

УДК: 616.31:616-006:615.849.19

DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16236

**КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРОФИЛАКТИКИ  
ОРАЛЬНЫХ МУКОЗИТОВ У ДЕТЕЙ МЕТОДАМИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ**

С.В. МОСКВИН\*, Д.А. ПРИТЫКО\*\*, Е.Ю. СЕРГЕЕНКО\*\*, Е.Н. ЛУКАШ\*\*, Л.И. ГУСЕВ\*\*

\*ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России»,  
Студенческая ул., д. 40, Москва, 121165, Россия, e-mail: 7652612@mail.ru\*\*ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям  
им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ, ул. Авиаторов, д. 38, Москва, 119620, Россия

**Аннотация.** В статье представлен опыт клинического применения лазерной терапии в детской онкологии для профилактики и лечения осложнений химиотерапии, оральных мукозитов. Впервые в мире для этой цели применено неинвазивное лазерное освечивание крови на синокаротидную зону (проекцию общей сонной артерии симметрично) и подколенные ямки симметрично с целью стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов. Ни у одного из 23 детей, прошедших курс лазерной терапии, осложнений не наблюдали: 6 детей с остеогенной саркомой в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст 13,5 лет), 4 ребёнка с саркомой Юинга в возрасте от 5 до 15 лет (средний возраст 9 лет), 10 детей с опухолями центральной нервной системы в возрасте от 1,5 до 10 лет (средний возраст 5,2 года), 4 ребёнка с рабдомиосаркомой в возрасте 4 года (2) и 8 лет (2), и один ребёнок с опухолью Вилмса был в возрасте 6 лет.

**Ключевые слова:** детская онкология, оральные мукозиты, лазерная терапия, лазерное освечивание крови.

**Введение.** Оральные мукозиты (ОМ) – эрозивно-язвенные поражения слизистой рта, глотки, пищевода и в целом желудочно-кишечного тракта у взрослых и детей, образующиеся в результате проведения противоопухолевой химиотерапии (ХТ), лучевой терапии области головы и шеи, а также трансплантации стволовых клеток [3,13,29]. Профилактикой и лечением ОМ, включая вопросы питания и борьбы с болевым синдромом больных, страдающих тяжёлой формой мукозита, занимаются во всех детских онкологических клиниках мира, однако, стандартные протоколы помощи при данном осложнении пока не разработаны. Частота рецидивов у больных онкологическими заболеваниями, даже на фоне профилактических мероприятий, может достигать 85-100% после высокодозной ХТ и лучевой терапии опухолей головы и шеи [38-41,60,63].

Возможность применения лазерной терапии (ЛТ) для лечения или профилактики развития мукозитов специалистами обсуждается достаточно давно, в том числе, проблема недостаточной эффективности протоколов лазерного освечивания [20,30]. В систематизированном исследовании J.M. Bjordal с соавт. (2011) [22] даются в целом верные рекомендации по параметрам лазерных терапевтических методик, но поскольку нет понимания механизмов биологического действия (БД) низкоинтенсивного

лазерного излучения (НИЛИ), то выбор длины волны и режима работы лазера, исходя из того, что предлагают производители аппаратов, не позволяет получить удовлетворительный результат. Это вызывает вполне справедливые сомнения в воспроизводимости полученных данных [59]. Особенно очевидно проблема непонимания истинных, первичных механизмов БД НИЛИ и связанного с этим «блуждания в потёмках» в поиске оптимальных параметров методик лазерной терапии проявилось в двойной работе наших голландских коллег [66,67].

Пора уже научиться выбирать оптимальные параметры эффективной ЛТ, исходя из требований биологической и клинической целесообразности, понимания механизмов БД НИЛИ, а не использовать то, что есть под рукой, приобретаемая у тех, кто ничего не понимает в методологии лазерной терапии и для кого лазерный аппарат лишь техническое устройство, параметры, их обоснование и назначение, абсолютно непонятны и неизвестны.

Мы уверены ещё и в том, что используемая всеми авторами соответствующих исследований локализация зон освечивания (основа методики лазерного освечивания) – область непосредственного поражения, не является оптимальной, поскольку в патогенезе мукозитов преобладают не местные патологические процессы, а системные нарушения.

Таблица 1

Результаты лазерной профилактики развития орального мукозита после химиотерапии у больных с различными онкологическими заболеваниями

Основное заболевание и методы лечения	Возраст пациентов, лет	Методика лазерной терапии	Развитие осложнений, %		Источник
			После ЛТ	Без ЛТ	
Рандомизированное проспективное контролируемое исследование участвовали в течение 95 эпизодов ХТ высокодозным метотрексатом по поводу остро лимфобластного лейкоза или лимфомы. 53 ребёнка: 17 – основная группа, 16 – группа сравнения	Основная, 1,7-17,9 (СВ – 5,9) Группа сравнения 1,2-16,5 (СВ – 8,4)	$\lambda=670$ нм, НР, М=50 мВт, S=0,5 см <sup>2</sup> ; Э=12-24 с на одну зону. Для профилактики последовательно освечивали каждую из 15 поражённых зон: слева и справа – ткани щёки по линии смыкания зубов, ретромолярного пространства, боковых и центральных поверхностей языка, а также нёба, верхней и нижней губ	59	88	Борис С.П. и др., 2016 [1]
Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. 32 цикла ХТ (21 для лечения остросаркомы и 11 – остро лимфоидного лейкоза высокого риска)	7-23 (СВ – 14,6)	$\lambda=685$ нм, М=35 мВт, НР, Э=54 с на зону, 72 Дж/см <sup>2</sup> . Точечно, перпендикулярно: слизистая скуловой кости слева и справа (две зоны с каждой стороны), слизистая внутренней губы сверху и снизу (одна зона в каждом квадранте), дно полости рта (по одной зоне на каждой стороне), боковой край языка (два зоны с каждой стороны), кончик языка (одна зона), гладкое нёбо (по одной зоне с каждой стороны) и губная комиссура.	27	73	Abramoff M.M.F. et al., 2008 [11]
Рандомизированное двойное слепое проспективное плацебо-контролируемое исследование III фазы Химоррадиотерапия при плоскоклеточном раке (носоглотки, ротоглотки и гортаноглотки) 94 пациента: 47 – группа ЛТ, 47 – группа плацебо.	Группа ЛТ, 53,5(±6,9) Группа плацебо, 55,7 (±8,6)	Для профилактики: $\lambda=660$ нм, М=100 мВт, S=0,24 см <sup>2</sup> ; Э=10 с на зону, 1 Дж, 4 Дж/см <sup>2</sup> . Контактно, девять зон на области: на слизистую оболочку губ, слизистую оболочку правой и левой щёки, левой и правой боковой границы языка, дно щёки и передняя часть языка Для лечения: в группе плацебо, при появлении признаков мукозита III-IV степени): 660 нм, 100 мВт, 1 Дж, 8 Дж/см <sup>2</sup>	40,4	78,7	Antunes H.S. et al., 2015 [14]
Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование ХТ (рак легких, ЖКТ, кожи, груди, лимфома) 48 пациентов, по 24 в группах ЛТ и плацебо	Группа ЛТ, 17-72 (СВ – 44,5±4,04) Группа плацебо, 18-79 (СВ – 46,2±4,4)	$\lambda=630$ нм, М=50 мВт, 5 Дж/см <sup>2</sup> . 10 зон: две на щеках, две на языке, две на дне полости рта, одна на мягком нёбе, одна на твёрдом нёбе	42	100	Arbabi-Kalati F. et al., 2015 [15]
Многоцентровое рандомизированное исследование III фазы Радиотерапия (карцинома ротоглотки, гортаноглотки и ротовой полости) 50 пациентов: по 15 в группах ЛТ и плацебо	36-78 (СВ – 60,4)	$\lambda=633$ нм, М=60 мВт и 25 мВт (1 пациент), 2 Дж/см <sup>2</sup> ; Э=55 и 80 с (1 пациент) на зону. 9 зон в ротоглоточной области: задняя треть внутренних поверхностей щёк, мягкое нёбо и передние тонзиллярные столбы	7,6	35,2	Bensadoun R.J. et al., 1999 [19]
Рандомизированное исследование ХТ или трансплантация ГСК 60 детей (лейкемия, лимфома, солидные опухоли): 29 – группа ЛТ, 31 – контрольная группа	3-18 (СВ – 8,7±4,3)	$\lambda=780$ нм, М=60 мВт, 4 Дж/см <sup>2</sup> На 5 областей: слизистая скулы, слизистая губ, край языка, мягкое нёбо и подъязычная область	22,5 (на 8 день) 35,5 (на 15 день)	44,8 (на 8 день) 44,8 (на 15 день)	Cruz L.B. et al., 2007 [25]
ХТ (острый лимфобластный лейкоз) 40 детей: группы по 10 чел. профилактические – А1 и А2, лечебные В1 и В2	1-18	Профилактика: А1: $\lambda=660$ нм, М=100 мВт, S=0,028 см <sup>2</sup> , Э=10 с на зону А2: $\lambda=830$ нм, М=100 мВт, S=0,028 см <sup>2</sup> , Э=10 с на зону слизистая скулы слева и справа (две зоны с каждой стороны), внутренняя слизистая верхней и нижней губы (одна зона в каждом квадранте), дно полости рта (по одной зоне на каждой стороне), боковой край языка (два зоны с каждой стороны), кончик языка (одна зона), мягкое нёбо (по одной зоне с каждой стороны) и губная комиссура. Лечение: В1: $\lambda=660$ нм, М=100 мВт, S=0,028 см <sup>2</sup> , Э=20 с на зону В2: $\lambda=830$ нм, М=100 мВт, S=0,028 см <sup>2</sup> , Э=20 с на зону. Директно, на поражение мукозита	30 (А1) 50 (А2)	-	de Castro J.F.L. et al., 2013 [26]
Двойное слепое рандомизированное плацебо исследование ХТ (гемобластыоз) 55 пациентов: 27 – группа ЛТ, 28 – плацебо	Группа ЛТ, СВ – 27,3±9,7 Группа плацебо, СВ – 29,7±11	$\lambda=630$ нм, М=30 мВт, НЛ, S=1 см <sup>2</sup> , 5 Дж/см <sup>2</sup> 10 зон в задней трети внутренних поверхностей щёк, мягкого нёба и передних тонзиллярных столбов	31	41	Djavid G.E. et al., 2011[27]
Тройное слепое, плацебо контролируемое исследование фазы III ХТ (рак головы и шеи) Группа ЛТ – 115, плацебо – 124	35-65 лет	$\lambda=633$ нм, 24 мВт/см <sup>2</sup> , S=1 см <sup>2</sup> , Э=125 с на зону, 5 Дж на зону 6 участков (край языка, дно полости рта, слизистая оболочка щёк, слизистая оболочка губ, мягкое нёбо и ротоглотка)	25	77	Gautam A.P. et al., 2013[32]
Профилактика. Проспективное исследование ХТ (солидные опухоли) 26 пациентов	СВ – 51 (32-73)	$\lambda=650$ нм, М=100 мВт и 780 нм, М=50, 250 и 600 мВт, S=см <sup>2</sup> , Э=33 с на зону, 2 Дж/см <sup>2</sup> На нижние и верхние губы, правые и левые щёки, правая и левая часть языка, твёрдое и мягкое нёбо, дёсны справа и слева, уздечка языка	19	-	Genot-Klastersky M.T. et al., 2008[34]
Проспективное рандомизированное исследование ХТ (гемобластыоз) 36 пациентов: группа ЛТ – 18, плацебо – 18	Группа ЛТ, СВ – 56 (23-73), группа плацебо СВ – 44 (21-64)		17	89	
Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы Химиорадиотерапия (плоскоклеточный рак или недифференцированная карцинома полости рта, глотки, гортани или метастазы в шею с неизвестным основным раковым участком) 75 пациентов: 37 – группа ЛТ, 40 – плацебо	Группа ЛТ, 53,1±9,4 (СВ – 55) Группа плацебо, 53,2±10,3 (СВ – 55,5)	$\lambda=660$ нм, М=10 мВт, S=4 мм <sup>2</sup> , Э=10 с на зону, 2,5 Дж/см <sup>2</sup> 9 областей, точноно: нижние и верхние губы, правые и левые щёки, дорсальная и вентральная часть языка, твёрдое и мягкое нёба, правые и левые дёсны и уздечка языка	11-11-22 (на 2-4-6 неделе)	13-32-24 (на 2-4-6 неделе)	Gouvêa de Lima A. et al., 2012[35]
Рандомизированное исследование ХТ или радиотерапия (гематологические или онко-гематологические заболевания, аутогенная трансплантация ГСК) 22 пациента: 12 – группа ЛТ, 10 – группа 2 (полоскание рта специальным раствором: 0,15 г бензидамина, 1,13 г нистагина, 2 г нейтроксина и 10 мл дистиллированной воды)	Группа ЛТ, СВ – 32,7 Группа 2, СВ – 27,5	$\lambda=660$ нм и 780 нм через день, М=25 мВт, Э=10 с, 6,5 Дж/см <sup>2</sup> . Контактно на слизистую	66,7	80	Khouri V.Y. et al., 2009[42]
Плацебо-контролируемое рандомизированное исследование ХТ или трансплантация ГСК 21 ребенок: группа ЛТ – 9, плацебо – 12	СВ – 8,2 (±5,1) Группа ЛТ, 9,0±3,3 Группа плацебо, 7,8±3,0	$\lambda=850$ нм, М=100 мВт, 4 Дж/см <sup>2</sup> . Основные зоны: дно полости рта и латеральная/вентральная часть языка	11,1	75	Kuhn A., 2009[44]
Рандомизированное контролируемое одностороннее слепое исследование Трансплантация ГСК 25 пациентов: группа ЛТ – 11, контрольная группа – 14	Группа ЛТ, 36,8±17,3 Контрольная группа, 36,6±12,5	$\lambda=660$ нм, М=40 мВт, S=0,04 см <sup>2</sup> , Э=4 с на зону, 0,16 Дж, 4 Дж/см <sup>2</sup> , 10 зон на область: слизистая губ, слизистая щёк справа и слева, латеральная часть языка справа и слева, вентральная часть языка и дно щёки	27,2	57,1	Silva G.B.L. et al., 2015[56]

Примечание: СВ – средний возраст (average age); ЛТ – лазерная терапия;  $\lambda$  – длина волны; НР – непрерывный режим; М – мощность; S – площадь; Э – экспозиция

К настоящему времени опубликовано достаточно большое число исследований, достоверно, относительно плацебо, доказывающих эффективность лазерной терапии для лечения детей с мукозитами после ХТ: снижение вероятности развития осложнения, тяжести заболевания и уровня боли [40,51]. Для наглядности в табл. 1 представлены сравнительные данные нескольких исследований по основному показателю – осложнения на фоне лазерной терапии и без неё. Обращаем внимание, что большая часть исследований проведена для взрослых, не для детей, однако общая картина достаточно очевидна.

Имея значительный опыт оказания специализированной медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, основные свои усилия мы всегда направляли на совершенствование методики ЛТ. Статистика последних 6 лет показала, что на фоне профилактических курсов лазерной терапии ОМ развивался у 14% детей (без них – до 80%), позволяя сократить нахождение в стационаре детей в среднем на 4-5 дней и снизить стоимость лечения до 10 раз [7]. В процессе работы мы также пришли к выводу, что процент осложнений может быть снижен практически до нуля, если оптимизировать методику ЛТ (протокол лечения). Поиск путей к снижению частоты развития ОМ при проведении химиотерапии привёл нас к изучению изменений в фагоцитарной активности лейкоцитов, как одного из частных механизмов БД НИЛИ [6], под влиянием методики *неинвазивного лазерного освечения крови* (НЛОК).

**Клинические примеры.** В период с апреля 2017 по март 2018 г. лечение получили 23 ребёнка: 6 детей с остеогенной саркомой в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст 13,5 лет), 4 ребёнка с саркомой Юинга в возрасте от 5 до 15 лет (средний возраст 9 лет), 10 детей с опухолями центральной нервной системы в возрасте от 1,5 до 10 лет (средний возраст 5,2 года), 4 ребёнка с рабдомиосаркомой в возрасте 4 года (2) и 8 лет (2), и один ребёнок с опухолью Вилмса был в возрасте 6 лет. У 18 пациентов ранее уже проводилась высокодозная полихимиотерапия, которая осложнялась развитием ОМ, у 5 детей ХТ проведена впервые.

За 1-3 дня до начала ХТ всем детям назначали НЛОК ежедневно по известной методике [49,50], согласно официальным клиническим рекомендациям [5]. Детям до 12 лет – 1-2 процедуры, более старшего возраста – до трёх.

**Протокол лазерной терапии (НЛОК):** длина волны 904 нм, импульсный режим, длительность светового импульса 100 нс, частота 50 Гц, импульсная мощность 5-7 Вт, площадь светового пятна 4 см<sup>2</sup>, экспозиция 1-2 мин, ежедневно по 1 процедуре. Освечивание проводили одновременно двумя лазерными излучающими головками симметрично на синокаротидные зоны (1, рис. 1) или под коленной ямкой (2, рис. 1).

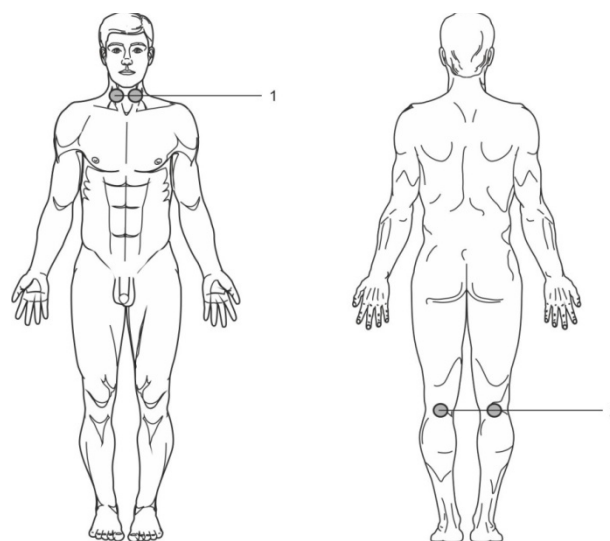


Рис. 1. Зоны воздействия НЛОК

Для объективизации результатов лечения оценивали фагоцитарную активность лейкоцитов, поскольку НИЛИ через положительное влияние на этот процесс препятствует развитию микрофлоры, даже при лейкопении [6,35,36]. Фагоцитарная активность лейкоцитов также является одним из факторов состояния неспецифической резистентности организма.

Методика определения фагоцитарной активности лейкоцитов. Гепаринизированная (50 ЕД/мл) кровь в количестве 0,05 мл инкубировалась в конических пробирках при температуре 37°C с 0,05 мл промытой суспензией латекса. Через 5 мин и через 1 час готовились мазки, которые окрашивались 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.

**Клинический пример 1.** Ребёнок П., 14 лет, поступил в отделение детской онкологии с диагнозом: остеогенная саркома. В период предоперационной подготовки ребёнок по-

лучал высокодозный метотрексат в дозе 12 000 мг/м<sup>2</sup>, что составило 15 000 мг. Учитывая, что при первом же введении препарата у ребёнка развился оральный мукозит 2 степени, до получения очередной дозы ребёнку провели 3 процедуры НЛОК. Из табл. 2 видно, что ЛТ позволила увеличить процент активных фагоцитов, который сохранился вплоть до 10 дня. Оральный мукозит у ребёнка не развился.

Таблица 2

**Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов пациента П., 14 лет**

Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации, мин			
	5		60	
	ФИ, %	ФЧ	ФИ, %	ФЧ
До лазерной терапии	24,00	11,7	44,00	16,6
Сразу после 3-х процедур ЛТ	68,00	7,5	73,00	13,9
Через 10 дней после окончания ЛТ	74,00	8,1	71,00	10,1

**Клинический пример 2.** Ребёнок С., 7 лет, поступил 9.10.17 в отделение детской онкологии для проведения программной полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу *SIOPLGG2010*. Анамнез заболевания: болеет с лета 2016 г., головные боли, снижение остроты зрения. При МРТ ЦНС от 06.05.17 – многоочаговая опухоль ХСО с распространением на ножки мозга, миндалины и базальные ядра с 2-х сторон, зрительные нервы. Смещение срединных структур на 9 мм влево. 23.05.17 – частичное удаление опухоли (биопсия) – диагноз: фибриллярная астроцитомы (глиома низкой степени злокачественности). Клинический диагноз: С 71.8 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. Состояние после выполнения вентрикулоперитонеального шунтирования, состояние на момент проведения этапа программной цикловой ПХТ по протоколу *SIOPLGG-2010*, кл.гр.2. Выраженный эффект. Осложнения основного диагноза: G81.1 левосторонний гемипарез. H 47.2 органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора. H 50.0 косоглазие содружественное сходящееся. H 55 нистагм горизонтальный. K 71.9 Гепатологическая токсичность 1 степени. Сопутствующий диагноз: B 18.2 вирусный гепатит С.

12.10.17 – проведена хирургическая операция – Имплантация вентрикулоперитонеального шунта *MiethkeproGAV(5)* + *ShuntAssistant* с эндоскопической установкой вентрикулярного катетера. Эндоскопическая септостомия. С 01.11.17 ребёнок начал получать программную цикловую ПХТ по протоколу *SIOPLGG-2010*. Лечение переносил с гепатологической токсичностью 1 степени, с винкристиновой нейропатией 2 степени.

После 12 недель программной цикловой ПХТ проведено исследование фагоцитарной активности лейкоцитов (табл. 3), и учитывая плохие показатели назначили 4 процедуры НЛОК.

Таблица 3

**Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов пациента С., 7 лет (первое исследование)**

Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации, мин			
	5		60	
	ФИ, %	ФЧ	ФИ, %	ФЧ
До лазерной терапии	4	3,5	24	10,4
На 2 день после ЛТ	16	11,8	44	15,3
На 5 день после ЛТ	18	10,6	54	14,1
На 10 день после ЛТ	20	7,8	30	16,9

Как видно из табл. 3, сразу после ЛТ фагоцитарный индекс вырос почти в 2 раза, а фагоцитарное число в 1,5 раза. Химиотерапию ребёнок перенёс удовлетворительно. Оральный мукозит не развился. Отмечено увеличение ФЧ даже после окончания курса химиотерапии.

Перед очередным курсом ПХТ ребёнку проведено только 2 процедуры НЛОК, поскольку показатели фагоцитарной активности были достаточно высокими. На хорошем уровне эти показатели остались и после окончания ПХТ (табл. 4), которую ребёнок перенёс хорошо. Оральный мукозит не развился.

Перед следующим курсом ПХТ мы провели только один сеанс ЛТ. В мазке, сделанном после 5 мин инкубации крови в термостате, фагоцитоз отсутствовал. Через час инкубации, в мазке отмечена крайне низкая фагоцитарная активность. Сразу после процедуры ЛТ была взята кровь на исследование и выявлено, что фагоцитоз резко увеличился (табл. 5).

Химиотерапию ребёнок перенёс удовлетворительно. Оральный мукозит не развился.

Таблица 4

**Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов пациента С., 7 лет (второе исследование)**

Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации, мин			
	5		60	
	ФИ, %	ФЧ	ФИ, %	ФЧ
До лазерной терапии	18	6	78	12,8
На 8 день после ЛТ	12	8,8	74	16,9

Таблица 5

**Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов пациента С., 7 лет (третье исследование)**

Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации, мин			
	5		60	
	ФИ, %	ФЧ	ФИ, %	ФЧ
До лазерной терапии	Фагоцитоз отсутствует		20	3,4
Через 1 час после ЛТ	8	12,2	44	14,5
На 3 день после ЛТ	64	12,2	100	13,7

**Результаты и их обсуждение.** В общей сложности в группе, состоящей из 23 пациентов, было проведено 47 процедур НЛОК, ни в одном случае ОМ не развился, не было зафиксировано других осложнений. Клинический опыт показал высокую эффективность и безопасность ЛТ, направленной на профилактику развития осложнений ХТ, в первую очередь орального мукозита, и стимулирующей фагоцитарную активность лейкоцитов.

Количество назначаемых процедур НЛОК, в первую очередь, зависит от исходного показателя фагоцитарной активности лейкоцитов. При высоких значениях достаточно 1-2 процедуры, при низких их количество может быть увеличено. Поскольку ЛТ проводится 1 раз в день, то процедуры продолжаются, соответственно, до 3-4 дней.

Как было отмечено ранее, профилактические курсы лазерной терапии не дают развиваться оральному мукозиту, тем самым значительно снижая затраты на содержание пациентов в стационаре и общую стоимость лечения [7]. Высокая эффективность НЛОК объясняется, на наш взгляд, несколькими факторами и реализуется через многочисленные механизмы лазерной биомодуляции.

Основной причиной развития токсических эффектов химиолучевой терапии является общность мишеней цитостатической терапии,

как в опухолях, так и в нормальных тканях. Развивающаяся при применении цитостатиков и радиационного воздействия токсичность является фактически продолжением их терапевтической активности, которая реализуется через различные механизмы повреждения клетки: повреждения генетического аппарата клетки; активация процессов свободно-радикального окисления; повреждения клеточных мембран; нарушения процессов синтеза белка и клеточного деления; нарушения энергетического обмена [10]. При этом многочисленными исследованиями показано, что НИЛИ предотвращает апоптоз клеток [23,24], усиливает пролиферацию фибробластов [21,53,64,65], кератиноцитов [37,45], эндотелиальных клеток [16,18,24,48], активирует антиоксидантную систему [31,37].

Известно, что регуляторами процесса заживления ран являются различные ростовые факторы, такие как *фактор некроза опухоли (TNF-α)*, *основной фактор роста фибробластов (bFGF)*, *фактор роста кератиноцитов (KGF)* и др., причём все они, в свою очередь, прекрасно могут контролироваться с помощью НИЛИ [12,33,47,51,52,55,57,64].

Дизрегуляторные расстройства с подавлением неспецифической резистентности организма связаны с  $Ca^{2+}$ -зависимыми нарушениями тиолдисульфидного статуса, развитием общей и метаболической иммунодепрессии [4,9]. Результаты исследований показали, что реакция организма на НИЛИ выражается в фазовом изменении тиолзависимых компонент клеток, активности различных ферментов крови ( $Na^+$ ,  $K^+$  и  $Mg$ -АТФазы, лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ацетилхолинэстеразы, сукцинатдегидрогеназы), причём скорость развития реакции и сила её проявления зависят от энергетических и, особенно, временных параметров методики лазерного освещения [8].

У больных раком орофарингеальной области, получающих химиолучевую терапию, в периферической крови нарушается баланс про- и противовоспалительных цитокинов (за счёт повышения в 4-7,5 раз содержания *IL-1*, *IL-6* и *TNF-α*) и иммуноглобулинов *sIgA* и *IgA*, что является следствием развития воспалительного процесса и компенсаторных реакций организма на системном и местном уровне. При этом концентрация иммуноглобулина *sIgA* в слюнной жидкости уменьшается в среднем на 30-40% у больных с мукозитами I-II степени и бо-

лее чем в 2 раза – у пациентов с оральными мукозитами III-IV степени, что является одной из причин развития дисбактериоза (с преобладанием кандидоза) в полости рта [10]. Нет никаких сомнений в нормализующем влиянии НИЛИ на регулирование всех представленных компонент иммунной системы, что обеспечивает противовоспалительный эффект ЛТ [17,28,43,46,54,57,58,61,62].

Важным звеном патогенеза химиолучевого ОМ является нарушение микробиоценоза полости рта, количество колоний негемолитического стрептококка, стафилококка, энтеробактерий в слизистой оболочке в среднем в 3 раза, а наибольший рост (в 5 раз) отмечается у дрожжевых грибов *Candida albicans* и *Candida glabrata* [10]. При этом хорошо известны бактериостатическое и бактерицидное действие НИЛИ на микрофлору [2]. Стимуляция фагоцитарной активности лейкоцитов не даёт развиваться патогенной микрофлоре, тем самым предотвращая образование колоний на образующихся язвочек слизистых оболочек ротовой полости.

Многочисленные исследования российских учёных доказали, что НЛОК нормализует микроциркуляцию, активизирует работу эндотелиоцитов, стимулируя их функциональную активность за счёт дилатации и раскрытия резервных капилляров, обеспечивая тем самым доступ кислорода к эпителиальным клеткам и способствуя активации клеточного метаболизма [6].

**Заключение.** Опыт нашей работы убедительно показывает, что ЛТ при правильном задании параметров методики позволяет практически полностью исключить развитие ОМ у детей после химиотерапии. Анализ крови на фагоцитарную активность лейкоцитов у онко-

логических больных позволяет определить фактическую готовность организма к противостоянию инфекциям. Если ранее развитие ОМ ранее предсказать было невозможно, то с внедрением дополнительного исследования, результативность прогноза существенно возрастает, также появляется способ объективной рекомендации по назначению процедур лазерной терапии.

Если говорить о самой методике НЛОК, то она может быть усовершенствована за счёт использования также импульсного (длительность светового импульса 100-150 нс), но не инфракрасного (904 нм), а красного (635 нм) НИЛИ [6,49].

Сравнение эффективности профилактики ОМ непосредственным освещиванием НИЛИ слизистой оболочки ротовой полости и НЛОК наглядно демонстрирует преимущество последнего метода. Из всего вышеизложенного следует, что профилактика орального мукозита должна включать следующие мероприятия:

1. Сразу при поступлении в стационар пациент должен осматриваться стоматологом, и при необходимости проводиться санация ротовой полости.

2. В отделении вместе с другими анализами необходимо также брать кровь на определение фагоцитарной активности лейкоцитов. Исходя из полученных данных, принимается решение о проведении НЛОК и количестве необходимых процедур.

При низкой фагоцитарной активности ребёнку проводятся профилактические сеансы лазерной терапии (НЛОК), а при высокодозной ПХТ можно добавить и медикаментозную деконтаминацию слизистой полости рта.

#### A BRIEF LITERATURE REVIEW AND OWN CLINICAL EXPERIENCE IN PREVENTING ORAL MUCOSITIS IN CHILDREN USING LOW LEVEL LASER THERAPY

S.V. MOSKVIN\*, D.A. PRITIKO\*\*, E.Y. SERGEENKO\*\*, E.N. LUKASH\*\*, L.I. GUSEV\*\*

\*O.K. Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine under the Federal Medical Biological Agency, 40 Studentcheskaya street, Moscow, 121165, Russia, 7652612@mail.ru, www.lazmik.ru

\*\*V.F. Voino-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children of the Department of Health of Moscow, 38 Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia

**Abstract.** The article describes the experience of clinical application of low-level laser therapy in pediatric oncology for the prevention and treatment of chemotherapy complications such as oral mucositis. For this, for the first time in the world noninvasive laser blood illumination is symmetrically used on the sinocarotid zone (on the projection of the common carotid artery symmetrically) and popliteal fossa in order to stimulate the phagocytic activity of leukocytes. None of the 23 children who underwent laser therapy course had any complications: 6 children aged 7 to 17 years (mean age 13.5 years) with osteogenic sarcoma, 4

children aged 5 to 15 years (mean age 9 years) with Ewing sarcoma, 10 children aged 1.5 to 10 years (mean age 5.2 years) with central nervous system tumors, 4 children aged 4 years (2) and 8 years (2) with rhabdomyosarcoma and one child aged 6 years with the Wilms tumor.

**Key words:** pediatric oncology, oral mucositis, low-level laser therapy, laser blood illumination.

#### Согласие пациентов

*Лечение проводилось на основе добровольного информированного согласия пациентов, а именно, дети и их родители были осведомлены о сути проводимой терапии. Было получено согласие на фиксацию данных результатов их лечения в журналах регистрации, а также возможной публикации в специальной научной литературе без указания имён и использования фотографий.*

#### Литература

1. Борис С.П., Попруженко Т.В., Красько О.В. Фотобиомодуляция тканей полости рта в профилактике и лечении мукозита, вызванного полихимиотерапией у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016. Т. 15, № 3. С. 29–33. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-3-29-33.
2. Дмитриев Г.А., Мандель А.Ш., Данилова Т.Н. Электронно-микроскопическая оценка биомеханизма воздействия лазерного излучения на микрофлору при ксеротическом облитерирующем баланопостите // Вестник дерматологии. 1986. № 1. С. 31–34.
3. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. А.Н. Лищука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
4. Крутецкая З.И., Лебедев О.Е., Курилова Л.С. Механизмы внутриклеточной сигнализации. СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского Ун-та, 2003. 208 с.
5. Москвин С.В., Герасименко М.Ю., Гейниц А.В. Лазерная терапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах: клинические рекомендации. М., 2015. 80 с.
6. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 1. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2016. 896 с.
7. Притыко Д.А., Сергеев Е.Ю., Тимохин Е.В., Гусев Л.И. Лазерная терапия при лечении осложнений химиотерапии в детской онкологии // Лазерная медицина. 2017. Т. 21, № 3. С. 8–12.

#### References

1. Boris SP, Poprujenko TV, Kras'ko OV. Fotobiomodulyaciya tkanei polosti rta v profilaktike i lechenii mukozita, vyzvannogo polihimioterapiej u detei [Photobiomodulation of tissues of the oral cavity in the prevention and treatment of mucositis induced by polihimioterapiej in children]. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2016;15(3):29-33. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-3-29-33. Russian.
2. Dmitriev GA, Mandel' ASH, Danilova TN. Elektronno-mikroskopicheskaya ocenka biomehanizma vozdeistviya lazernogo izlucheniya na mikrofloru pri kseroticheskom obliteriruyuschem bolanopostite [Electron-microscopic evaluation of biomechanizma effects of laser radiation on microflora in obliteriruyuschem kseroticheskom bolanopostite]. Vestnik dermatologii. 1986;1:31-4. Russian.
3. Ivanov DV, KHadarcev AA. Kletochnye tehnologii v vosstanovitel'noi medicine: Monografiya. Pod red. A.N. Lischuka [Cell technologies in regenerative medicine: monograph. Edited by A.n. Lishhuka]. Tula: Tul'skii poligrafist; 2011. Russian.
4. Kruteckaya ZI, Lebedev OE, Kurilova LS. Mehanizmy vnutrikletochnoi signalizacii [Mechanisms of intracellular signaling]. SPb.: Izd-vo Sankt-Peterburgskogo Un-ta; 2003. Russian.
5. Moskvina SV, Gerasimenko MYu, Geinits AV. Lazernaya terapiya v lechebno-reabilitacionnyh i profilakticheskikh programmah: klinicheskie rekomendacii [Laser therapy in treatment and rehabilitation and prophylactic programs: clinical recommendations]. Moscow; 2015. Russian.
6. Moskvina SV. Osnovy lazernoi terapii. Seriya «Effektivnaya lazernaya terapiya». T. 1 [Basics of laser therapy. Series "Effective laser treatment. Volume 1]. Moscow–Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.
7. Prityko DA, Sergeenko EYu, Timohin EV, Gusev LI. Lazernaya terapiya pri lechenii oslojnenii himioterapiej v detskoj onkologii [Laser therapy in the treatment of complications of chemotherapy in Pediatric Oncology]. Lazernaya medicina. 2017;21(3):8-12. Russian.



8. Родионова Л.П., Макарова И.Н., Ушкова И.Н. Тканевые тиолы как возможные тесты для гигиенического нормирования лазерного излучения. Влияние лазерного излучения на здоровье человека / Под. ред. В.В. Соколовского и А.С. Иванова. Л.: ЛСГМИ, 1985. С. 16–18.
8. Rodionova LP, Makarova IN, Ushkova IN. Tkanevye tioly kak vozmojnyye testy dlya gigenicheskogo normirovaniya lazernogo izlucheniya. Vliyaniye lazernogo izlucheniya na zdorov'e cheloveka. Pod. red. V.V. Sokolovskogo i A.S. Ivanova [Fabric thiols as possible tests for hygienic regulation of laser radiation. Influence of laser radiation on human health. Edited by V.v. Sokolovskiy and A. S. Ivanova]. L.: LSGMI; 1985. Russian.
9. Соколовский В.В. Тиолсульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма. СПб., 1996. 31 с.
9. Sokolovskii VV. Tiolsul'fidnoe sootnoshenie krovi kak pokazatel' sostoyaniya nespecificheskoi rezistentnosti organizma [Tiolsulfidnoe blood ratio as an indicator of the condition of nonspecific resistance]. Spb.; 1996. Russian.
10. Ярцева А.А. Патфизиологические основы применения дисульфидов глутатиона в качестве средств профилактики и лечения химиолучевых оральных мукозитов у больных раком орорфарингеальной области: дис. ... д-ра мед. Наук. СПб.: ФГБУ ВПО «Военномедицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны РФ, 2014. 261 с.
10. Yarceva AA. Patofiziologicheskie osnovy primeneniya disul'fidov glutationa v kachestve sredstv profilaktiki i lecheniya himioluchevykh oral'nykh mukozitov u bol'nykh rakom orofarin-geal'noi oblasti [Pathophysiological basis of application of disulfides glutathione as a means of prevention and treatment of oral himioluchevykh mukozitov oropharyngeal cancer patients] [dissertation]. Spb.: FGBU VPO «Voennomedicinskaya akademiya im. S.M. Kirova» Minoborony RF; 2014. Russian.
11. Abramoff M.M.F., Lopes N.N.F., Lopes L.A. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients // Photomedicine and Laser Surgery. 2008. Vol. 26, №(4). P. 393–400. DOI:10.1089/pho.2007.214
11. Abramoff MMF, Lopes NNF, Lopes LA. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. Photomedicine and Laser Surgery. 2008;26(4):393-400. DOI:10.1089/pho.2007.2144
12. Aimbire F., Albertini R., Pacheco M.T.T. Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNF $\alpha$  levels in acute inflammation // Photomedicine and Laser Surgery. 2006. Vol. 24, №1. P. 33–37. DOI: 10.1089/pho.2006.24.33
12. Aimbire F, Albertini R, Pacheco MTT. Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNF $\alpha$  levels in acute inflammation. Photomedicine and Laser Surgery. 2006;24(1):33-7. DOI: 10.1089/pho.2006.24.33
13. Al-Dasooqi N., Sonis S.T., Bowen J.M. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis // Support Care Cancer. 2013. Vol. 21, №11. P. 3233–3241. DOI: 10.1007/s00520-013-1900-x
13. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. Support Care Cancer. 2013;21(11):3233-41. DOI: 10.1007/s00520-013-1900-x
14. Antunes H.S., Herchenhorn D., Small I.A. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation // Radiother Oncol. 2013. Vol. 109. P 297–302. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.010
14. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. Radiother Oncol. 2013;109:297-302. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.010
15. Arbabi-Kalati F., Arbabi-Kalati F., Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapyinduced mucositis // Acta Med Iran. 2013. Vol. 51, № 3. P. 157–162.
15. Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapyinduced mucositis. Acta Med Iran. 2013;51(3):157-62.
16. Basso F.G., Pansani T.N., Cardoso L.M. Epithelial cell-enhanced metabolism by low-level laser therapy and epidermal growth factor // Lasers in Medical Science. 2018. Vol. 33, №2. P. 445–449. DOI: 10.1007/s10103-017-2176-z
16. Basso FG, Pansani TN, Cardoso LM. Epithelial cell-enhanced metabolism by low-level laser therapy and epidermal growth factor. Lasers in Medical Science. 2018;33(2):445-9. DOI: 10.1007/s10103-017-2176-z
17. Basso F.G., Pansani T.N., Soares D.G. Biomodulation
17. Basso FG, Pansani TN, Soares DG. Biomodulation



tion of inflammatory cytokines related to oral mucositis by low-level laser therapy // *Photochemistry and Photobiology*. 2015. Vol. 91, №4. P. 952–956. DOI: 10.1111/php.12445

18. Basso F.G., Pansani T.N., Soares D.G. LLLT effects on oral keratinocytes in an organotypic 3D model // *Photochemistry and Photobiology*. 2018. Vol. 94. P. 190–194. DOI: 10.1111/php.12845

19. Bensadoun R.J., Franquin J.C., Ciais G. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer // *Support Care Cancer*. 1999. Vol. 7(4). P. 244–252. DOI: 10.1007/s005209900034

20. Bensadoun R.-J., Nair R.G. Efficacy of low-level laser therapy (LLLT) in oral mucositis: what have we learned from randomized studies and meta-analyses? // *Photomedicine and Laser Surgery*. 2012. Vol. 30 (4). P. 191–192. DOI: 10.1089/pho.2012.9890

21. Bisht D., Gupta S.C., Misra V. Effect of low intensity laser radiation on healing of open skin wounds in rats // *Indian J. Med. Res.* 1994. Vol. 100. P. 43–46.

22. Bjordal J.M., Bensadoun R.J., Tuner J. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis // *Support Care Cancer*. 2011. Vol. 19(8). P. 1069–1077. DOI: 10.1007/s00520-011-1202-0

23. Carnevalli C.M.M., Soares C.P., Zângaro R.A. Laser light prevents apoptosis on Cho K-1 cell line // *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 2003. Vol. 21 (4). P. 193–196.

24. Chu Y.H., Chen S.Y., Hsieh Y.L. Low-level laser therapy prevents endothelial cells from TNF- $\alpha$ /cycloheximide-induced apoptosis. *Lasers in Medical Science*. 2018. Vol. 33 (2). P. 279–286. DOI: 10.1007/s10103-017-2364-x

25. Cruz L.B., Ribeiro A.S., Rech A. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy // *Pediatr Blood Cancer*. 2007. Vol. 48 (4). P. 435–440. DOI: 10.1002/pbc.20943.

26. de Castro J.F.L., Abreu E.G.F., Correia A.V.L. Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia // *Photomedicine and Laser Surgery*. 2013. Vol. 31 (12). P. 613–618. DOI: 10.1089/pho.2012.3327

27. Djavid G.E., Emami A., Ataie-Fashtami L. Low level laser therapy in management of chemotherapy - induced oral mucositis: prophylaxis or treatment? // *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2011. Vol. 2 (1). P. 12–17.

of inflammatory cytokines related to oral mucositis by low-level laser therapy. *Photochemistry and Photobiology*. 2015;91(4):952-6. DOI: 10.1111/php.12445

18. Basso FG, Pansani TN, Soares DG. LLLT effects on oral keratinocytes in an organotypic 3D model. *Photochemistry and Photobiology*. 2018;94:190-4. DOI: 10.1111/php.12845

19. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 1999;7(4):244-52. DOI: 10.1007/s005209900034

20. Bensadoun R-J, Nair RG. Efficacy of low-level laser therapy (LLLT) in oral mucositis: what have we learned from randomized studies and meta-analyses? *Photomedicine and Laser Surgery*. 2012;30(4):191-2. DOI: 10.1089/pho.2012.9890

21. Bisht D, Gupta SC, Misra V. Effect of low intensity laser radiation on healing of open skin wounds in rats. *Indian J. Med. Res.* 1994;100:43-6.

22. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2011;19(8):1069-77. DOI: 10.1007/s00520-011-1202-0

23. Carnevalli CMM, Soares CP, Zângaro RA. Laser light prevents apoptosis on Cho K-1 cell line. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 2003;21(4):193-6.

24. Chu YH, Chen SY, Hsieh YL. Low-level laser therapy prevents endothelial cells from TNF- $\alpha$ /cycloheximide-induced apoptosis. *Lasers in Medical Science*. 2018;33(2):279-86. DOI: 10.1007/s10103-017-2364-x

25. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(4):435-40. DOI: 10.1002/pbc.20943

26. de Castro JFL, Abreu EGF, Correia AVL. Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2013;31(12):613-8. DOI: 10.1089/pho.2012.3327

27. Djavid GE, Emami A, Ataie-Fashtami L. Low level laser therapy in management of chemotherapy - induced oral mucositis: prophylaxis or treatment? *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2011;2(1):12-7.

28. Dostalova T., Kroulikova V., Podzimek S., Jelinová H. Low-level laser therapy after wisdom teeth surgery: evaluation of immunologic markers (secretory immunoglobulin A and lysozyme levels) and thermographic examination: placebo controlled study // *Photomedicine and Laser Surgery*. 2017. Vol. 35(11). P. 616–621. DOI: 10.1089/pho.2016.4214
29. Ethier M.C., Regier D.A., Tomlinson D. Perspectives toward oral mucositis prevention from parents and health care professionals in pediatric cancer // *Support Care Cancer*. 2012. Vol. 20 (8). P. 1771–1777. DOI: 10.1007/s00520-011-1274-x
30. Fekrazad R., Chiniforush N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers // *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2014. Vol. 5 (1). P. 1–7.
31. Fujimaki Y., Shimoyama T., Liu Q. Low-level laser irradiation attenuates production of reactive oxygen species by human neutrophils // *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 2003. Vol. 21 (3). P. 165–170. DOI: 10.1089/104454703321895635
32. Gautam A.P., Fernandes D.J., Vidyasagar M.S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy – a randomized controlled trial // *Support Care Cancer*. 2013. Vol. 21 (5). P. 1421–1428. DOI: 10.1007/s00520-012-1684-4
33. Gavish L., Asher Y., Becker Y., Kleinman Y. Low level laser irradiation stimulates mitochondrial membrane potential and disperses subnuclear promyelocytic leukemia protein // *Lasers in Surgery and Medicine*. 2004. Vol. 35 (5). P. 369–376. DOI: 10.1002/lsm.20108
34. Genot-Klastersky M.T., Klastersky J., Awada F. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies // *Support Care Cancer*. 2008. Vol. 16(12). P. 1381–1387.
35. Gizinger O.A., Moskvina S.V., Ziganshin O.R., Shemetova M.A. The effect of continuous low-intensity laser irradiation of the red spectrum on the changes in the functional activity and speed of NADPH-oxidase response of human peripheral blood neutrophils // *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2016. Vol. 93(5). P. 28–33. DOI: 10.17116/kurort2016528-33. Russian.
36. Gouvêa de Lima A., Villar R.C., de Castro G Jr. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012. Vol. 82 (1). P. 270–275. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.012
28. Dostalova T, Kroulikova V, Podzimek S, Jelinová H. Low-level laser therapy after wisdom teeth surgery: evaluation of immunologic markers (secretory immunoglobulin A and lysozyme levels) and thermographic examination: placebo controlled study. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2017;35(11):616-21. DOI: 10.1089/pho.2016.4214
29. Ethier MC, Regier DA, Tomlinson D. Perspectives toward oral mucositis prevention from parents and health care professionals in pediatric cancer. *Support Care Cancer*. 2012;20(8):1771-7. DOI:10.1007/s00520-011-1274-x
30. Fekrazad R, Chiniforush N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2014;5(1):1-7.
31. Fujimaki Y, Shimoyama T, Liu Q. Low-level laser irradiation attenuates production of reactive oxygen species by human neutrophils. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 2003;21(3):165-70. DOI: 10.1089/104454703321895635
32. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy – a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2013;21(5):1421-8. DOI: 10.1007/s00520-012-1684-4
33. Gavish L, Asher Y, Becker Y, Kleinman Y. Low level laser irradiation stimulates mitochondrial membrane potential and disperses subnuclear promyelocytic leukemia protein. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2004;35(5):369-76. DOI: 10.1002/lsm.20108
34. Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. *Support Care Cancer*. 2008;16(12):1381-7.
35. Gizinger OA, Moskvina SV, Ziganshin OR, Shemetova MA. The effect of continuous low-intensity laser irradiation of the red spectrum on the changes in the functional activity and speed of NADPH-oxidase response of human peripheral blood neutrophils. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2016;93(5):28-33. DOI: 10.17116/kurort2016528-33. Russian.
36. Gouvêa de Lima A, Villar RC, de Castro G Jr. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(1):270-5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.012

37. Grossman N., Schneid N., Reuveni H. 780 nm low power diode laser irradiation stimulates proliferation of keratinocyte cultures: Involvement of reactive oxygen species // *Lasers in Surgery and Medicine*. 1998. Vol. 22 (4). P. 212–218.

38. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. GRADE: going from evidence to recommendations // *BMJ*. 2008. Vol. 336 (7652). P. 1049–1051.  
DOI: 10.1136/bmj.39493.646875.AE

39. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ*. 2008. Vol. 336 (7650). P. 924–926.  
DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD

40. He M., Zhang B., Shen N. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients // *Eur J Pediatr*. 2018. Vol. 177(1). P. 7–17. DOI: 10.1007/s00431-017-3043-4

41. Keefe D.M. Intestinal mucositis: mechanisms and management // *Current Opinion in Oncology*. 2007. Vol. 19 (4). P. 323–327.  
DOI: 10.1097/CCO.0b013e3281214412

42. Khouri V.Y., Stracieri A.B., Rodrigues M.C. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis // *Braz Dent J*. 2009. Vol. 20 (3). P. 215–220.  
DOI: 10.1590/s0103-64402009000300008

43. Kučcerová H., Dostálová T., Himmlová L. Low-level laser therapy after molar extraction // *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 2000. Vol. 18(6). P. 309–315.

44. Kuhn A., Porto F.A., Miraglia P., Brunetto A.L. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children // *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009. Vol. 31 (1). P. 33–37.  
DOI: 10.1097/mpH.0b013e318192cb8e

45. Lee J.-Y., Kim I.-R., Park B.-S. Effect of low-level laser therapy on oral keratinocytes exposed to bisphosphonate // *Lasers in Medical Science*. 2015. Vol. 30(2). P. 635–643. DOI: 10.1007/s10103-013-1382-6

46. Lima A.A.M., Spínola L.G., Baccan G. Evaluation of corticosterone and IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\beta$  expression after 670-nm laser photobiomodulation in rats // *Lasers in Medical Science*. 2014. Vol. 29 (2). P. 709–715. DOI: 10.1007/s10103-013-1356-8

47. Marchese C., Chedid M., Dirsch O.R. Modulation of keratinocyte growth factor and its receptor in reepithelializing human skin // *J. Exp. Med*. 1995. Vol. 182 (5). P. 1369–1376.

37. Grossman N, Schneid N, Reuveni H. 780 nm low power diode laser irradiation stimulates proliferation of keratinocyte cultures: Involvement of reactive oxygen species. *Lasers in Surgery and Medicine*. 1998;22(4):212-8.

38. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R. GRADE: going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-51.  
DOI: 10.1136/bmj.39493.646875.AE

39. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.  
DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD

40. He M, Zhang B, Shen N. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr*. 2018;177(1):7-17. DOI: 10.1007/s00431-017-3043-4

41. Keefe DM. Intestinal mucositis: mechanisms and management. *Current Opinion in Oncology*. 2007;19(4):323-7.  
DOI: 10.1097/CCO.0b013e3281214412

42. Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J*. 2009;20(3):215-20.  
DOI: 10.1590/s0103-64402009000300008

43. Kučcerová H, Dostálová T, Himmlová L. Low-level laser therapy after molar extraction. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 2000;18(6):309-15.

44. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(1):33-7.  
DOI: 10.1097/mpH.0b013e318192cb8e

45. Lee J-Y, Kim I-R, Park B-S. Effect of low-level laser therapy on oral keratinocytes exposed to bisphosphonate. *Lasers in Medical Science*. 2015;30(2):635-43. DOI: 10.1007/s10103-013-1382-6

46. Lima AAM, Spínola LG, Baccan G. Evaluation of corticosterone and IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\beta$  expression after 670-nm laser photobiomodulation in rats. *Lasers in Medical Science*. 2014;29(2):709-15.  
DOI: 10.1007/s10103-013-1356-8

47. Marchese C, Chedid M, Dirsch OR. Modulation of keratinocyte growth factor and its receptor in reepithelializing human skin. *J. Exp. Med*. 1995;182(5):1369-76.

48. Moore P., Ridgway T.D., Higbee R.G. Effect of wavelength on low-intensity laser irradiation-stimulated cell proliferation in vitro // *Lasers in Surgery and Medicine*. 2005. Vol. 36 (1). P. 8–12.
49. Moskvina S.V., Konchugova T.V., Khadartsev A.A. The commonest therapeutic methods for laser irradiation of blood // *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2017. Vol. 94(5). P. 10–17. DOI: 10.17116/kurort201794510-17. Russian.
50. Moskvina S.V. Low-Level Laser Therapy in Russia: History, Science and Practice // *J Lasers Med Sci*. 2017. Vol. 8(2). P. 56–65. DOI: 10.15171/jlms.2017.11.
51. Oberoi S., Zamperlini-Netto G., Beyene J. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2014. Vol. 9 (9). P. e107418. DOI: 10.1371/journal.pone.0107418
52. Peplow P.V., Chung T.-Y., Ryan B., Baxter G.D. Laser photobiomodulation of gene expression and release of growth factors and cytokines from cells in culture: a review of human and animal studies // *Photomedicine and Laser Surgery*. 2011. Vol. 29 (5). P. 285–304. DOI: 10.1089/pho.2010.2846
53. Ren C., McGrath C., Jin L. Effect of diode low-level lasers on fibroblasts derived from human periodontal tissue: a systematic review of in vitro studies // *Lasers in Medical Science*. 2016. Vol. 31 (7). P. 1493–1510. DOI: 10.1007/s10103-016-2026-4
54. Safavi S.M., Kazemi B., Esmaeili M. Effects of low-level He–Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , bFGF, and PDGF in rat's gingiva // *Lasers in Medical Science*. 2008. Vol. 23 (3). P. 331–335. DOI: 10.1007/s10103-007-0491-5
55. Saygun I., Karacay S., Serdar M. Effects of laser irradiation on the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin like growth factor-1 (IGF-1), and receptor of IGF-1 (IGFBP3) from gingival fibroblasts // *Lasers in Medical Science*. 2008. Vol. 23 (2). P. 211–215. DOI: 10.1007/s10103-007-0477-3
56. Silva G.B., Sacono N.T., Othon-Leite A.F. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study // *Lasers in Medical Science*. 2015. Vol. 30 (1). P. 117–126. DOI: 10.1007/s10103-014-1624-2
57. Simunović-Soskić M., Pezelj-Ribarić S., Brumini G. Salivary levels of TNF-alpha and IL-6 in patients with denture stomatitis before and after laser phototherapy // *Photomedicine and Laser Surgery*. 2010. Vol. 28 (2). P. 189–193. DOI: 10.1089/pho.2008.2420
58. Sousa L.R., Cavalcanti B.N., Marques M.M. Effect of wavelength on low-intensity laser irradiation-stimulated cell proliferation in vitro. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2005;36(1):8-12.
49. Moskvina SV, Konchugova TV, Khadartsev AA. The commonest therapeutic methods for laser irradiation of blood. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2017;94(5):10-7. DOI: 10.17116/kurort201794510-17. Russian.
50. Moskvina SV. Low-Level Laser Therapy in Russia: History, Science and Practice. *J Lasers Med Sci*. 2017;8(2):56-65. DOI: 10.15171/jlms.2017.11. Epub 2017 Mar 28. Review.
51. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9):e107418. DOI: 10.1371/journal.pone.0107418
52. Peplow PV, Chung T-Y, Ryan B, Baxter GD. Laser photobiomodulation of gene expression and release of growth factors and cytokines from cells in culture: a review of human and animal studies. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2011;29(5):285-304. DOI: 10.1089/pho.2010.2846
53. Ren C, McGrath C, Jin L. Effect of diode low-level lasers on fibroblasts derived from human periodontal tissue: a systematic review of in vitro studies. *Lasers in Medical Science*. 2016;31(7):1493-510. DOI: 10.1007/s10103-016-2026-4
54. Safavi SM, Kazemi B, Esmaeili M. Effects of low-level He–Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , bFGF, and PDGF in rat's gingiva. *Lasers in Medical Science*. 2008;23(3):331-5. DOI: 10.1007/s10103-007-0491-5
55. Saygun I, Karacay S, Serdar M. Effects of laser irradiation on the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin like growth factor-1 (IGF-1), and receptor of IGF-1 (IGFBP3) from gingival fibroblasts. *Lasers in Medical Science*. 2008;23(2):211-5. DOI: 10.1007/s10103-007-0477-3
56. Silva GB, Sacono NT, Othon-Leite AF. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. *Lasers in Medical Science*. 2015;30(1):117-26. DOI: 10.1007/s10103-014-1624-2
57. Simunović-Soskić M, Pezelj-Ribarić S, Brumini G. Salivary levels of TNF-alpha and IL-6 in patients with denture stomatitis before and after laser phototherapy. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2010;28(2):189-93. DOI: 10.1089/pho.2008.2420
58. Sousa LR, Cavalcanti BN, Marques MM. Effect of

of laser phototherapy on the release of TNF- $\alpha$  and MMP-1 by endodontic sealer-stimulated macrophages // *Photomedicine and Laser Surgery*. 2009. Vol. 27 (1). P. 37–42. DOI: 10.1089/pho.2007.2220

59. Spivakovsky S. Low level laser therapy may reduce risk of oral mucositis // *Evid Based Dent*. 2015. Vol. 16 (2). P. 49. DOI: 10.1038/sj.ebd.6401095

60. Spivakovsky S. Low level laser therapy may reduce risk of oral mucositis // *Evid Based Dent*. 2015. Vol. 16(2). P. 49. DOI: 10.1038/sj.ebd.6401095

61. Usumez A., Cengiz B., Oztuzcu S. Effects of laser irradiation at different wavelengths (660, 810, 980, and 1,064 nm) on mucositis in an animal model of wound healing // *Lasers in Medical Science*. 2014. Vol. 29 (6). P. 1807–1813. DOI: 10.1007/s10103-013-1336-z

62. Vieira K.A., Bastos C.M., Vitor M.G.C. Use of low-level laser therapy on children aged 1 to 5 years with energy-protein malnutrition: A clinical trial // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97 (17). P. e0538. DOI: 10.1097/MD.00000000000010538.

63. Worthington H.V., Clarkson J.E., Bryan G. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011. Vol. 13 (4). P. CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub5

64. Yu H.S., Wu C.S., Yu C.L. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo // *J. Invest. Dermatol*. 2003. Vol. 120 (1). P. 56–64. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12011.x

65. Yu W., Naim J.O., Lanzafame R.J. The effect of laser irradiation on the release of bFGF from 3T3 fibroblasts // *Photochemistry and Photobiology*. 1994. Vol. 59(2). P. 167–170. DOI: 10.1111/j.1751-1097.1994.tb05017.x

66. Zecha J.A., Raber-Durlacher J.E., Nair R.G. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations // *Supportive Care in Cancer*. 2016. Vol. 24 (6). P. 2781–2792. DOI: 10.1007/s00520-016-3152-z

67. Zecha J.A., Raber-Durlacher J.E., Nair R.G. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols // *Supportive Care in Cancer*. 2016. Vol. 24 (6). P. 2793–2805. DOI: 10.1007/s00520-016-3153-y

laser phototherapy on the release of TNF- $\alpha$  and MMP-1 by endodontic sealer-stimulated macrophages. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2009;27(1):37-42. DOI: 10.1089/pho.2007.2220

59. Spivakovsky S. Low level laser therapy may reduce risk of oral mucositis. *Evid Based Dent*. 2015;16(2):49. DOI: 10.1038/sj.ebd.6401095

60. Spivakovsky S. Low level laser therapy may reduce risk of oral mucositis. *Evid Based Dent*. 2015;16(2):49. DOI: 10.1038/sj.ebd.6401095

61. Usumez A, Cengiz B, Oztuzcu S. Effects of laser irradiation at different wavelengths (660, 810, 980, and 1,064 nm) on mucositis in an animal model of wound healing. *Lasers in Medical Science*. 2014;29(6):1807-13. DOI: 10.1007/s10103-013-1336-z

62. Vieira KA, Bastos CM, Vitor MGC. Use of low-level laser therapy on children aged 1 to 5 years with energy-protein malnutrition: A clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(17):e0538. DOI: 10.1097/MD.00000000000010538.

63. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011;13(4):CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub5

64. Yu HS, Wu CS, Yu CL. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo. *J. Invest. Dermatol*. 2003;120(1):56-64. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12011.x

65. Yu W, Naim JO, Lanzafame RJ. The effect of laser irradiation on the release of bFGF from 3T3 fibroblasts. *Photochemistry and Photobiology*. 1994;59(2):167-70. DOI: 10.1111/j.1751-1097.1994.tb05017.x

66. Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(6):2781-92. DOI: 10.1007/s00520-016-3152-z

67. Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(6):2793-805. DOI: 10.1007/s00520-016-3153-y

**Библиографическая ссылка:**

Москвин С.В., Притыко Д.А., Сергеенко Е.Ю., Лукаш Е.Н., Гусев Л.И. Краткий обзор литературы и собственный клинический опыт профилактики оральных мукозитов у детей методами лазерной терапии // *Вестник новых медицинских технологий*. 2018. №4. С. 58–70. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16236.