

ный прогноз — меньшая частота рецидивов заболевания. При этом проводимые сопоставления частоты рецидивов и выраженности терапевтического патоморфоза показали четкую корреляцию между найденными морфологическими изменениями и частотой появления рецидива, который отмечался только при отсутствии терапевтического патоморфоза или при его выраженности I и II степени. Такая четкая взаимосвязь прогноза заболевания со степенью выраженности патоморфоза позволяет использовать последний как критерий для применения дальнейшего дополнительного терапевтического лечения или изменения тактики ведения больного.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Александров Н. Н., Фурманчук А. Д. // *Вопр. онкол.* — 1982. — № 4. — С. 89—95.
2. Голдобенко Г. В., Дурнов Л. А., Кныш В. И. и др. // *Мед. радиол.* — 1987. — № 7. — С. 36—38.
3. Гольберт Э. В., Дарьялова С. А. // *Харьковский мед. ин-т. Науч. конф.: Материалы.* — Харьков, 1967. — С. 32.
4. Краевский Н. А., Соловьев Ю. Н., Ольховская И. Г. и др. // *Арх. пат.* — 1980. — № 8. — С. 3—8.
5. Лавникова Г. А. // *Вестн. АМН СССР.* — 1976. — № 6. — С. 13—19.
6. Луишиков Е. Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека. — М., 1977.
7. Светицкий П. В. // *Опухоли головы и шеи.* — М. — 1987. — Вып. 8. — С. 55—59.
8. Egawa S., Fukiya J., Fkine J. et al. // *Asin Med. J.* — 1987. — Vol. 30. — P. 20—28.
9. Holt Y., Stanford R. // *Brit. J. Radiol.* — 1986. — Vol. 59. — P. 795—796.

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616.3-006.04-089-06:615.849.19

Е. О. Карташева, Ю. П. Кувишинов, О. В. Чистякова,
В. В. Чвыков, О. Д. Михеевич

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРА НА ПАРАХ МЕДИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

НИИ клинической онкологии, НПО ВНИИ физико-технических
и радиотехнических измерений

В последнее десятилетие в клинической практике все более широкое применение находит низкоинтенсивное лазерное излучение различной длины волн, используемых для стимуляции регенераторных процессов при различных патологических состояниях [4]. Одной из областей клинической медицины, в которой применение низкоинтенсивного лазерного излучения может существенно расширить терапевтические возможности, является эндоскопическое лечение различных воспалительных эрозивно-язвенных осложнений у онкологических больных, особенно нуждающихся в стимуляции местных регенераторных процессов и общих защитных сил организма при длительно текущих анастомозитах, рефлюкс-эзофагитах, язвах анастомозов и других патологических состояниях, сопровождающихся выраженным болевым синдромом и трудно поддающихся медикаментозной терапии [3].

follow-up years in the group with thermoradiotherapy and 6 patients in the control group receiving radiotherapy.

These data correlated with degree of pathomorphosis. In the thermoradiotherapy group of the 3 relapsing patients 2 had grade I and 1 grade II pathomorphosis.

Of the 6 relapsing patients in the radiotherapy group 3 had grade I and 3 no signs of radiation pathomorphosis.

There were no disease recurrence in any patients with grade III-IV pathomorphosis. At the same time of the 24 patients in both groups 9 (37.5%) patients with no or low grade pathomorphosis developed relapses. Thus, our findings show that preoperative thermoradiotherapy induces more marked changes associated with therapeutic pathomorphosis and allows more favorable prognosis as lower recurrence rate. There is a clear correlation of degree of the morphological changes discovered and recurrence rate. Disease recurrence was detected only in cases with no or grade I-II pathomorphosis. This clear dependence of disease prognosis upon degree of therapeutic pathomorphosis allows the latter to be used as a criterion for choice of further adjuvant therapy or other modality of treatment of patients.

Поступила 17.07.92 / Submitted 17.07.92

Е. О. Kartasheva, Yu. P. Kuvshinov, O. V. Chistyakova,
V. V. Chvykov, O. D. Mikhaevich

APPLICATION OF COPPER VAPOR LASERS IN TREATMENT OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF ESOPHAGEAL AND GASTRIC CANCER

Research Institute of Clinical Oncology, Research Institute
for Physical Technical and Radiochemical Measurements

Low intensity laser radiation of various wavelengths has been widely applied over the recent decade in the clinical practice to stimulate regeneration in various pathologies [4]. The use of low intensity laser radiation may increase efficacy of endoscopic therapy of various inflammatory erosions and ulcers in cancer patients who need stimulation of local regeneration and general body protection during long-term anastomosis, reflux-esophagitis, anastomotic ulcers and similar diseases that are accompanied with pronounced pain syndrome and respond poorly to medication [3].

The purpose of our investigation was to evaluate efficacy of treatment for complications of radical surgery on esophagus and stomach using copper vapor lasers.

25 patients with inflammatory erosions and ulcers following radical surgery on the esophagus and stomach

Распределение больных, перенесших операции на пищеводе и желудке, по характеру оперативного вмешательства и срокам возникновения осложнений
Case distribution after surgery on esophagus and stomach with respect to type of surgery and onset of complications.

Характер осложнения	Число больных	Вид операции			Срок возникновения осложнений				
		проксимальная резекция	дистальная резекция	гастрэктомия	до 3 мес	3—6 мес	6 мес — 1 год	1—3 года	более 3 лет
Эрозивный рефлюкс-эзофагит Erosive reflux-esophagitis	6	3	—	3	1	1	2	1	1
Анастомозит Anastomositis	9	2	6	1	1	1	2	4	1
Эрозивный рефлюкс-эзофагит+анастомозит Erosive reflux-esophagitis+anastomositis	6	2	—	4	1	1	2	1	1
Пептическая язва анастомоза Peptic ulcer of anastomosis	4	1	2	1	—	—	1	2	1
Всего... Total...	25	8	8	9	3	3	7	8	4
Complication	No. of cases	proximal resection	distal resection	gastrectomy	within 3 mo	3—6 mo	6 mo—1 y	1—3 y	more than 3 y
		Radical surgery			Complication onset				

Цель нашей работы — оценка эффективности лечения осложнений после радикальных операций на пищеводе и желудке с помощью лазера на парах меди.

В отделении эндоскопии ОНЦ РАМН 25 больным с воспалительными эрозивно-язвенными осложнениями после радикальных операций на пищеводе и желудке проводилось лечение с использованием малогабаритной лазерной установки на парах меди. Параметры выходного излучения следующие: длина волн генерации — 510, 578 нм; режим генерации — импульсный (длительность импульсов 20 нс; частота повторений 10 кГц); средняя мощность излучения — 3 Вт. Больные получали дозы от 5 до 20 Дж/см² в зависимости от времени экспозиции при плотности мощности 0,5—1,0 Вт/см². Сеансы лазерной терапии проводились с интервалом в 1 день, причем количество сеансов варьировало от 6 до 15 в зависимости от степени выраженности воспалительных изменений. Контрольное эндоскопическое исследование проводили больным через 1, 3, 6 мес, а затем 1 раз в год. С целью контроля лазерной терапии, а также исключения рецидива у всех больных были изучены морфологические изменения слизистой оболочки до начала лечения, в конце его и при каждом контрольном осмотре пациентов. В эти же сроки в крови изучали содержание молекул средних масс (МСМ) [2] для определения степени эндогенной интоксикации организма и в зависимости ее от интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Интенсивность процессов ПОЛ определяли по содержанию малонового диальдегида (МДА) [1]. Кроме того, изучали активность ферментов антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы [5] и каталазы [6, 7]. Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых лиц.

Обследовано 25 больных (19 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 28 до 77 лет. Больные жаловались на боли за грудиной при прохождении пищи, тошноту, рвоту, горечь во рту, чувство жжения в эпигастральной области, дисфагию различной степени тяжести.

received treatment using a copper vapor laser unit at the Endoscopy Department of CRC RAMS. Parameters of the output radiation were: generation wavelength 510, 578 nm; generation mode pulses (pulse duration 20 ns; repetition frequency 10 kHz); mean radiation power 3 W. The patients received doses of 5 to 20 J/cm² depending upon exposure time at power density 0.5—1.0 W/cm². Laser therapy procedures were performed at a 1-day interval, the number of the procedures ranging from 6 to 15 depending upon degree of inflammatory changes. The patients were examined at 1, 3, 6 months, and then once a year. To control laser therapy and prevent relapsing all the patients underwent study of the mucosa before, after treatment and at every check examination. At the same intervals the patients were studied for serum medium weight molecules (MWM) [2] in order to assess endogenous intoxication of the body and its dependence upon lipid peroxidation (LP) intensity. The LP intensity was assessed by content of malonic dialdehyde (MDA) [1]. Besides, we studied activity of antioxidant protection enzymes, such as superoxide dismutase [5] and catalase [6, 7]. The control group was composed of 30 normal volunteers.

The test group consisted of 25 patients (19 males and 6 females) of age ranging from 28 to 77 years. The patients complained of chest pain during food passage, nausea and vomiting, bitter taste, epigastric burning, dysphagia of various degree.

Endoscopy discovered erosive changes in esophageal and anastomotic mucosa associated with food ingestion in most patients (table 1). Four patients presented peptic ulcer. Onset of the changes was detected at different terms following surgery (3 mo to 3 years). Most complications occurred from 6 mo to 3 years following surgery. This group of the patients responded to therapy as readily as the patients with shorter disease duration, and we failed to establish dependence of therapy outcomes on time of postoperative complication onset.

При эндоскопическом исследовании у большинства больных выявлены эрозивные изменения слизистой оболочки пищевода и зоны анастомоза (табл. 1), связанные с забросом пищи. Пептическая язва анастомоза была у 4 больных. Указанные осложнения возникали в различные сроки после операций (от 3 мес до 3 лет). Больше количество осложнений пришлось на сроки от 6 мес до 3 лет. Однако эта группа больных так же хорошо поддавалась лечению, как и пациенты с небольшой длительностью заболевания, и нами не было выявлено зависимости результатов лечения от сроков возникновения послеоперационных осложнений.

Регулярный визуальный контроль за состоянием облучаемых участков позволил выявить определенные закономерности динамики их заживления. После 1—2 сеансов у больных с пептическими язвами, как правило, наблюдалось усиление гиперемии и отека слизистой оболочки краев, в некоторых случаях появлялись петехиальные высыпания. Необходимо отметить, что у 2 из 4 больных диаметр язвы составил 0,5 см, у 1 — 1,5 см и у 1 — 2 см. У больных с эрозивными рефлюкс-эзофагитами в этот период наблюдалось повышение кровоточивости слизистой оболочки в зоне эрозий. Последние становились отчетливо отграниченными от непораженной слизистой оболочки ободком гиперемии. У основной массы больных, несмотря на визуальные признаки обострения воспалительного процесса, полностью исчезали или уменьшались боли. Этот факт имеет большое значение, так как болевой синдром часто выступает на первый план у данной категории больных и обуславливает функциональную дисфагию. У 12 больных отмечалось усиление болей после проведения первого сеанса, однако уже после второго отмечалось полное купирование болевого синдрома. Через 3—5 сеансов дно язвы постепенно очищалось от некротического налета. К этому моменту, как правило, исчезают отек и гиперемия краев язвы, эрозии становятся более бледными. У 3 больных с пептическими язвами анастомоза наблюдалась эпителизация язвы без образования рубца, у 1 больного — с образованием линейного рубца белесоватого цвета. У пациентов с эрозивными изменениями отмечалось полное исчезновение эрозий, которые по мере проведения лазерной терапии уменьшались в размерах и пораженные участки постепенно замещались неизменной слизистой оболочкой. У больных с анастомозитами (9 человек) эндоскопически не наблюдалось изменений слизистой оболочки, и после окончания лечения также имела место ее гиперемия. Однако субъективно больные отмечали уменьшение болей и улучшение общего самочувствия.

Срок наблюдения за больными составили от 3 мес до 1 года. В сроки до 3 мес стойкий терапевтический эффект был получен у всех больных. У 2 пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом возник рецидив через 6 мес после окончания курса лазерной терапии и у 2 больных с эрозивным рефлюкс-эзофагитом в сочетании с анастомозитом рецидив возник через 1 год. Во всех случаях удалось добиться полного заживления при повторном курсе лазерного воздействия. При оценке непосредственного эффекта лазерной терапии установлено, что полное заживление эрозивно-язвенных изменений было достигнуто у 14 из 16 больных; у 5 пациентов отмечалось уменьшение размеров эрозий и воспалительных изменений.

Исследование содержания МДА с одновременным определением активности ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза и каталазы) показало, что

Таблица 2

Table 2

Показатели ПОЛ у больных с воспалительными эрозивно-язвенными осложнениями до начала лазеротерапии
LP parameters in cases with erosive and ulcerous inflammations before laser therapy.

Показатели ПОЛ	До лечения (n=30)	Контроль (n=25)
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/l	1,79±0,07*	1,56±0,03
МДА, мкмоль/л MDA, μmol/l	8,74±0,54*	7,1C0,2
Каталаза, ед/мл эр Catalase, u/ml er	40,4±2,0	43,8C3,1
Токоферол, мкмоль/л Tocopherol, μmol/l	21,0±0,56**	31,9C1,3
Супероксиддисмутаза, мкг/мл эр Superoxide dismutase, mcg/ml er	57,4±3,3*	44,2C2,05
МСМ, усл. ед. MWM, conv. u.	0,35±0,15**	0,23C0,1
LP parameter	Before treatment (n=30)	Control (n=25)

* $p < 0,1$, ** $p < 0,05$ по сравнению с контролем.
** $p < 0,05$ as compared to the control.

Regular visual control of areas exposed to radiation allowed us to discover certain regularities in their repair. After 1—2 irradiations the patients with peptic ulcers as a rule showed increased marginal mucosal hyperemia and edema, sometimes petechiasis. It should be noted that of the 4 ulcers 2 were 0.5 cm, 1 was 1.5 cm, and 1 was 2 cm in diameter. The patients with reflux-esophagitis presented increased mucosal bleeding in the erosion zones. The latter became separated from intact mucosa by hyperemia lines.

Таблица 3

Table 3

Показатели ПОЛ у больных с воспалительными эрозивно-язвенными осложнениями до и после лазеротерапии
LP parameters in cases with erosive and ulcerous inflammations before and after laser therapy

Показатели ПОЛ	До лечения (n=25)	После лечения (n=25)
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/l	1,79±0,07	1,38±0,01*
МДА, мкмоль/л MDA, μmol/l	8,74±0,54	5,1±0,21*
Каталаза, ед/мл эр Catalase, u/ml er	40,4±2,0	68,4±4,7*
Токоферол, мкмоль/л Tocopherol, μmol/l	21,0±0,56	28,7±2,6*
Супероксиддисмутаза, мкг/мл эр Superoxide dismutase, mcg/ml er	57,4±3,3	37,3±3,4*
МСМ, усл. ед. MWM, conv. u.	0,35±0,15	0,23±0,12**
LP parameter	Before treatment (n=25)	After treatment (n=25)

* $p < 0,1$, ** $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.
** $p < 0,05$ as compared to the values prior to treatment.

у 19 больных содержание МДА, уровень лактата и активность супероксиддисмутазы были повышены в среднем на 25% по сравнению с нормой (табл. 2). Это повышение сопровождалось низкой активностью каталазы, что указывает на нарушение регуляции процессов ПОЛ. В то же время в сыворотке крови было обнаружено повышенное содержание МСМ, что характеризует степень эндогенной интоксикации организма.

До начала лечения в цитологических препаратах большинства больных обнаруживались значительное количество нейтрофильных лейкоцитов, участков детрита, элементы воспаления.

При хорошем терапевтическом эффекте у больных установлено снижение токсического МДА, что сопровождалось понижением содержания МСМ и уровня лактата практически до нормы (табл. 3). Также были обнаружены повышение активности каталазы в 1,6—1,8 раза и снижение активности супероксиддисмутазы в 1,5—2 раза. Улучшение регенерации ткани, сопровождающееся нормализацией процессов ПОЛ, является одной из причин активации ядерного аппарата и системы РНК—ДНК—белок. Все это создает условия для улучшения пролиферативных процессов и уменьшает общую интоксикацию организма.

Изменения цитограмм при этом заключались в следующем: появлялись (или значительно увеличивалось их число) гистиоидные и фибробластические элементы, полибласты. Местами они образовывали скопления, обнаруживались многоядерные клетки типа клеток инородных тел; среди нейтрофильных лейкоцитов появлялись лимфоциты, иногда они преобладали; встречались единичные сосуды. Изменения со стороны плоского эпителия заключались в появлении более выраженного полиморфизма клеток и регенерирующего эпителия. Необходимо отметить, что в призматическом эпителии (группа больных с желудочно-кишечными анастомозами) изменений слизистой оболочки в результате лечения не наблюдалось. Имела место лишь гиперплазия эпителия слизистой оболочки желудка и кишки, которая отмечалась и до лечения.

Полученные данные свидетельствуют, что лазеротерапия воспалительных эрозивно-язвенных осложнений у онкологических больных после радикальных операций на пищеводе и желудке является высокоэффективным способом лечения, значительно сокращающим сроки лечения, улучшающим качество жизни больного и позволяющим избежать сложных реконструктивных операций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Андреева Л. И., Колеснякин Л. А., Клишун А. А. // Лаб. дело — 1988. — № 11. — С. 41—43.
2. Габриэлян Н. И., Дмитриев А. А., Кулаков Г. П. и др. // Клини. мед. — 1981. — № 10. — С. 38—42.
3. Логинов А. С., Басов Н. Г., Амбарцумян В. П. и др. // Тер. арх. — 1989. — Т. 61, № 2. — С. 42—46.
4. Матюшичев В. Б., Солдатов А. И., Титов В. В. // Клини. хир. — 1990. — № 8. — С. 56.
5. Beauchamp C., Fridoyich J. // Ann. Biochem. — 1974. — Vol. 44, N 1. — P. 276—287.
6. Beers R., Sizer I. // J. biol. Chem. — 1952. — Vol. 195. — P. 133—140.
7. Bewik M., Contie W., Tudhoup G. // Brit. G. Haemat. — 1987. — Vol. 65, N 3. — P. 347—350.

In spite of signs of inflammation exacerbation, most patients had mild or no pain. This fact is of great importance because the pain syndrome is of top significance for the patients and determines functional dysphagia. After the first irradiation 12 patients complained of more severe pain, while after the second procedure the pain was controlled completely. After 3—5 irradiations the ulcer bed was completely cleared of necrotic coating. By this moment there was no marginal edema or hyperemia, erosions became paler. Three patients with peptic anastomotic ulcers presented ulcer epithelization without cicatrization, 1 patient had a whitish cicatrice. As laser therapy was proceeding the patients with erosions experienced gradual reduction of the affected areas and their replacement with intact mucosa, resulting in complete disappearance of the erosions. The patients with anastomosis (9) showed no changes in the mucosa by endoscopy, with hyperemia remaining even after the therapy was completed. But they felt amelioration of pain and general condition.

The patient follow-up terms were ranging from 3 mo to 1 year. Within 3 mo stable therapeutic effect was obtained in all the patients. Two patients with erosive reflux-esophagitis relapsed 6 mo following laser therapy, 2 patients with erosive reflux-esophagitis and anastomosis developed relapses 1 year after treatment. Complete repair was achieved in all cases after the second cycle of laser therapy. Immediate response to treatment was as follows: complete erosion and ulcer repair was observed in 14 of the 16 patients, 5 cases presented reduction in erosion area and inflammatory changes.

The study of MDA and antioxidant enzymes (superoxide dismutase and catalase) showed that 19 patients had 25% increased MDA, lactate and superoxide dismutase as compared to normal levels (table 2). This increase was accompanied with reduction in catalase activity which indicated disorder in LP regulation. There was also increased serum MWM content which characterized degree of body intoxication.

Prior to treatment most patients' cytological specimens showed a considerable number of neutrophils, detritus areas, elements of inflammation.

After treatment responsive patients presented reduction in toxic MDA, decrease in MWM and lactate levels practically to normal values (table 3). There was also a 1.6—1.8-fold increase in catalase and 1.5—2-fold decrease in superoxide dismutase activity. Improvement of tissue repair accompanied by normalization of LP causes activation of nuclear apparatus and the RNA—DNA—protein system. All this creates favorable conditions for amelioration of proliferation and decreases general body intoxication.

Changes in cytograms included a considerable increase in histoid and fibroblastic elements, polyblasts. In some places they formed groups. There were foreign-cell-like multinuclear cells, lymphocytes among neutrophils sometimes with preponderance of the former, single vesicles. Squamous epithelial changes included appearance of more pronounced cell polymorphism and regenerating epithelium. While there were no changes in prismatic epithelium (patients with gastrointestinal anastomosis). The patients presented hyperplasia of gastric and intestinal mucosal epithelium which they had prior to treatment.

Our findings show that laser therapy of inflammatory erosion and ulcer in cancer patients after radical surgery on esophagus and stomach is an effective modality. It reduces time of treatment, improves quality of patients' life and allows complicated reconstructive surgery to be avoided.