β 2 в сыворотке крови пациентов с начальной МХ после органосохранного лечения.

Техническим результатом предлагаемого способа является выбор своевременного, адекватного лечения начальной МХ после органосохранного вмешательства.

Технический результат достигается за счет определения в сыворотке крови у пациентов с начальной МХ уровня трансформирующего ростового фактора TGF- β 2.

Всего в исследование включено 32 пациента с начальной МХ в возрасте в среднем $53,7 \pm 12,2$ года.

Пациентам с меланомой проведены МРТ органов брюшной полости с контрастированием и рентгенография органов грудной полости. Метастатическая болезнь на момент обследования исключена.

Количественное содержание трансформирующего фактора роста TGF- β 2 в сыворотке крови до лечения исследовали с целью возможного влияния на эффективное, недостаточно эффективное или неэффективное лечение.

Всем больным с МХ проводили органосохранное лечение, выбранное в зависимости от стадии опухоли (разрушающую лазерную коагуляцию, транспупиллярную термотерапию, брахитерапию). После которого через 6-12 (в среднем $7 \pm 1,2$) месяцев оценивали формирование хориоретинального рубца, наличие остаточной опухоли или ее продолженного роста и связь с уровнем TGF- β 2 в сыворотке крови до проведения органосохранного лечения.

Оценивая эффективность проведенного лечения в среднем через $7 \pm 1,2$ месяцев, формирование хориоретинального рубца отмечено в 18 (56,3%) случаях (благоприятное течение), наличие остаточной опухоли или продолженного роста (неблагоприятное течение) выявлено у 14 (43,8%) пациентов. Количество трансформирующего фактора роста TGF- β 2 в сыворотке крови до лечения при неблагоприятном течении начальной меланомы хориоидеи оказалось выше 5000 пкг/мл.

Способ осуществляют следующим образом. В сыворотке крови до проведения органосохранного лечения определяют уровень трансформирующего ростового фактора TGF- β 2. При его увеличении более 5000 пкг/мл прогнозируют неблагоприятное течение после органосохранного лечения.

Материалом исследования иммунологических показателей служили пробы сыворотки крови, взятой из локтевой вены натощак в утренние часы (с 9.00 - 10.00 ч) при помощи вакуумных систем в пробирки Vacuette®. Исследование цитокина трансформирующего фактора роста (TGF- β) проводили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов СВА (BD Biosciences, США). Снятие и обработка данных осуществлялась с помощью многорежимного фотометра Cytation 5 (Biotek, США). Пробы хранились при температуре -70°C . В каждой пробе определяли концентрацию трансформирующего

фактора роста TGF- β 2. Оценку результатов проводили с учетом чувствительности теста.

В зависимости от уровня трансформирующего фактора роста TGF- β 2 в сыворотке крови, взятой до лечения у пациентов с начальной МХ, прогнозировали течение опухоли.

Пример 1. Пациент К., 43 лет обратился с жалобами на снижение зрения правого
5 глаза.

Проведенные офтальмологические исследования:

Визометрия: Visus OD - 0,4 н.к.,

Visus OS - 1,0.

Тонометрия: ВГД OD - 17 мм.рт.ст., OS - 17 мм.рт.ст.

10 Биомикроскопия: OU - спокоен, среды прозрачны,

Прямая офтальмоскопия:

15 OD - На глазном дне - ДЗН бледно-розовый, границы четкие. В макулярной зоне по меридианам с 7 до часов определяется проминирующее образование аспидного цвета, с нечеткими, неровными границами, гладкой поверхностью. На поверхности опухоли экссудат.

OS - ДЗН бледно-розовый, границы четкие. В макулярной зоне - рефлекс четкий. На периферии очаговой патологии не выявлено.

Эхография:

OD - «+» - ткань с проминенцией 2,6 мм, диаметром основания 9 мм,

20 OS - «+» - ткань не определяется.

Взята цельная кровь из локтевой вены натощак в утренние часы (с 9.00 - 10.00 ч) при помощи вакуумных систем в пробирки Vacuette®. Исследование цитокина трансформирующего фактора роста (TGF- β 2) проводили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов CBA (BD Biosciences, США). Снятие и обработка данных
25 осуществлялась с помощью многорежимного фотометра Cytation 5 (Biotek, США).

Пробы хранились при температуре -70°C. В каждой пробе определяли концентрацию трансформирующего фактора роста TGF- β 2. Оценку результатов проводили с учетом чувствительности теста.

30 В сыворотке крови уровень трансформирующего фактора роста TGF- β 2 составил 2433 пкг/мл. Такое содержание изучаемого фактора предполагало благоприятное течение МХ.

Проведена транспупиллярная термотерапия.

35 Через 6 месяцев наблюдения отмечали хориоретинальный рубец (благоприятное послеоперационное течение), что подтверждает правильность прогноза при исследовании в сыворотке крови уровня трансформирующего фактора роста TGF- β 2.

Пример 2. Пациентка З., 49 лет обратилась с жалобами на снижение зрения левого глаза.

Проведенные офтальмологические исследования:

40 Визометрия: Visus OS - 0,3 н.к.,

Visus OD - 1,0.

Тонометрия: ВГД OD - 16 мм.рт.ст., OS - 16 мм.рт.ст.

Биомикроскопия: OU - спокоен, среды прозрачны,

Прямая офтальмоскопия:

45 OD - ДЗН бледно-розовый, границы четкие. В макулярной зоне - рефлекс четкий. На периферии очаговой патологии не выявлено.

OS - На глазном дне - ДЗН бледно-розовый, границы четкие. В парамакулярной зоне книзу от макулы по меридианам с 6 до 8 часов определяется проминирующее образование серого цвета, с нечеткими, неровными границами, гладкой поверхностью.

На поверхности опухоли экссудат.

Эхография:

OD - «+» - ткань не определяется,

OS - «+» - ткань с проминенцией 2,9 мм, диаметром основания 10 мм.

- 5 Взята цельная кровь из локтевой вены натощак в утренние часы (с 9.00 - 10.00 ч) при помощи вакуумных систем в пробирки Vacuette®. Исследование цитокина трансформирующего фактора роста (TGF-β2) проводили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов CBA (BD Biosciences, США). Снятие и обработка данных осуществлялась с помощью многорежимного фотометра Cytation 5 (Biotek, США).
- 10 Пробы хранились при температуре -70°C. В каждой пробе определяли концентрацию трансформирующего фактора роста TGF-β2. Оценку результатов проводили с учетом чувствительности теста.

- 15 В сыворотке крови уровень трансформирующего фактора роста TGF-β2 составил 6164,09 пкг/мл, что позволяло предположить неблагоприятное течение опухолевого процесса. Проведена транспупиллярная термотерапия.

- Через 6 месяцев наблюдения отмечали сохранение остаточной опухоли, наличие гемофтальма, усиление вторичной отслойки сетчатки. Таким образом, исследование в сыворотке крови уровня трансформирующего фактора роста TGF-β2 свидетельствовало о неблагоприятном течении МХ. Рекомендован дополнительный курс рассасывающей
- 20 и дегидратационной терапии.

Пример 3. Пациентка В., 45 лет обратилась с жалобами на снижение зрения левого глаза.

Проведенные офтальмологические исследования:

Визометрия: Visus OS - 0,5 н.к.,

- 25 Visus OD - 1,0.

Тонометрия: ВГД OD - 17 мм.рт.ст., OS - 17 мм.рт.ст.

Биомикроскопия:

OU - спокоен, среды прозрачны,

Прямая офтальмоскопия:

- 30 OD - ДЗН бледно-розовый, границы четкие. В макулярной зоне - рефлекс четкий.

На периферии очаговой патологии не выявлено.

OS - На глазном дне - ДЗН бледно-розовый, границы четкие. В парамакулярной зоне кверху от макулы по меридианам с 10 до 12 часов определяется проминирующее образование серого цвета, с нечеткими, неровными границами, гладкой поверхностью.

- 35 На поверхности опухоли экссудат.

Эхография:

OD - «+» - ткань не определяется,

OS - «+» - ткань с проминенцией 2,8 мм, диаметром основания 9,2 мм.

- 40 Взята цельная кровь из локтевой вены натощак в утренние часы (с 9.00 - 10.00 ч) при помощи вакуумных систем в пробирки Vacuette®. Исследование цитокина трансформирующего фактора роста (TGF-β2) проводили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов CBA (BD Biosciences, США). Снятие и обработка данных осуществлялась с помощью многорежимного фотометра Cytation 5 (Biotek, США).
- Пробы хранились при температуре -70°C. В каждой пробе определяли концентрацию трансформирующего фактора роста TGF-β2. Оценку результатов проводили с учетом
- 45 чувствительности теста.

В сыворотке крови уровень трансформирующего фактора роста TGF-β2 составил 6097,2 пкг/мл, что позволяло предположить неблагоприятное течение опухолевого

процесса. Проведена брахитерапия.

Через 6 месяцев наблюдения отмечали сохранение остаточной опухоли, наличие гемофтальма, усиление вторичной отслойки сетчатки. Таким образом, исследование в сыворотке крови уровня трансформирующего фактора роста TGF-β2 свидетельствовало о неблагоприятном течении МХ, однако менее выражены экссудативно-геморрагические осложнения после проведенного лечения. Рекомендовано динамическое наблюдение через 4 месяца, дополнительный курс рассасывающей и дегидратационной терапии.

Таким образом, исследование в сыворотке крови уровня трансформирующего фактора роста TGF-β2 и увеличение его более 5000 пкг/мл, может свидетельствовать о неблагоприятном течении начальной МХ и прогнозировать осложненное течение послеоперационного периода.

Пример 4. Пациентка Т., 47 лет обратилась с жалобами на снижение зрения левого глаза.

Проведенные офтальмологические исследования:

Визометрия: Visus OS - 0,3 н.к.,

Visus OD - 1,0.

Тонометрия: ВГД OD - 17 мм.рт.ст., OS - 17 мм.рт.ст.

Биомикроскопия: OU - спокоен, среды прозрачны,

Прямая офтальмоскопия:

OD - ДЗН бледно-розовый, границы четкие. В макулярной зоне - рефлекс четкий. На периферии очаговой патологии не выявлено.

OS - На глазном дне - ДЗН бледно-розовый, границы четкие. Юкстапапиллярно по меридианам с 12 до 13 часов определяется проминирующее образование аспидного цвета, с нечеткими, неровными границами, гладкой поверхностью. На поверхности опухоли оранжевый пигмент и экссудат.

Эхография:

OD - «+» - ткань не определяется,

OS - «+» - ткань с проминенцией 2,2 мм, диаметром основания 8,9 мм.

Взята цельная кровь из локтевой вены натощак в утренние часы (с 9.00 - 10.00 ч) при помощи вакуумных систем в пробирки Vacuette®. Исследование цитокина трансформирующего фактора роста (TGF-β2) проводили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов СВА (BD Biosciences, США). Снятие и обработка данных осуществлялась с помощью многорежимного фотометра Cytation 5 (Biotek, США). Пробы хранились при температуре -70°C. В каждой пробе определяли концентрацию трансформирующего фактора роста TGF-β2. Оценку результатов проводили с учетом чувствительности теста.

В сыворотке крови уровень трансформирующего фактора роста TGF-β2 составил 4789,4 пкг/мл, что позволяло предположить благоприятное течение опухолевого процесса. Проведена транспупиллярная термотерапия.

Через 6 месяцев наблюдения отмечали хориоретинальный рубец (благоприятное послеоперационное течение), что подтверждает правильность прогноза при исследовании в сыворотке крови уровня трансформирующего фактора роста TGF-β2.

Таким образом, исследование в сыворотке крови уровня трансформирующего фактора роста TGF-β2 и увеличение его в 2 и более раз может свидетельствовать о неблагоприятном течении начальной МХ и прогнозировать осложненное течение послеоперационного периода. Пример 5. Пациентка Н., 52 года обратилась с жалобами на снижение зрения левого глаза.

Проведенные офтальмологические исследования:

Визометрия: Visus OS - 0,6 н.к.,

Visus OD - 1,0.

Тонометрия: ВГД OD - 15 мм.рт.ст., OS - 15 мм.рт.ст.

Биомикроскопия:

5 OU - спокоен, среды прозрачны,

Прямая офтальмоскопия:

OD - ДЗН бледно-розовый, границы четкие. В макулярной зоне - рефлекс четкий. На периферии очаговой патологии не выявлено.

10 OS - На глазном дне - ДЗН бледно-розовый, границы четкие. На средней периферии по меридианам с 15 до 16 часов определяется проминирующее образование серого цвета, с нечеткими, неровными границами, гладкой поверхностью. На поверхности опухоли оранжевый пигмент и экссудат.

Эхография:

OD - «+» - ткань не определяется,

15 OS - «+» - ткань с проминенцией 2,1 мм, диаметром основания 7,9 мм.

Взята цельная кровь из локтевой вены натощак в утренние часы (с 9.00 - 10.00 ч) при помощи вакуумных систем в пробирки Vacuette®. Исследование цитокина трансформирующего фактора роста (TGF-β2) проводили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов CBA (BD Biosciences, США). Снятие и обработка данных 20 осуществлялась с помощью многорежимного фотометра Cytation 5 (Biotek, США). Пробы хранились при температуре -70°C. В каждой пробе определяли концентрацию трансформирующего фактора роста TGF-β2. Оценку результатов проводили с учетом чувствительности теста.

В сыворотке крови уровень трансформирующего фактора роста TGF-β2 составил 25 6164,09 пкг/мл, что позволяло предположить неблагоприятное течение опухолевого процесса. Проведена брахитерапия.

Через 6 месяцев наблюдения отмечали сохранение остаточной опухоли, наличие гемофтальма, усиление вторичной отслойки сетчатки. Таким образом, исследование в 30 сыворотке крови уровня трансформирующего фактора роста TGF-β2 свидетельствовало о неблагоприятном течении МХ, однако менее выражены экссудативно-геморрагические осложнения после проведенного лечения. Рекомендовано динамическое наблюдение через 4 месяца, дополнительный курс рассасывающей и дегидратационной терапии.

Через 6 месяцев наблюдения отмечали хориоретинальный рубец (благоприятное послеоперационное течение), что подтверждает правильность прогноза при 35 исследовании в сыворотке крови уровня трансформирующего фактора роста TGF-β2.

Таким образом, исследование в сыворотке крови уровня трансформирующего фактора роста TGF-β2 и увеличение его более 5000 пкг/мл, может свидетельствовать о неблагоприятном течении начальной МХ и прогнозировать осложненное течение послеоперационного периода.

40

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования неблагоприятного течения начальной меланомы хориоидеи после органосохранного лечения, отличающийся тем, что в сыворотке крови до проведения органосохранного лечения определяют уровень трансформирующего 45 ростового фактора TGF-β2 и при его увеличении более 5000 пкг/мл прогнозируют неблагоприятное течение.