

сегодня диапазон от $0,03 \pm 0,0001$ ньютон/мм² (таблетки ксефокама (лорноксикама по 4 мг, Никомед) до $160 \pm 0,3$ ньютон/мм² (таблетки кеторола, Dr.Reddy's, Индия).

Указанные данные позволяют разделить все лекарства на 2 группы по значению их твердости, а именно – на «мягкие» и «твердые» таблетки.

В группу относительно мягких таблеток вошли ксефокам, ацеклофенак, фенигидин, дексаметазон, ацетилсалициловая кислота, но-шпалгин, эфлоркс, мирлокс, анальгин, офлоксацин и нурофен. При этом самыми «мягкими» таблетки (со значениями твердости менее 2 н/мм²) оказались таблетки ацетилсалициловой кислоты, анальгина, аэртала, нурофена и но-шпалгина.

В группу относительно твердых таблеток вошли диклофенак натрия, нимесулид, пектусин, сульфосалазин, фромилд, преднизолон, амписид и кеторол. При этом самыми «твердыми» таблетками (со значениями твердости более 70 н/мм²) оказались таблетки диклофенака натрия,

нимесулида, пектусина, сульфосалазина, фромилда, преднизолона, амписида и кеторола

Следовательно, твердость таблетированных препаратов может отличать их друг от друга практически в 5333 раза!

Таким образом, проведенное нами определение фармацевтических диапазонов значений массы, диаметра, высоты, объема, таблетированных препаратов из разных фармакологических групп свидетельствует о том, что значения твердости некоторых таблеток лекарственных средств могут выходить за рамки безопасности для слизистой оболочки, зубов и стоматологических конструкций при разжевывании таблеток в полости рта.

В связи с этим для уменьшения травмирующего действия таблеток предлагается стандартизировать их твердость в пределах значений удельного деформирующего давления мягких таблеток. Для определения твердости предложено определять величину удельного деформирующего давления в единицах Брюнеля по Роквеллу с помощью твердомера.

Литература:

1. Коровяков А.П., Вахрушев Я.М., Стрелков Н.С., Ураков А.Л., Уракова Н.А. и др. Индивидуальные особенности управления процессом физического перемещения твердых и жидких лекарственных форм внутри желудка // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2003. - № 1. - С. 30 - 32.
2. Стрелков Н.С., Ураков А.Л., Коровяков А.П., Муравьева Т.М., Корепанова М.В., Уракова Н.А., Фейгин В.П. Клинические особенности пассивной внутрижелудочной фармакокинетики вязжущих, обволакивающих, адсорбирующих и антацидных лекарственных средств // Морфологические ведомости. - 2002. - № 3. - С. 95 - 96.
3. Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Уракова Н.А. и др. Особенности местного действия таблеток, содержащих аскорбиновую кислоту, на зубную эмаль и слизистую оболочку рта и желудка // Медицинский вестник Башкортостана. - 2007. - № 3 - 4. - С. 108 - 112.
4. Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Уракова Н.А. и др. Ультразвуковое исследование как метод визуализации процесса перемещения твердых лекарственных форм внутри желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2008. - № 2. - С. 27-29.
5. Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Уракова Н.А. и др. Использование физико-химических факторов местного действия таблеток аскорбиновой кислоты для предотвращения деминерализации зубной эмали и ожога слизистой оболочки ротовой полости и желудка // Клиническая стоматология. - 2007. - № 3. - С. 40 - 44.
6. Ураков А.Л., Уракова Н.А. Использование закономерностей гравитационной внутриполостной фармакокинетики лекарственных средств для управления процессом их перемещения внутри полостей // Биомедицина. - 2006. - № 4. - С. 66 - 67.
7. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Карлова Т.Б. и др. Прикладное значение возможностей ультразвуковой визуализации таблеток, драже и капсул при введении их в желудок // Вестник Российского университета дружбы народов. - 2008. - № 7. - С. 574 - 577.
8. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Михайлова Н.А., Решетников А.П. Неспецифические свойства таблеток, влияющие на перемещение и действие лекарств в ротовой полости, желудке и кишечнике. Медицинская помощь. - 2007. - № 5. - С. 49 - 52.
9. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Решетников А.П. и др. Энтероколит, гастрит, стоматит, гингивит и кариес вызывают таблетки ацетилсалициловой кислоты // Медицинский альманах. - 2008. - № 2. - С. 45 - 48.
10. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Решетников А.П. и др. Способ изготовления и установки стоматологической конструкции // Патент на изобретение № 2469640 RU. заявл. 18.10.2011; опубл. 20.12.2012. - Бюл. - 2012/ № 35.
11. Urafov A.L., Strelkov N.S., Lipanov A.M., Dementiev V.B., Urafova N.A. et al. Physical-chemical and hydrodynamical ways of increasing safety of intestine // Химическая физика и мезоскопия. - 2007. - Т. 9. - № 3. - С. 231 - 238.

© В.М. Напольских, И.В. Чураков, 2013
УДК 616-006:614.2(470)(075.8)

В.М. Напольских, И.В. Чураков

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВРЕМЕННОГО И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Кафедра онкологии (зав. кафедрой – проф. В.М. Напольских)
ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

Приведены некоторые результаты влияния временного периода до обращения пациентов с диагнозом «меланома кожи» за специализированной медицинской помощью в поликлинику онкологического диспансера на последующее течение и исходы данного заболевания у них. Описаны некоторые отдаленные результаты специализированного лечения этих пациентов.

Ключевые слова: меланома кожи, сочетанная химиоиммунотерапия, безрецидивный период, выживаемость.

THE ESTIMATION OF INFLUENCE THE TIME AND SOME OTHER PROGNOSTIC FACTORS
BY THE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH BLACK CANCER

V.M. Napol'skih, I.V. Tchurakov

Some results of influence of the period of the time before the treatment of patients with diagnosis «black cancer» in the oncological dispenser on the prognosis of this disease were pointed out this state. Also the prolonged results of the specific treatment about these patients were described in this state too.

Key words: black cancer, combined chemical-immunological treatment, unrecidival period, survival.

Меланома кожи относится, по своей сути, к одной из самых агрессивных злокачественных опухолей чело-

веческого организма, склонной к раннему смешанному лимфогематогенному метастазированию.

За последние 40 лет заболеваемость меланомой кожи в мире возросла примерно в 3 раза. На территории Российской Федерации за последние 15 лет также отмечен неуклонный рост заболеваемости данной патологией (в среднем на 70%). В основе этого лежит множество причинных факторов, которые не только сами по себе, но и в комбинации способны привести к злокачественной трансформации невисов. Однако, по мнению большинства исследователей, наиболее значимым фактором малигнизации следует считать воздействие на кожу человека ультрафиолетового излучения (до 70-80% случаев) [1, 2, 3].

Цель исследования: В связи с тем, что одной из характерных особенностей меланомы кожи является ее малая чувствительность к современным цитостатическим препаратам, мы решили изучить некоторые тенденции влияния на течение и исход данной патологии нескольких прогностических факторов.

Задачи исследования: 1. Выяснить характер влияния на течение меланомы кожи временного периода с момента появления первых симптомов заболевания (рост пигментного образования, появления болевого синдрома и кровотечения из опухоли) до обращения пациента за специализированной медицинской помощью в онкологический диспансер. 2. Изучить особенности влияния на опухолевой процесс патоморфологических характеристик первичной опухоли (уровень инвазии в дерму опухолевых клеток, толщина опухоли). 3. Оценить эффективность примененных методов лечения на исходы заболевания.

Материалы и методы: Нами был проведен ретроспективный анализ 173 амбулаторных карт пациентов, впервые вставших на учет в онкологическом диспансере за исследуемый нами трехлетний интервал (с 2006 по 2008 года, включительно). Статистическая обработка материала проводилась при помощи пакета компьютерных программ BIOSTAT 4.3. Вся совокупность была сознательно разделена на две выборки. Первая выборка состояла из 76 амбулаторных карт пациентов, впервые вставших на учет в онкологическом диспансере с верифицированным диагнозом «меланома кожи» с 2006-го по 2008-ой год, включительно, но умерших от различных причин до 2010 года, включительно. Вторая выборка включала в себя 97 амбулаторных карт пациентов, также впервые вставших на учет с диагнозом «меланома кожи» в онкологическом диспансере с 2006 по 2008 исследуемые года, но продолжающие жить в настоящее время.

Возрастной состав в обеих выборках колебался в достаточно широких пределах: по первой группе пациентов он составил от 35 до 92 лет. Средний возраст по 1-ой группе составил $62,42 \pm 1,45$ года. Во второй группе – от 28-ми до 93-х лет. При этом средний возраст составил $58,04 \pm 1,53$ года.

Половой состав обеих выборок также был разнороден: в первой группе пациентов – мужчины составили 33 человека ($43,42 \pm 5,70\%$), женщины – 43 ($56,58 \pm 5,70\%$) соответственно. При этом достоверно преобладали женщины ($\chi^2=2,132$; $n=1$; $p<0,5$). Во второй группе пациентов – женщины составили 69 ($71,13 \pm 4,50\%$) человек, мужчины – 28 ($28,87 \pm 4,50\%$), преобладание в этой группе женщин было статистически достоверным ($\chi^2=32,990$; $n=1$; $p<0,001$).

При анализе распределения контингента обеих выборок между городом Ижевском и районами Удмуртской республики были получены следующие данные: в первой группе на жителей столицы приходилось 40 ($52,63 \pm 5,70\%$) человек, в то время как на районы лишь 36 ($47,37 \pm 5,70\%$). При этом статистически достоверно значимого преобладания контингента жителей города Ижевска над пациентами из районов Удмуртской республики не было ($\chi^2=0,237$;

$n=1$; $p>0,5$). Во второй группе – на районы Удмуртской республики пришлось 58 ($59,79 \pm 5,00\%$) человек, в то время как на жителей города Ижевска – 39 ($40,21 \pm 5,00\%$) человек. Преобладание населения из районов Удмуртской республики над проживающими в городе Ижевске по 2-ой группе было статистически достоверным ($\chi^2=6,680$; $n=1$; $p<0,01$).

Первичная регистрация лиц с верифицированным диагнозом «меланома кожи» по первой группе за анализируемый нами период с 2006 по 2008гг. была различной с преимущественной постановкой на учет в 2006 и 2007 годах и с последующим резким спадом в 2008 году (32, 31, 13 случаев соответственно). При этом случаи первичной регистрации пациентов в 2006 году достоверно преобладали над аналогичным показателем в 2007 и 2008гг. ($\chi^2=3,184$; $n=1$; $p<0,1$). Во второй группе большинство случаев первичного взятия на учет пациентов с диагнозом «меланома кожи» отмечалось в 2008 году – 36 ($37,11 \pm 4,90\%$). На 2006-й и 2007-й исследуемые годы первичное взятие на учет и регистрация пациентов по поводу меланомы кожи составило 32 ($32,99 \pm 4,80\%$) и 29 ($29,90 \pm 4,60\%$) случаев соответственно. При этом первичная регистрация пациентов с меланомой кожи, пришедших на 2008 год было статистически достоверным ($\chi^2=11,876$; $n=1$; $p<0,001$).

Средний период обращения за специализированной медицинской помощью в первой группе пациентов составил $16,49 \pm 2,91$ мес. Во второй анализируемой группе средний период обращения составил $22,11 \pm 4,43$ месяца. При этом период обращения за медицинской помощью объектов первой выборки был достоверно меньше, чем у контингента второй ($t=-0,998$; $n=171$; $p<0,5$).

Ведущими локализациями первичной опухоли у пациентов первой группы явились туловище, нижние и верхние конечности: 32 ($42,10 \pm 5,70\%$), 25 ($32,90 \pm 5,40\%$) и 10 ($13,15 \pm 3,90\%$) случаев соответственно. Довольно редко встречалось поражение лица и волосистой части головы и шеи – 3 ($3,95 \pm 2,20\%$) и 6 ($7,90 \pm 3,10\%$) случаев соответственно. При этом достоверно чаще среди прочих локализаций первичной опухоли встречалось туловище ($\chi^2=3,184$; $n=1$; $p<0,1$). У пациентов второй группы была следующая картина: ведущими локализациями пигментных образований по данным выборки явились кожа туловища и нижних конечностей – 46 ($47,42 \pm 5,10\%$) и 26 ($26,81 \pm 4,50\%$) случаев соответственно. Из других локализаций встречалось поражение кожи верхних конечностей в 11 ($11,34 \pm 3,20\%$), лица в 6 ($6,19 \pm 2,40\%$), волосистой части головы в 3 ($3,09 \pm 1,08\%$), уха и наружного слухового прохода в 3 ($3,09 \pm 1,08\%$) случаев, локализация первичной опухоли на коже туловища и нижних конечностей были статистически достоверными ($\chi^2=43,629$; $n=1$; $p<0,001$).

Ведущей стадией у пациентов первой группы была II-ая – 35 ($46,05 \pm 5,70\%$) случаев, остальные стадии первичной распространенности опухолевого процесса распределились следующим образом: III-я стадия – 18 ($23,68 \pm 4,90\%$), I-ая стадия – 13 ($17,11 \pm 4,30\%$) и IV-ая стадия – 10 ($13,16 \pm 3,90\%$) наблюдений соответственно. При этом вторая стадия заболевания достоверно встречалась чаще ($\chi^2=0,658$; $n=1$; $p<0,5$). Во второй анализируемой группы ведущей явилась 2 стадия заболевания 46 ($47,42 \pm 5,10\%$) случаев. На другие стадии меланомы кожи пришлось: на I-ую – 42 ($43,30 \pm 5,00\%$), на 3-ью – 7 ($7,22 \pm 2,60\%$) и на 4-ую – 2 ($2,06 \pm 1,40\%$) случаев. Следует отметить, что в данной выборке ведущими были ранние стадии опухолевого процесса, которые были статистически достоверными ($\chi^2=125,443$; $n=1$; $p<0,001$).

Достоверно чаще у пациентов первой группы встречался III уровень инвазии опухолевых клеток в дерму 22

(28,95±5,20%) случая ($\chi^2=25,289$; $n=1$; $p<0,001$). Показатели инвазии меланокитов в дерму по Clark по результатам ретроспективного исследования были представлены следующими значениями: I-ый уровень инвазии по данной выборке не встречался, на II-ой, IV-ый и V-ый уровни инвазии пришлось 4 (5,26±2,60%), 21 (27,63±5,10%) и 11 (14,47±4,00%) соответственно. Заслуживают отдельного внимания 18 (23,69±4,90%) амбулаторных карт, в которых уровень инвазии в дерму по Clark не был установлен, вследствие нерадикально выполненных операций по месту медицинского обслуживания пациентов. У пациентов второй группы были следующие данные – ведущим уровнем инвазии в дерму опухолевых клеток по нашей выборке был III-й – 30 (30,93±4,70%) случаев, отмечена и его статистическая достоверность ($\chi^2=26,722$; $n=1$; $p<0,001$). На остальные уровни пришлось следующие значения: на I-ый – 6 (6,19±2,40%), на II-ой – 22 (22,68±4,30%), на IV-ый – 15 (15,46±3,70%) и на V-ый – 8 (8,25±2,80%) случаев соответственно. Следует также отметить, что в 16 амбулаторных картах уровень инвазии в дерму не был выставлен. Вероятнее всего, это объясняется теми же причинами, что и в первой группе.

Достоверно чаще по результатам первой группы пациентов встречалась первичная опухоль толщиной 4 и более миллиметров – 27 (35,53±5,50%) случаев ($\chi^2=11,605$; $n=1$; $p<0,001$). Ретроспективное исследование показало, что в изучаемой выборке наблюдений первичной опухоли толщиной менее 0,75 мм не было, на интервалы от 0,75 до 1,5 мм. и от 1,5 – 4,0 мм. пришлось 5 (6,57±2,80%) и 19 (25,00±5,00%) случаев соответственно. Обращает на себя внимание и тот факт, что в 25 (32,90±5,40%) случаях толщина первичной опухоли не была выставлена, что, по-видимому, обусловлено теми же причинами, по которым не был выставлен и уровень инвазии в дерму по Clark. Ведущими значениями толщины первичной опухоли у пациентов второй группы были показатели, расположенные в интервалах от 1,5 до 4 миллиметров и более 4-х миллиметров, что составило в абсолютных цифрах 45 из 97 случаев. При этом в интервале от 1,5 до 4 мм. было 23 (23,71±4,30%), а в интервале более 4 мм. – 22 (22,68±4,30%) случаев соответственно. На остальные интервалы: до 0,75 мм. и от 0,75 до 1,5 мм. пришлось – 4 (4,12±2,00%) и 19 (19,59±4,00%) объектов соответственно. Следует отметить, что толщина первичной опухоли, находящаяся в промежутке от 1,5 до 4 мм. является статистически достоверным показателем ($\chi^2=12,971$; $n=1$; $p<0,001$). Обращает на себя внимание и тот факт, что в 29 амбулаторных картах толщина первичной опухоли не была выставлена. Вероятно, это связано с теми же причинами, что и в случае с показателем уровня инвазии в дерму опухолевых клеток.

Хирургический метод достоверно занимал ведущее место в структуре специализированной медицинской помощи пациентам первой группы, не только в качестве единственного ее способа, но и как ведущий этап комбинированного лечения (радикальная операция и последующие курсы химиотерапии) ($\chi^2=73,921$; $n=1$; $p<0,001$). У пациентов второй анализируемой группы хирургический метод лечения также являлся ведущим методом лечения как в качестве самостоятельного, так и ведущего этапа комбинированного лечения, что является статистически достоверным параметром ($\chi^2=36,371$; $n=1$; $p<0,001$).

По результатам первой группы: безрецидивный период по выборке, получившей только хирургический

метод специализированного лечения, (38 человек) составил 20,59±2,58 месяцев. В тоже время в группе, получившей комбинированное лечение, состоявшее из хирургического этапа с последующими курсами сочетанной химиоиммунотерапии, (27 человек) период до прогрессирования заболевания составил лишь 11,33±1,70 месяцев. При сравнении данных выборки отмечается достоверно значимое превышение сроков безрецидивного периода в группе, получившей только хирургическое лечение ($t=2,74$; $n=63$; $p<0,008$).

Безрецидивный период в среднем по первой выборке составил 15,94±1,64 месяца. По второй выборке – средняя длительность безрецидивного периода составила 40,09±1,67 месяца. Следует отметить, что при сравнении данного показателя обеих выборок была выявлена статистически достоверное превышение сроков безрецидивного периода по объектам второй выборки ($t=10,150$; $n=171$; $p<0,001$).

Достоверно чаще случаи летального исхода пациентов по нашей выборке приходились на 2008 год – 23 (30,26±5,30%) случая ($\chi^2=22,132$; $n=1$; $p<0,001$), по остальным годам картина была следующей: на 2006 год пришлось 5 (6,58±2,80%), 2007 год – 9 (11,84±3,70%), 2009 год – 19 (25,00±5,00%) и 2010 год – 20 (26,32±5,10%) случаев. Среди непосредственных причин летального исхода в анализируемой выборке достоверно чаще встречалось прогрессирование меланомы кожи в 71 (93,42±2,80%) случае ($\chi^2=111,184$; $n=1$; $p<0,001$). На другие причины летального исхода, в частности тяжелую сердечнососудистую патологию, печеночную недостаточность и т.д. пришлось 5 (6,58±2,80%) случаев.

При изучении показателя пятилетней выживаемости пациентов, впервые вставших на учет в ГУЗ РКОД МЗ УР в 2006-ом году, по обеим выборкам при использовании метода Каплан-Мейера был вычислен показатель пятилетней выживаемости, который составил 50,00±6,20%, с медианой выживаемости 3 года.

Заключение: Анализируя наш материал, изучая результаты лечения больных меланомой кожи в зависимости от сроков их обращения за медицинской помощью, сопоставляя полученные данные с основными прогностическими факторами, мы можем предположить следующее:

Разница в сроках обращения контингента обеих групп, возможно, связана с более агрессивным течением меланомы кожи среди пациентов I-ой группы, что и побуждало их к более раннему обращению. Именно агрессивность опухоли можно считать основным неблагоприятным признаком, так как предпринятое комбинированное лечение не привело в дальнейшем к увеличению сроков клинической ремиссии.

При анализе показателей: уровень инвазии опухолевых клеток в дерму и толщины опухоли в обеих группах, наши данные подтверждают общепринятые предположения об обратной зависимости выживаемости больных от увеличения последних.

При анализе эффективности применяемых методов лечения у больных меланомой кожи, нами была выявлена закономерность существенного сокращения сроков безрецидивного периода среди пациентов, получивших комбинированное лечение. Возможно, это связано также с агрессивностью меланомы, хотя и не исключается возникновение у больных индуцированного цитостатиками и $\alpha 2$ -рекомбинантными интерферонами иммунодефицитного состояния.

Литература:

1. Анисимов В.В. Меланома кожи (перспективы улучшения диагностики и лечения): Автореф. дис... д-ра мед. наук. – СПб., 2000. – С. 3.
2. Барчук А.С. Хирургическое лечение меланом. Практическая онкология 2001.; 4 (8): 30-6.
3. Галайчук І.Й. Клінічна онкологія. В: Меланома шкіри. Тернопіль: Укрмедкнига, 2003: 74-91.