

Оригинальная статья

Лазерное облучение крови как метод профилактики оральных мукозитов

Л.И. Гусев^{✉1}, Д.А. Притыко¹, Е.Н. Лукаш¹, Н.М. Иванова¹, Е.Ю. Сергеенко²¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉lig46@mail.ru

Аннотация

Цель. Исследовать эффективность профилактики орального мукозита (ОМ) путем стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ) и активизации выработки эндогенного фактора роста кератиноцитов методом лазерного облучения крови (ЛОК).

Материалы и методы. В настоящее исследование вошли 44 пациента со злокачественными новообразованиями. 29 пациентам уже проводилась высокодозная полихимиотерапия (В-ПХТ), которая осложнялась развитием ОМ. 15 пациентам В-ПХТ до этого поступления еще не проводилась. В исследовании мы применяли методику определения состояния ФАЛ с тест-объектом микрочастиц латекса. Исследование проводилось до начала В-ПХТ, после ЛОК и после химиотерапии. Воздействие лазерным излучением на кровь осуществляли путем наложения излучателя на кожу над крупными сосудами: зоны сонных артерий и вен, кубитальных, подключичных или подколленных.

Результаты. Методика ЛОК проводилась в 92 курсах В-ПХТ. Стимуляция фагоцитов методом ЛОК показала, что проведение этой методики до начала химиотерапии во всех случаях приводит к положительному результату. У всех детей (n=44), которым проводилась стимуляция ФАЛ, ОМ не развился.

Заключение. Впервые в мире все полученные нами результаты стали возможны только при внедрении в практику анализа определения ФАЛ и стимуляции ФАЛ и активизации выработки эндогенного фактора роста кератиноцитов ЛОК. Широкое внедрение данной методики позволит снизить затраты на лечение онкологических больных и повысить выживаемость.

Ключевые слова: детская онкология, оральные мукозиты, лазерная гемотерапия.

Для цитирования: Гусев Л.И., Притыко Д.А., Лукаш Е.Н. и др. Лазерное облучение крови как метод профилактики оральных мукозитов. Современная Онкология. 2019; 21 (2): 62–67. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190289

Original Article

Laser irradiation of blood as a method of prevention of oral mucositis

Leonid I. Gusev^{✉1}, Denis A. Pritiko¹, Elena N. Lukash¹, Nadezhda M. Ivanova¹, Elena Y. Sergeenko²¹V.F. Voino-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉lig46@mail.ru

Abstract

Aim. Study the effectiveness of oral mucositis (OM) prevention by the stimulation of white cells phagocytic activity and activation of endogenous keratinocyte growth factor production by laser blood irradiation method (LBI).

Materials and methods. This study covers 44 patients with malignant tumors. 29 patients have already passed the high-dose polychemotherapy complicated by OM development. 15 patients have not passed the high-dose polychemotherapy yet before this admission. In the study we applied the method of identification of the white cells phagocytic activity state using the test sheet of latex micro-particles. The study was performed before high-dose polychemotherapy, after LBI and after chemotherapy. Blood exposure to laser irradiation was made by placing the emitter on skin above the large vessels: areas of carotid arteries and veins, cubital, subclavian or popliteal.

Results. LBI technique was used in 92 courses of high-dose polychemotherapy. Stimulation of phagocytes by LBI method showed that application of this method before chemotherapy leads to the positive result in all cases. All children (n=44), that were subject to white cells phagocytic activity stimulation, had not OM.

Conclusion. Blood test for white cells phagocytic activity gives a chance to determine the actual readiness of the body to resist infections. If it was impossible to predict oral mucositis development before, now implementation of white cells phagocytic activity determination method improves the effectiveness of such prognosis. Thus, first in the world, all results that we obtained became possible only due to implementation of the white cells phagocytic activity test and stimulation of the white cells phagocytic activity and activation of the endogenous keratinocyte growth factor production by laser blood irradiation method.

Key words: pediatric oncology, oral mucositis, laser hemotherapy.

For citation: Gusev L.I., Pritiko D.A., Lukash E.N. et al. Laser irradiation of blood as a method of prevention of oral mucositis. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 62–67. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190289

Мукозит – объединяющий термин для эритематозных и эрозивно-язвенных поражений слизистой рта, глотки, пищевода и в целом желудочно-кишечного тракта в результате проведения противоопухолевого лечения [1]. Мукозиты пищеварительного тракта представляют собой участки повреждения слизистой на протяжении от полости рта до анального отверстия [2]. Оральный мукозит (ОМ) значительно снижает качество жизни детей, а в тяжелых случаях требует введения наркотических анальгетиков и парентерального питания [3]. При этом специалисты из США утверждают, что затраты на пациентов, получавших противоопухолевую терапию, у которых развился ОМ, удваиваются по сравнению с теми пациентами, у которых данное осложнение отсутствовало [4]. К причинам такого удорожания в первую очередь следует отнести прерванное лечение, ведущее к удлинению сроков пребывания больных в стационаре, проведение таким больным энтерального питания, назначение им медикаментозной терапии, порой весьма дорогостоящей. Эти перерывы в лечении и сокращение дозировок химиопрепаратов приводят к сокращению выживаемости этих больных [5].

У детей данная патология возникает чаще. Если у взрослых на фоне стандартной химиотерапии частота возникновения мукозитов колеблется от 10 до 50%, то у детей она варьирует от 50 до 80% [6–8]. Чаще всего ОМ у детей связан с применением высоких доз метотрексата (ВД МТХ). Также установлено, что частота тяжелых случаев ОМ повышается при сочетании ВД МТХ с другими цитостатическими лекарственными средствами. Все это делает актуальной разработку новых методов лечения ОМ.

В последние десятилетия в мире продолжен активный поиск средств и способов лечения мукозита, однако стандартные протоколы помощи все еще не разработаны [9].

Использование программ по уходу за полостью рта показало, что частота ОМ в экспериментальной группе составила 4% (4/95), что значительно ниже, чем в контрольной группе (21%, 18/82) [10, 11]. Эти исследования привели ученых к тому, что именно вторичная инфекция стала считаться определяющим фактором в развитии мукозита. Соответственно, ОМ рассматривался как исключительно инфекционный процесс, что предполагало соответствующую лечебную тактику.

В настоящее же время доказано, что инфекция является второстепенным фактором в развитии мукозита, а борьба с ней – не основа в лечебной тактике. Ученые обнаружили, что еще до развития каких-либо клинических проявлений мукозитов первые морфологические изменения выявляются в базальном слое слизистых оболочек полости рта [12]. Дети, у которых наблюдается высокая пролиферативная активность базальных клеток, в 3 раза чаще подвержены заболеванию мукозитом, чем пожилые люди [13].

Исследования показали, что апоптоз фибробластов, эндотелиальных клеток развивается гораздо раньше гибели эпителиоцитов [14]. Эти исследования выявили, что эндотелиоциты продуцируют молекулы факторов роста кератиноцитов (ФРК). ФРК является триггером роста и дифференцировки эпителиоцитов [15]. Прямая диффузия ФРК из эндотелиоцитов определяет нормальное развитие эпителиального покрова, соответственно, гибель подслизистых эндотелиоцитов прекращает поступление физиологических сигналов развития эпителия и приводит к его истончению и образованию язв, на которых расселяются колонии патогенных микроорганизмов или грибов. Эти данные подтолкнули исследователей к новому подходу лечения и профилактики ОМ.

Группа Международной ассоциации поддерживающей терапии рака (MASCC) и Европейское общество трансляционной крови и костного мозга (EBMT) составили Протокол об основах оральной терапии. В него включали и рекомендации по использованию палифермина для профилактики ОМ. Препарат палифермин (торговое наименование Кериванс, компания «Биовитрум») является негликированным белком, полученным из генетически модифицированного штамма *Escherichia coli*, который содержит усеченную версию нуклеотидной последовательности ФРК [16].

Одной из задач, стоящих перед экспертами этой группы, была оценка эффективности ФРК при лечении и профилактике ОМ у детей. Но высокая стоимость препарата и многочисленные побочные эффекты не дали возможности его применения в детских клиниках [17].

Между тем давно известно, что под действием лазерного излучения (ЛИ) активизируется пролиферация эндотелиоцитов и перицитов. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ), проводимая низкими дозами, приводит к лучшим результатам сравнительно с той же терапией, проводимой высокими дозами.

Эндотелиальные клетки, участники многочисленных сосудистых биологических реакций (вазоконстрикция, вазодилатация, ангиогенез), характеризовались процессами повышенной пролиферативной активности и миграции в ответ на ЛИ, включая повышенную экспрессию ФРК и фактора роста цитокинов [14, 15, 19].

НИЛТ может при низких дозах предотвращать апоптоз клеток, усиливать пролиферацию фибробластов [18], кератиноцитов [19], эндотелиальных клеток [20] и лимфоцитов [21, 22]. Исследователи часто наблюдают двухфазную реакцию дозы, когда низкие дозы ЛИ оказывают гораздо более эффективное влияние на стимулирование и восстановление тканей, чем более высокие.

Цель – исследовать эффективность профилактики ОМ путем стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ) и активизации выработки эндогенного ФРК методом лазерного облучения крови (ЛОК).

Материалы и методы

В нашем исследовании мы применяли методику ЛОК. Методика воздействия на кровь ЛИ была разработана в Новосибирском научно-исследовательском институте патологии кровообращения под руководством академика Е.Н. Мешалкина в 1980 г. Данная процедура проводится внутривенно или путем установления излучателя над крупными сосудами и стала называться чрескожным ЛОК (ЧЛОК). Многочисленные исследования показали, что эффективность внутривенного и надвенозного лазерного воздействия на кровь практически одинакова [23].

Механизм лечебного действия лазерной гемотерапии (ЛГТ) является общим при различной патологии. Результаты, подтвержденные сотнями исследований, доказывают истинность предположения о том, что ЛОК относится к иммуномодулирующим методикам.

Исследователями [24–31] определены вторичные эффекты ЛГТ, приводящие к нижеприведенным выраженным терапевтическим эффектам:

- уменьшение или исчезновение ишемии в тканях органов; увеличивается сердечный выброс, уменьшается общее периферическое сопротивление, расширяются коронарные сосуды, повышается толерантность к физическим нагрузкам;
- нормализация энергетического метаболизма клеток, предотвращение гипоксии или ишемии, накопление в клетках циклических аденозинмонофосфатов, сохранение клеточного гомеостаза;
- противовоспалительное действие за счет торможения высвобождения гистамина и других медиаторов воспаления из тучных клеток, угнетения синтеза простагландинов, нормализация проницаемости капилляров, уменьшение отека и болевого синдрома;
- положительное влияние на процессы перекисного окисления липидов в сыворотке крови;
- нормализация липидного обмена.

Рассмотрим более детально, как и каким образом влияет ЛГТ на организм больных.

Экспериментальные и клинические исследования доказали, что **низкоинтенсивное (низкоэнергетическое) лазерное излучение – НИЛИ нормализует микроциркуляцию: активизирует работу миоцитов и эндотелиоцитов**, стимулирует функциональную активность сосудов за счет их дилатации и раскрытия резервных капилляров. Улучшение микроциркуляции ведет к ускорению выведения

Рис. 1. Проведение сеанса ЛОК с установкой излучателей на подколенные ямки (ребенку 7 лет).
Fig. 1. Laser blood illumination (LBI) was carried out by laser emitting heads to the knee fossa (in a 7-year-old child).

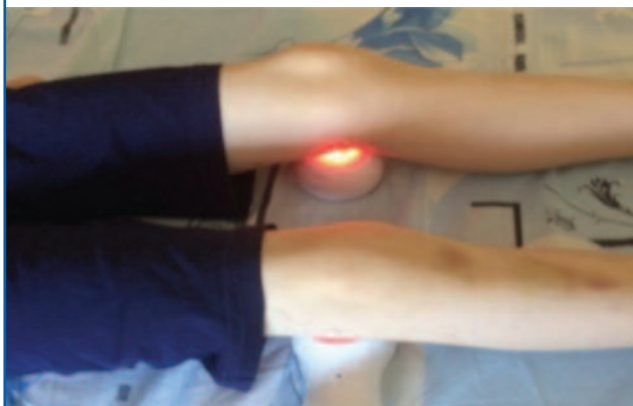
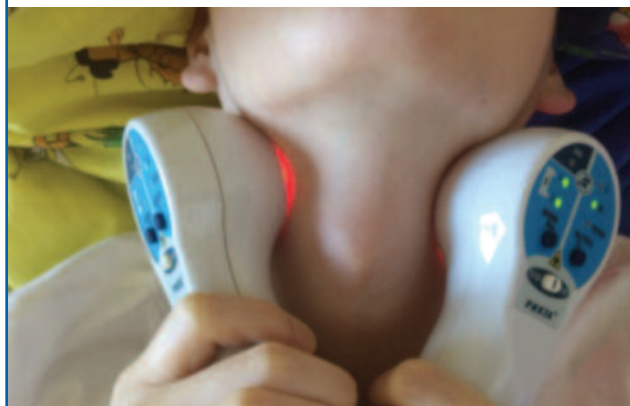


Рис. 2. Проведение сеанса ЛОК с установкой излучателей на зоны каротидных синусов.
Fig. 2. LBI was carried out by laser emitting heads to the sinocarotid zones.



шлаков из организма (детоксикация), усиливается доставка кислорода к тканям и органам (антиишемическое действие). При этом увеличивается сердечный выброс, расширяются коронарные сосуды, повышается толерантность к нагрузкам. Выделение гепарина тучными клетками ведет к разжижению крови, что улучшает кровоснабжение тканей и органов, особенно в микрососудистом русле.

Учитывая эти свойства ЛОК (стимуляция фагоцитарной активности и активизация эндотелиоцитов), мы решили применить данную методику для профилактики ОМ.

До этого в начале 2017 г. мы провели исследование, направленное на сравнение эффективности медикаментозной деконтаминации с целью профилактики ОМ и ЛТ. В 1-й группе (n=13), где проводилась медикаментозная деконтаминация, ОМ развился у 5 (35%) больных.

Во 2-й группе (n=14), ЛТ проводилась чрескожно по 2 мин на область щек и подбородочную область за 3–4 дня до начала химиотерапии. Сеансы проводились 2 раза в день. ОМ развился только у 2 из 14 детей, что составило 14%. ОМ 1-й степени развился у ребенка с герминогенной опухолью яичника, ОМ 2-й степени – у ребенка с саркомой Юинга.

Мы считаем, что даже 14% – это большая цифра, поэтому впервые, исходя из того факта, что повышение ФАЛ при ЛОК может препятствовать бурному развитию патогенной микрофлоры, даже при развитии лейкопении [3], мы решили проводить ЛОК у пациентов перед сеансами химиотерапии.

Исследование ФАЛ является важнейшим фактором определения неспецифической резистентности организма. В нашем исследовании для определения состояния ФАЛ мы применяли методику с тест-объектом микрочастиц латекса. В нашем исследовании мы применяли частицы диаметром 1,7 мкм [2].

Методика определения ФАЛ выглядит следующим образом. Гепаринизированная (50 ЕД/мл) кровь в количестве 0,5 мл инкубируется в конических пробирках при температуре 37°C с 0,05 мл промытой суспензии латекса. Через 5 мин и через 1 ч готовятся мазки, которые окрашивают по Романовскому–Гимзе. Затем подсчитывался фагоцитарный индекс (ФИ) – процент фагоцитирующих клеток из 100 клеток фагоцитов и фагоцитарное число (ФЧ) – среднее количество частиц, захваченных одной клеткой. К недостаткам метода можно отнести невозможность определения завершенности фагоцитоза, так как частицы латекса не перевариваются.

В настоящее исследование вошли 44 пациента. Одинадцать детей с остеогенной саркомой были в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст 13 лет). Четверо детей – с саркомой Юинга в возрасте от 5 до 15 лет (средний возраст 9 лет). Больные с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) были представлены 22 детьми в возрасте от 1,5 до 10 лет (средний возраст 4 года). Четверо детей с рабдомиосаркомой в возрасте от 4 до 8 лет. По одному ребенку были с нефробластомой (6 лет) и хондросаркомой (11 лет).

Двадцати девяти пациентам уже проводилась высокодозная полихимиотерапия (В-ПХТ), которая осложнялась развитием еще не проводилась.

Всем пациентам проводили ЧЛОК за 1–3 дня до начала химиотерапии. Облучение проводили отечественными импульсными лазерными аппаратами I класса РИКТА-ЭСМИЛ 1А. Воздействие ЛИ на кровь осуществляли путем наложения излучателя на кожу над крупными сосудами: зоны сонных артерий и вен, кубитальных, подключичных или подколенных (рис. 1, 2). Аппликация стационарная, время воздействия чрескожно на крупные сосуды от 10 до 15 мин двумя излучателями. Доза ЛИ за 1 мин составляла 0,006 Дж/см². Суммарная доза (СД) за сеанс составляет 0,18 Дж при площади светового пятна в 4 см², СД за сеанс составляет 0,045 Дж/см².

Общее время воздействия сеанса составляет от 10 до 20–30 мин в зависимости от возраста ребенка. Количество сеансов зависит от показателей ФИ и ФЧ до ЛОК и может составлять от 1 до 3 сеансов.

Клинический пример 1

Девочка М., 7 лет. Диагноз: остеосаркома правой бедренной кости. T2N0M0. Стадия IIb. Состояние после комбинированного лечения. Клиническая группа II. Лечится в НПЦ, где по жизненным показаниям проводилось противоопухолевое лечение. ПХТ по протоколу ОС-2006 была начата 06.12.17. Второй курс был проведен с 15.01 по 22.01.18. При проведении первых 2 курсов ПХТ у ребенка, даже на фоне проводимой медикаментозной деконтаминации, развивался ОМ 1-й степени. При проведении 3-го курса химиотерапии, включающего ВД МТХ, было решено провести ЛГТ и проанализировать динамику фагоцитарной активности после трех 20-минутных сеансов ЛГТ. 3-й курс проведен с 02.02.2018 по 23.02.2018 по протоколу ОС-2006:

- метотрексат 12 г/м² 1, 8-й дни внутривенно капельно за 4 ч, разовая доза (РД)=8 г; СД=8 г;
- цисплатин 50 мг/м² 15, 16-й дни внутривенно капельно за 24 ч, РД=35 мг; СД=70 мг;
- доксорубин 45 мг/м² 17, 18-й дни внутривенно капельно за 24 ч, РД=31,5 мг; СД=63 мг.

Динамика ФАЛ у ребенка М. отражена в табл. 1.

Лечение девочка перенесла удовлетворительно. ОМ у ребенка не развился. Отмечается, что даже спустя 5 дней после окончания ПХТ у ребенка сохраняется высокая фагоцитарная активность. По сравнению с фагоцитарной активностью до ЛГТ она увеличилась более чем в 3 раза. Высокая фагоцитарная активность отмечалась и спустя 4 нед после ЛГТ.

Клинический пример 2

Ребенок С., 7 лет, поступил в отделение детской онкологии НПЦ для проведения программной ПХТ по протоколу SIOP LGG2010. Анамнез заболевания: болеет с лета 2016 г.,

Таблица 1. Исследование динамики ФАЛ у ребенка М.
Table 1. The study of the dynamics of the phagocytic activity of leukocytes (PAL) in child M.

Пациент	Кол-во сеансов ЛГТ	Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации			
			5'		60'	
			ФИ	ФЧ	ФИ	ФЧ
М., 7 лет	3	До ЛТ	12%	3,2	53%	7
	По 20'	После 3 сеансов ЛГТ	20%	5,4	72%	8,3
		На 8-й день после ЛГТ	74%	8,1	71%	10,1
		На 14-й день	48%	8	64%	12,4
		На 18-й день	60%	7,2	86%	19
		На 27-й день	72%	5,8	82%	15,5

Таблица 2. Исследование динамики ФАЛ у ребенка С.
Table 2. The study of the dynamics of the PAL in child S.

Пациент	Количество сеансов ЛГТ	Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации			
			5'		60'	
			ФИ	ФЧ	ФИ	ФЧ
С., 7 лет	1	До ЛОК	Фагоцитоза нет		20%	3,4
	30 мин	Через 3 ч после ЛОК	8%	12,2	44%	14,5
		Через 3 дня после ЛОК	64%	12,2	100%	13,7

головные боли, снижение остроты зрения. При магнитно-резонансной томографии ЦНС – многоочаговая опухоль хиазмально-селлярной области с распространением на ножки мозга, миндалины и базальные ядра с 2 сторон, зрительные нервы. Смещение срединных структур на 9 мм влево. Частичное удаление опухоли (биопсия) – диагноз: фибриллярная астроцитома (глиома низкой степени злокачественности). Клинический диагноз: С71.8. Глиома низкой степени злокачественности хиазмально-селлярной области, интракраниальных отделов зрительных нервов, подкорковых структур, височной области и островковой области слева. Состояние после частичной резекции опухоли. Продолженный рост опухоли.

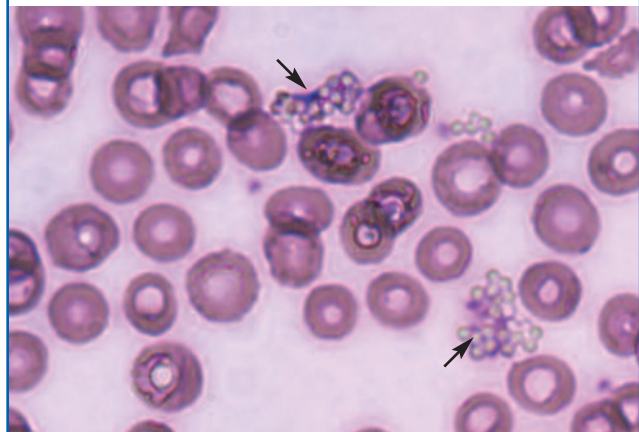
Перед химиотерапией рано утром была взята кровь на определение фагоцитарной активности. Учитывая, что показатели активности были низкими, в этот же день была проведена стимуляция фагоцитарной активности, и в этот же день была начата ПХТ. На 5-й минуте инкубации фагоцитоза отмечено не было. Через 1 ч инкубации отмечена крайне низкая фагоцитарная активность. В данном случае мы ограничились одним сеансом ЛОК, но провели его за 15 мин сразу двумя излучателями. Суммарное время воздействия на кровь 30 мин. Сразу после сеанса ЛОК была взята кровь на исследование. Как видно из данного примера, стимуляция фагоцитоза резко увеличивается сразу после ЛОК (табл. 2).

Каких-либо осложнений, включая ОМ, у ребенка после химиотерапии не отмечено. На данном примере мы решили подсчитать, во сколько раз увеличилась фагоцитарная активность. Для этого мы умножили ФИ на ФЧ анализа крови до лазерной стимуляции. У нас получился показатель, равный 68. Аналогичный расчет мы провели со 2 и 3-м анализами. Результаты такого показателя равны, 638 во 2-м случае и 1370 в 3-м анализе. Если разделить показатели 2 и 3-го исследования на исходный показатель, т.е. на 68, то получается, что сразу после ЛГТ фагоцитарная активность увеличилась более чем в 9 раз, а через 3 дня увеличилась немногим более чем в 20 раз.

Результаты

Такая стимуляция фагоцитов методом ЛОК показала, что проведение этой методики до начала химиотерапии во всех случаях приводит к положительному результату. У всех детей (n=44, 92 курса В-ПХТ), которым проводилась стимуляция ФАЛ, ОМ не развился. Полученные результаты дали основание к подаче заявки на патент «Способ профилактики и лечения орального мукозита у детей» (№ 2018112705 RU от 10.04.2018 г.).

Рис. 3. Фагоцитоз тромбоцитами после ЛОК.
Fig. 3. Phagocytosis of platelets after LBI.



Количество проводимых стимулирующих сеансов ЛОК, в первую очередь, зависит от исходного показателя ФАЛ. При высоких показателях количество стимулирующих сеансов может быть ограничено 1–2. И, наоборот, при низких исходных показателях фагоцитарной активности количество сеансов, проводимых 1 раз в день, может быть увеличено до 3. Суммарное время сеанса зависит от возраста. У детей до 2 лет он составлял 10 мин, до 10 лет – 20 мин, у детей старшего возраста – 30 мин.

Нами впервые отмечена высокая фагоцитарная активность тромбоцитов. Впервые то, что тромбоцит может действовать как истинный фагоцит, определили американские ученые в 1976 г. [32]. Они же предположили, что фагоцитарный процесс аналогичен тому, что свойственно для полиморфноядерных лейкоцитов. Мы, в свою очередь, впервые обнаружили, что ЛОК резко стимулирует фагоцитарную активность тромбоцитов (рис. 3).

Как уже упоминалось, цитотоксическое действие химиопрепаратов или ЛГ убивает не только опухолевые клетки, но и быстро делящиеся нормальные клетки, в нашем случае это эпителиальные клетки. Мукозиты пищеварительного тракта представляют собой участки повреждения слизистой на протяжении от полости рта до анального отверстия [33]. Пибель этих клеток ведет к истончению тканей, в частности щек. В нашем исследовании мы проводили измерение толщины щек до начала химиотерапии и ЛОК, а затем после проведенного курса В-ПХТ. Ультразвуковое измерение

толщины тканей щек показало, что размеры до химиотерапии и после ее окончания оставались прежними. Это является косвенным подтверждением того факта, что ЛОК действительно активизирует миоциты и эндотелиоциты, предохраняя их от цитотоксического действия химиопрепаратов [29].

Подводя итоги настоящего исследования, следует отметить, что несмотря на простоту проведения методики ЛОК, ее высокую эффективность, при проведении ЛОК необходимо знать основные противопоказания. Это общие противопоказания для проведения ЛТ, а с учетом принципов действия данной методики особо следует обратить внимание на: острые кровотечения, эпилепсию, тиреотоксикоз, тромбоз глубоких вен, заболевания крови (гемофилия, болезнь Верльгофа и др.) и выраженную тромбоцитопению. Тромбоцитопения часто бывает у пациентов, получающих

химиотерапию. Учитывая тот факт, что при ЛОК тучные клетки выделяют эндогенный гепарин, у таких пациентов возможны кровотечения. Чаще всего это носовые кровотечения.

Заключение

Внедрение методики ЛОК в онкологическую практику будет способствовать повышению качества лечения детей с онкологическими заболеваниями, повышению выживаемости и существенно снизит расходы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Dodds MJ. *The pathogenesis and characterization of oral mucositis associated with cancer therapy.* *Oncol Nurs Forum* 2004; 31 (Suppl. 4): 5–11.
2. Bensadoun RJ, Nair RG. *Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis.* *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 363–70. DOI: 10.1097/CCO.0b013e328352eaa3
3. Sbenep JL, Kalwinsky DK, Hutson PR et al. *Efficacy of oral sucralofate suspension in prevention and treatment of chemotherapy-induced mucositis.* *J Pediatr* 1988; 113 (4): 758–63.
4. Solomon MZ, Dokken DL, Fleischman AR et al. *For IPPC, 2002. The initiative for pediatric palliative care (IPPC): Background and goals.* Newton, MA: Education Development Center, Inc. <http://www.ipcweb.org/initiative.asp>
5. Rosenthal DI. *Consequences of mucositis-induced treatment breaks and dose reductions on head and neck cancer treatment outcomes.* *J Support Oncol* 2007; 5: 23–31.
6. Keefe DM, Peterson DE, Schubert MM. *Developing evidence based guidelines for the management of alimentary mucositis: process and pitfalls.* *Support Care Cancer* 2006; 14: 492–8.
7. Keefe DM, Gibson RJ. *Mucosal injury from targeted anti-cancer therapy.* *Support Care Cancer* 2007; 15: 483–90.
8. Balwant NV, Reis SR, Oliveira JFP et al. *Cancer incidence among adolescents and young adults (15 to 29 years) in Brazil.* *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38: e88–e96.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. *GRADE: going from evidence to recommendations.* *BMJ* 2008; 336: 1049–51. DOI: 10.1136/bmj.39493.646875.AE
10. Duzkaya DS, Uysal B, Yakut T. *The Effect of Oral Care Using an Oral Health Care Guide on Preventing Mucositis in Pediatric Intensive Care.* *J Pediatr Nurs* 2017; 36: 98–102.
11. Rojas de Morales T, Zambrano O, Rivera L et al. *Oral-disease prevention in children with cancer: testing preventive protocol effectiveness.* *Medicina Oral* 2001; 6: 326–34.
12. Sarzhevsky VO, Smirnova EG. *Features of pathogenesis, clinical manifestations, prevention and treatment of mucositis in cancer patients.* *Bulletin of the National medical and surgical Center. N And Pirogov* 2012; 7 (3): 123–8.
13. Raber-Durlacher JE, von Bultzingslowen I, Logan RM et al. *Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients.* *Support Care Cancer* 2013; 21: 343–55. DOI: 10.1007/s00520-012-1594-5
14. Paris F, Fuks Z, Kang A et al. *Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice.* *Science* 2001; 293: 293–7.
15. Weber JB, Pinheiro AL, de Oliveira MG et al. *Laser therapy improves healing of bone defects submitted to autologous bone graft.* *Photomed Laser Surg* 2006; 24: 38–44.
16. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brenman MT et al. *Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).* *Support Care Cancer* 2015; 23: 223–36.
17. El Bousaadani A, Eljabd L, Abada R et al. *Prevention and treatment of mucositis in children with oral cancers: Practical recommendations.* *Cancer Radiother* 2016; 20 (3): 226–30.
18. Yu W, Naim JO, Lanzafame RJ. *The effect of laser irradiation on the release of bFGF from 3T3 fibroblasts.* *Photochem Photobiol* 1994; 59: 167–70.
19. Grossman N, Schneid N, Reweni H et al. *780 nm low power diode laser irradiation stimulates proliferation of keratinocyte cultures: involvement of reactive oxygen species.* *Lasers Surg Med* 1998; 22: 212–8.
20. Moore P, Ridgway TD, Higbee RG et al. *Effect of wavelength on low-intensity laser irradiation-stimulated cell proliferation in vitro.* *Lasers Surg Med* 2005; 36: 8–12.
21. Agaiby AD, Ghali LR, Wilson R, Dyson M. *Laser modulation of angiogenic factor production by T-lymphocytes.* *Lasers Surg Med* 2000; 26: 357–63.
22. Storz P. *Mitochondrial ROS-radical detoxification, mediated by protein kinase D.* *Trends Cell Biol* 2007; 17: 13–8.
23. Кошелев В.Н., Семина Е.А., Камалин А.Б. *Сравнительная оценка эффективности применения чрескожного и внутрисосудистого лазерного облучения крови.* Матер. Междунар. конф. «Клиническое и экспериментальное применение новых лазерных технологий». Москва–Казань, 1995; с. 395–7. [Koshelev V.N., Semina E.A., Kamalian A.B. *Sravnitel'naya otsenka effektivnosti primeneniia chreskozobnogo i vnutrisosudistogo lazernogo oblucheniia krovi.* Mater. Mezhdunar. konf. "Klinicheskoe i eksperimental'noe primeneniye novykh lazernykh tekhnologii". Moscow–Kazan', 1995; p. 395–7 (in Russian)]
24. Блохина Н.П., Ицкович А.И. *Изменения функционального состояния полиморфноядерных фагоцитов у новорожденных детей с острыми респираторными заболеваниями под влиянием лазерной терапии.* Материалы III Международной конференции: Актуальные вопросы лазерной медицины и операционной эндоскопии. Под редакцией О.К.Скобелкина, А.А.Мартини. Москва–Видное, 1994(б); с. 409–10. [Blokina N.P., Itskovich A.I. *Izmeneniia funktsional'nogo sostoiianiia polimorfnoiadernykh fagotsitov u novorozhdennykh detei s ostrymi respiratornymi zabolevaniiami pod vlianiem lazernoi terapii.* Materialy III Mezhdunarodnoi konferentsii: Aktual'nye voprosy lazernoi meditsiny i operatsionnoi endoskopii. Pod redaktsiei O.K.Skobelkina, A.A.Martino. Moscow–Vidnoe, 1994(b); p. 409–10 (in Russian)]
25. Воронина О.Ю., Каплан М.А., Степанов В.А. *Нерезонансный механизм биостимулирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения.* Физическая медицина. 1992; 2 (1–2): 40–50. [Voronina O.Yu., Kaplan M.A., Stepanov V.A. *Nerezonansnyi mekhanizm biostimuliruyushchego deistviia nizkointensivnogo lazernogo izlucheniia.* Fizicheskaia meditsina. 1992; 2 (1–2): 40–50 (in Russian)]
26. Гамалея Н.Ф., Стадник В.Я., Рудых З.М. и др. *Экспериментальное обоснование и первый опыт применения внутривенного лазерного облучения крови в онкологии.* Эксперим. онкология. 1988; 10 (2): 60–3. [Gamaleia N.F., Stadnik V.Ia., Rudykh Z.M. et al. *Eksperimental'noe obosnovanie i pervyi opyt primeneniia vnutrivennogo lazernogo oblucheniia krovi v onkologii.* Ekspirim. onkologiya. 1988; 10 (2): 60–3 (in Russian)]
27. Дурнов Л.А., Балакирев С.А., Гусев Л.И. и др. *Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в детской онкологии (экспе-*

- риментальные и клинические исследования). VI международная научно-практическая конференция по квантовой медицине. Москва, 6–10 декабря 1999 г.; с. 160–5.
[Durnov LA, Balakirev SA, Gusev LI et al. *Primenenie nizko-intensivnogo lazernogo izlucheniia v detskoj onkologii (eksperimental'nye i klinicheskie issledovaniia)*. VI mezhdunarodnaia nauchno-prakticheskaia konferentsiia po kvantovoi meditsine. Moscow, 6–10 dekabria 1999 g.; p. 160–5 (in Russian).]
28. Дурнов ЛА, Гусев Л.И., Балакирев С.А. и др. Низкоинтенсивные лазеры в детской онкологии. Вестн. Российской Академии мед. наук. 2000; 6: 24–7.
[Durnov LA, Gusev LI, Balakirev SA et al. *Nizkointensivnye lazery v detskoj onkologii*. Vestn. Rossijskoj Akademii med. nauk. 2000; 6: 24–7 (in Russian).]
29. Захарченко С.В. Иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты магнитоинфракрасной лазерной терапии в комплексном лечении легкой бронхимальной астмы у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
[Zakharchenko SV. *Immunomoduliruiushchii i protivoretsidivnyi efekty magnitoinfrakrasnoi lazernoj terapii v kompleksnom lechenii legkoi bronkhtsial'noi astmy u detei*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2005 (in Russian).]
30. Земцев И.З., Лапиш В.П. Механизмы очищения поверхности биомембран от токсических веществ при лазерном облучении крови и других биотканей. Материалы Междунар. конф. «Новые направления лазерной медицины». М., 1996; с. 323–25.
[Zemtsev IZ, Lapsbin VP. *Mekhanizmy ocbisbcheniia poverkbnosti biomembran ot toksicheskih veshchestv pri lazernom obluchenii krovi i drugih biotkanei*. Materialy Mezhdunar. konf. "Novye napravleniia lazernoj meditsiny". Moscow, 1996; p. 323–25 (in Russian).]
31. Зырянов Б.Н., Евтушенко ВА, Куцманюк З.Д. Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии. Томск: STT, 1998.
[Zyrianov B.N., Evtushenko VA, Kitsmaniuk Z.D. *Nizkointensivnaia lazernaia terapiia v onkologii*. Tomsk: STT, 1998 (in Russian).]
32. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. J Photochem Photobiol B 1999; 49: 1–17.
33. Lewis JC, Maldonado JE, Mann KG. Phagocytosis in human platelets: localization of acid phosphatase-positive phagosomes following latex uptake. Blood 1976; 47: 833–40.
34. Peterson DE, Barker NP, Akbmadullina LI et al. Phase II, randomized, doubleblind, placebo-controlled study of recombinant human intestinal trefoil factor oral spray for prevention of oral mucositis in patients with colorectal cancer who are receiving fluorouracil-based chemotherapy. J Clin Oncol 2009; 27: 4333–8.

Информация об авторах / Information about the authors

Гусев Леонид Иванович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: lig46@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2797-8741>

Прытько Денис Андреевич – канд. мед. наук, специалист по лазерной терапии, ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: denys.05@mail.ru

Лукаш Елена Николаевна – врач-лаборант, специалист по лабораторной генетике и клинической цитогенетике, ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого».

Иванова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием детской онкологии ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: det.onco.ivanova@rambler.ru

Сергеенко Елена Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. реабилитологии и физиотерапии, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenarsmu@mail.ru

Leonid I. Gusev – D. Sci. (Med.), V.F. Voino-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children. E-mail: lig46@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2797-8741>

Denis A. Pritiko – Cand. Sci. (Med.), V.F. Voino-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children. E-mail: denys.05@mail.ru

Elena N. Lukash – laboratory doctor, V.F. Voino-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children

Nadezhda M. Ivanova – D. Sci. (Med.), Full Prof., V.F. Voino-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children. E-mail: det.onco.ivanova@rambler.ru

Elena Y. Sergeenko – D. Sci. (Med.), Full Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenarsmu@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019