

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

УДК 616.31-018.78-006.6-084-06:615.849.19

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КРАСНОГО И ИНФРАКРАСНОГО СПЕКТРА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОГО МУКОЗИТА ПОЛОСТИ РТА И ГЛОТКИ¹Е. С. Седова, ³В. И. Юсупов, ³Н. Н. Воробьева, ¹Н. В. Канищева, ¹А. А. Чернявский,
^{1,2}А. В. Масленникова, ⁴А. Д. Кузнецов¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия²Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия³Институт фотонных технологий РАН, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва,
г. Троицк, Россия⁴Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова,
Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

Целью данного исследования было сравнение эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения красного и инфракрасного диапазона для коррекции мукозита слизистой оболочки полости рта у пациентов, получающих лучевую и химиолучевую терапию по поводу рака полости рта и глотки при плотности энергии менее 1 Дж/см². В исследование были включены 106 пациентов, которым проводилась лучевая и химиолучевая терапия по поводу рака полости рта и глотки, которые случайным образом были разделены на три группы. В 1-й группе (37 пациентов) проводилась профилактика и коррекция мукозита в соответствии со стандартами клиники, во 2-й (36 пациентов) и 3-й группе (33 пациента) пациенты дополнительно получали воздействие на полость рта низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) на длине волны 635 нм в дозе 0,3 Дж/см² (профилактический режим) и 0,45 Дж/см² (лечебный режим). При воздействии на длине волны 780 нм доза составляла 0,6 Дж/см² при профилактическом режиме и 0,8 Дж/см² при лечебном воздействии, соответственно. Воздействие НИЛИ на длине волны 635 нм статистически значимо уменьшило частоту и тяжесть лучевого мукозита, увеличило время до момента появления его первых симптомов, сократило длительность тяжелого мукозита (3-й степени) и снизило потребность пациентов в обезболивающих препаратах, в том числе и наркотических анальгетиках, по сравнению с группой, получавшей стандартную профилактику и коррекцию мукозита. НИЛИ на длине волны 780 нм по сравнению с группой стандартной коррекции статистически значимо увеличило время до появления первых симптомов мукозита и уменьшило выраженность болевого синдрома.

Ключевые слова: низкоинтенсивное лазерное излучение, мукозит слизистой оболочки полости рта и глотки, рак полости рта и глотки, лучевая/химиолучевая терапия, качество жизни.

THE EFFECT LOW LEVEL LASER THERAPY FOR MANAGEMENT OF RADIATION-INDUCED MUCOSITIS¹E. S. Sedova, ³V. I. Jusupov, ³N. N. Vorobieva, ¹N. V. Kanischeva, ¹A. A. Chernyavskii,
^{1,2}A. V. Maslennikova, ⁴A. D. Kuznetsov¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia²National Research Nizhny Novgorod State University N. I. Lobachevsky, Nizhny Novgorod, Russia³Institute of Photonic Technologies, Federal Research Center Crystallography and Photonics, Troitsk,
Moscow, Russia⁴Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies name after of academician
A. M. Granov, St. Petersburg, Russia

Low-level laser therapy as a method for correcting the mucositis caused by ionizing radiation of the oral mucosa is used in clinical practice for various exposure parameters: radiation power not less than 10 mW, laser doses not less than 2 J/cm². The purpose of this study was to compare the efficacy of low-level laser therapy and infrared laser

radiation for the correction of mucositis of the oral mucosa in patients receiving radiation and chemoradiotherapy for oral and pharyngeal cancer, with laser doses of less than 1 J/cm². The study included 106 patients who received radiation and chemoradiotherapy for cancer of the oral cavity and pharynx, which were randomly divided into three groups. In the first (37 patients), mucositis was prevented and corrected in accordance with the standards of the clinic, in the second (36 patients) and the third (33 patients), patients were additionally exposed to the oral cavity with Low-level laser therapy (LLLT) at 635 nm and 780 nm at powers of 5 mW and 20 mW, respectively. The effect of LLLT on the wavelength of 635 nm significantly reduced the frequency and severity of mucositis, increased the time until the appearance of the first symptoms of mucositis of the oral mucosa, shortened the duration of severe mucositis (grade 3), and reduced the need for painkillers, including narcotic analgesics compared with the group who received standard prophylaxis and correction of mucositis.

Key words: radiation induced mucositis, oral and pharyngeal cancer, low level laser therapy, (chemo) radiation therapy, quality of life.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2018-9-4-94-102>

Введение. Мукозит слизистой оболочки полости рта — наиболее частое и значимое осложнение лучевой и химиолучевой терапии у пациентов по поводу рака орорфарингеальной области — до настоящего времени остается актуальной проблемой радиационной онкологии [1]. Частота данного побочного эффекта варьируется в зависимости от режима лечения по данным разных авторов от 34% до 100%, а частота мукозита 3–4-й степени может достигать 85% [2]. Мукозит тяжелой степени существенно ухудшает качество жизни пациентов, требует дорогостоящей сопроводительной терапии и может вызвать незапланированные перерывы в лечении, что негативно сказывается на прогнозе [2]. В настоящее время не существует общепринятых протоколов профилактики и лечения данного осложнения [3].

Эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в отношении слизистой оболочки полости рта изучаются с 1997 г. [4]. Исследования доказали эффективность НИЛИ для снижения частоты и тяжести мукозита, уменьшения его продолжительности и выраженности болевого синдрома, сопровождающего данное осложнение лучевой/химиолучевой терапии [5–16, 35]. В большинстве работ эффективность НИЛИ оценивалась только по одному или двум критериям при различных параметрах лазерного воздействия (длина волны, интенсивность, зона воздействия, длительность сеансов и интервалы между ними), что существенно затрудняет сравнение и интерпретацию результатов [17–20]. Учитывая накопленный в мире опыт по изучению эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения для профилактики и коррекции мукозита слизистой оболочки полости рта, ранее был предложен следующий протокол применения НИЛИ: при воздействии на слизистую оболочку полости рта использовать НИЛИ на длине волны 630–830 нм при мощности излучения 20–80 мВт в профилактическом режиме в дозе 2 Дж/см², а в терапевтическом режиме — 4 Дж/см² [21]. Во всех исследованиях, изучавших эффективность НИЛИ в этом направлении, использовали

мощности лазерного излучения не ниже 10 мВт [17–21]. Однако существуют данные, что более низкие дозы НИЛИ также обладают эффектом стимуляции пролиферации клеток, в то время как более высокие дозы ингибируют ее [22–24].

Цель: сравнение эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения красного (длина волны 635 нм) и ближнего инфракрасного диапазона (длина волны 780 нм) в дозе менее 1 Дж/см² для профилактики и коррекции мукозита слизистой оболочки полости рта в процессе лучевой/химиолучевой терапии рака орорфарингеальной области.

Материалы и методы. Исследование проводилось в рамках первой фазы клинических исследований в соответствии с разрешением локального этического комитета Нижегородской государственной медицинской академии. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Полностью закончили курс лечения и были включены в анализ 106 пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта (62 человека) и глотки (44 человека), которым проводилась лучевая/химиолучевая терапия по поводу рака соответствующей локализации.

Облучение проводилось на линейных ускорителях PhilipsSL 75 (6 МэВ), VarianClinac 600 (6 МэВ), NovalisTx (6 МэВ) и гамма-аппарате Terabalt (Co60) в режиме стандартного фракционирования (2 Гр в день 5 дней в неделю). Были реализованы 2D (70 пациентов), 3D конформное (23 пациента) и IMRT (13 пациентов) методики облучения. Большинству пациентов (72 человека, 67,9%) был проведен курс химиолучевой терапии, 34 пациентам проведена лучевая терапия в качестве самостоятельного метода лечения. Суммарно-очаговая доза составила от 64 Гр до 70 Гр в зависимости от плана облучения. Предоперационный курс лучевой терапии (СОД 44–46 Гр) получили 4 пациента, послеоперационный (СОД 44–50 Гр) — 18 пациентов. Данные о пациентах и методах противоопухолевого лечения представлены в таблице 1.

Пациенты случайным образом были разделены на три группы. В 1-й группе (37 человек) проводи-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

	Группа стандартной коррекции	Группа воздействия НИЛИ 635 нм	Группа воздействия НИЛИ 780 нм
Мужчины	30 (81%)	32 (89%)	28 (85%)
Женщины	7 (19%)	4 (11%)	5 (15%)
Возраст (средний возраст)	37–79 лет (55 лет)	38–78 лет (57 лет)	34–79 (57 лет)
Локализация опухоли (кол-во чел.):			
Полость рта	22 (59%)	21 (59%)	18 (55%)
Ротоглотка	13 (35%)	12 (33%)	12 (36%)
Носоглотка	2 (6%)	3 (8%)	3 (9%)
Стадия заболевания:			
I	4 (11%)	1 (3%)	6 (18%)
II	5 (14%)	10 (28%)	2 (6%)
III	12 (32%)	10 (28%)	8 (24%)
IV	16 (43%)	15 (41%)	17 (52%)
Режим лучевой терапии:			
Предоперационная ЛТ	4 (11%)	0	0
Послеоперационная ЛТ	7 (19%)	5 (14%)	6 (18%)
Лучевая/химиолучевая терапия по радикальной программе	26 (70%)	31 (86%)	27 (82%)
Методика облучения:			
2D	25 (68%)	26 (72%)	19 (58%)
3D-конформное	9 (24%)	4 (11%)	10 (30%)
IMRT	3 (8%)	6 (17%)	4 (12%)
Лучевая/химиолучевая	12 (32%)/25 (68%)	11 (30%)/25 (70%)	11 (33%)/22 (67%)
Всего	37	36	33

лась профилактика и коррекция мукозита в соответствии со стандартами клиники (полоскание полости рта антисептиком и отварами трав с противовоспалительным эффектом, анальгетики, кортикостероиды, антибиотики и противогрибковые препараты). Во 2-й группе (36 пациентов) дополнительно проводилось местное бесконтактное воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением на слизистую оболочку полости рта на длине волны 635 нм. В 3-й группе (33 пациента) дополнительно осуществлялось воздействие на слизистую оболочку полости рта НИЛИ на длине волны 780 нм. Группы были сопоставимы по локализации опухолевого процесса, его распространенности, морфологическому строению новообразований, возрасту и полу пациентов, т.е. по основным факторам, характеризующим опухолевый процесс и оказывающим влияние на прогноз заболевания, а также не различались в отношении планов облучения.

Воздействие НИЛИ на слизистую оболочку выполняли с помощью двух лазерных излучателей на длине волны 635 нм, выходная мощность 5 мВт и на длине волны 780 нм, выходная мощность 20 мВт, работающих в непрерывном режиме (аппарат «Лазмик», производство НИЦ «Матрикс», Россия; сертифицирован для медицинского применения в России в 2015 году). Воздействие проводилось дистанционно на область слизистой оболочки правой щеки, левой щеки и мягкого нёба. Излучающая головка устанавливалась на уровне передних зубов пациента.

До появления клинических симптомов мукозита (профилактический режим) слизистую оболочку обрабатывали лазерным излучением с длиной волны 635 нм при экспозиции 60 с (доза 0,3 Дж/см²). В случае появления жалоб и клинических симптомов со стороны слизистой оболочки полости рта экспозиция увеличивалась до 90 с (доза 0,45 Дж/см²) (лечебный режим). При воздействии на длине волны 780 нм экспозиция составляла 30 с (доза 0,6 Дж/см²) при профилактическом режиме и 40 с (доза 0,8 Дж/см²) при лечебном воздействии. Параметры воздействия НИЛИ в зависимости от режимов представлены в таблице 2.

Оценка тяжести побочных эффектов облучения со стороны слизистой оболочки полости рта проводилась по следующим критериям: частота мукозита различной степени тяжести мукозита на протяжении курса лечения (в соответствии со шкалой RTOG/ERTOG) [33], продолжительность мукозита наиболее тяжелой степени (в днях), сроки появления клинических симптомов мукозита с момента начала облучения (в днях) и необходимость назначения анальгетиков различных фармакологических групп (местная анестезия лидокаин-спреем, нестероидные противовоспалительные, опиоидные анальгетики).

Статистическая обработка результатов по номинальным параметрам частоты и тяжести мукозита и необходимости в анальгезирующих препаратах проводилась путем построения многопольных таблиц сопряженности с использованием критерия

Таблица 2

Параметры воздействия НИЛИ

Длина волны (нм)	Мощность излучения (мВт)	Профилактический режим		Лечебный режим	
		Время (секунд)	Доза (Дж/см ²)	Время (секунд)	Доза (Дж/см ²)
635	5	60	0,3	90	0,45
780	20	30	0,6	40	0,8

Пирсона (χ^2). Статистическая обработка результатов полученных количественных шкал по параметрам срока появления первых симптомов мукозита и длительности наиболее тяжелого мукозита проводилась по критерию Манна–Уитни, учитывая непараметрическое распределение выборки. В качестве статистически значимого порогового уровня было принято значение $p=0,05$.

Результаты и их обсуждение. Частота мукозита различной степени тяжести на протяжении курса лечения. В группе стандартной коррекции мукозит 1-й степени наблюдался в 5,4% случаев (2 пациента), 2-й степени — в 56,8% (21 пациент), 3-й степени — в 37,8% (14 пациентов). Пациентов, завершивших лечение без осложнений со стороны слизистой оболочки полости рта, не наблюдалось. В группе с дополнительным воздействием низкоинтенсивным лазерным излучением на длине волны 635 нм частота мукозита 1-й степени составила 19,4% (7 пациентов), 2-й степени — 55,6% (20 пациентов), 3-й степени — 8,3% (3 пациента). Шесть пациентов (16,7%) завершили лечение без осложнений со стороны слизистой оболочки полости рта (побочный эффект нулевой степени по шкале RTOG). Различия между группой стандартной коррекции мукозита и группой НИЛИ 635 нм по критерию χ^2 оказались статистически значимыми ($p=0,002$, рис. 1).

В группе, где пациентам проводилось воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением на длине

волны 780 нм, частота мукозита 1-й степени составила 15,2% (5 пациентов), 2-й степени — 63,6% (21 пациент), 3-й степени — 15,2% (5 пациентов), и два пациента (6%) завершили лечение без осложнений со стороны слизистой оболочки полости рта. Статистически значимых различий по критерию χ^2 по сравнению с группой пациентов, которым проводилась коррекция мукозита в соответствии со стандартами клиники, в данной группе выявлено не было ($p=0,06$, рис. 1).

Срок появления первых клинических симптомов мукозита. При анализе момента появления первых симптомов мукозита (в днях от начала лучевой терапии) была выявлена статистически значимая разница по сравнению с группой стандартной коррекции как в группе воздействия НИЛИ на длине волны 635 нм, так и на длине волны 780 нм ($p<0,05$). Данный факт наглядно демонстрирует эффективность НИЛИ для профилактики мукозита, поскольку позволяет «отодвинуть» его начало на более поздний срок (рис. 2).

Продолжительность мукозита наиболее тяжелой степени. Продолжительность мукозита (в днях) в группе стандартной коррекции при 3-й степени тяжести составила $9,3 \pm 3,8$ дня, при 2-й степени — $10,7 \pm 5,9$ дня, длительность мукозита 1-й степени составила 5 дней и 16 дней (наблюдалась у двух пациентов). В группе с дополнительным лазерным воздействием на длине волны 635 нм длительность мукозита 3-й степени составила $4,3 \pm 1,5$ дня, дли-

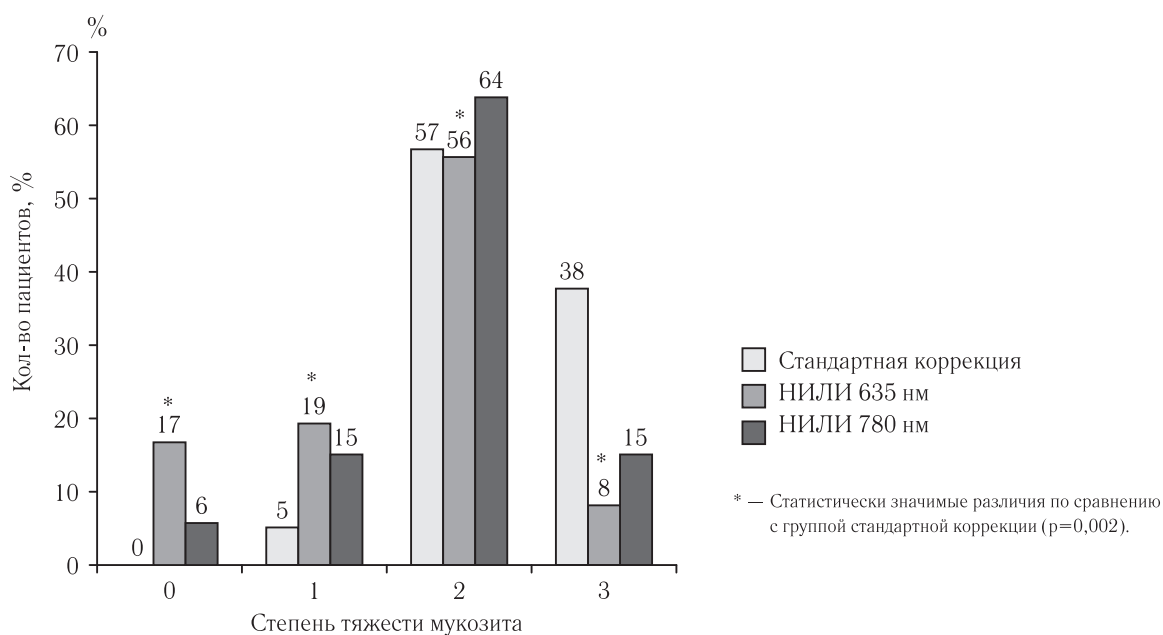


Рис. 1. Частота и тяжесть мукозита в зависимости от метода коррекции

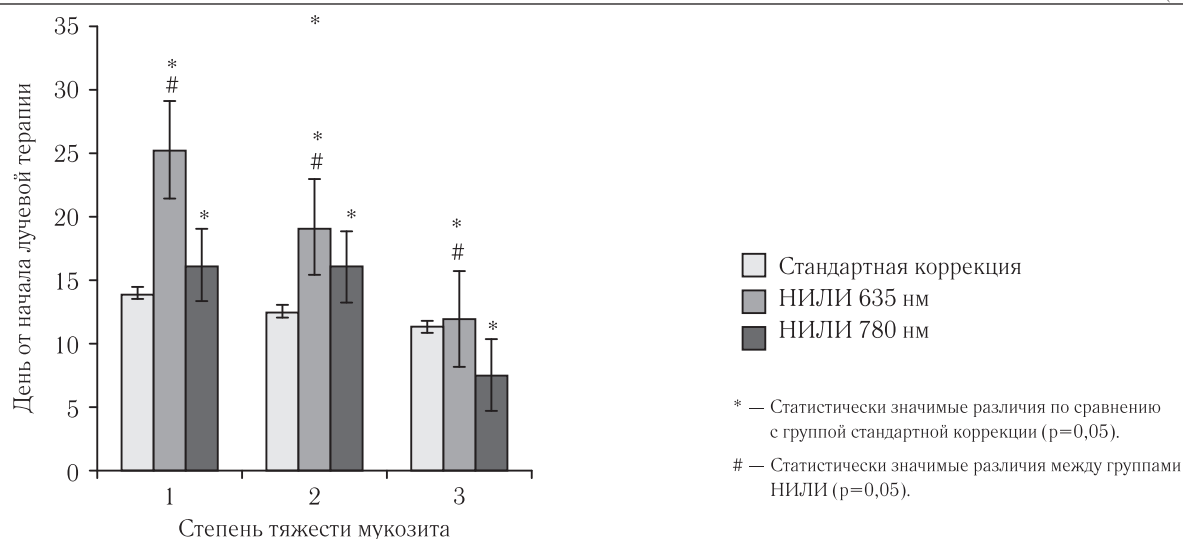


Рис. 2. Сроки появления первых клинических симптомов мукозита в зависимости от метода коррекции

тельность мукозита 2-й степени — $8,7 \pm 5,2$ дня, длительность мукозита 1-й степени — $9,4 \pm 5,9$ дня. Учитывая особенность выборки (малая выборка), статистический анализ сравниваемых групп методом Манна–Уитни проводился по параметру длительности 2-й степени и 3-й степени тяжести мукозита отдельно. Статистически значимых различий между группами по параметру длительности мукозита 2-й степени выявлено не было ($p > 0,05$); по критерию длительности мукозита 3-й степени наблюдалась статистически значимая разница в пользу группы воздействия НИЛИ ($p < 0,05$, рис. 3). При анализе продолжительности мукозита наиболее тяжелой степени

ции мукозита болевой синдром, сопровождавший развитие лучевой реакции, полностью купировался применением местных анестетиков (Лидокаин-спрей) у 2 пациентов (5,4%). Прием нестероидных противовоспалительных препаратов был достаточным для купирования боли в горле и полости рта у 21-го пациента (56,8%). Введение Трамадола для купирования болевого синдрома потребовалось 9 пациентам (24,3%). Пять человек (13,5%) завершили лечение без использования обезболивающих. В группе воздействия НИЛИ на длине волны 635 нм болевой синдром полностью купировался местными анестетиками у 5 пациентов (13,9%), нестероидны-

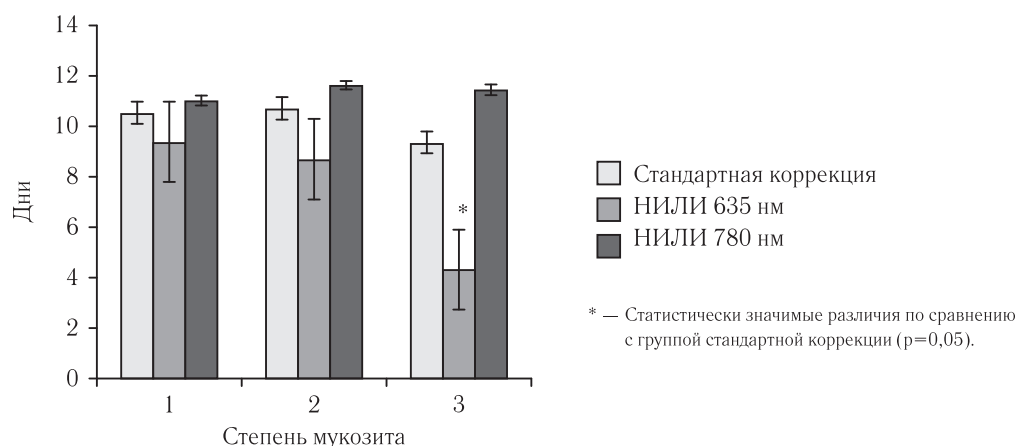


Рис. 3. Продолжительность мукозита наиболее тяжелой степени в зависимости от метода коррекции

(в днях) в группе с дополнительным лазерным воздействием на длине волны 780 нм средняя длительность мукозита 3-й степени составила $11,4 \pm 10,8$ дня, длительность мукозита 2-й степени — $11,6 \pm 8,6$ дня, 1-й степени — $11,0 \pm 11,9$ дня. Статистически значимых различий между группой стандартной коррекции и группой НИЛИ по критерию Манна–Уитни выявлено не было независимо от степени тяжести побочного эффекта ($p > 0,05$, см. рис. 3).

Необходимость назначения обезболивающих препаратов. В группе стандартной коррек-

ми противовоспалительными препаратами у 11 пациентов (30,6%). Введение Трамадола для купирования болевого синдрома потребовалось трем пациентам (8,3%). Семнадцать человек (47,2%) завершили лечение без применения анальгезирующих препаратов (рис. 4). При сравнении выраженности болевого синдрома в группе с дополнительным воздействием НИЛИ на длине волны 635 нм и в группе стандартной коррекции была выявлена статистически значимая разница по критерию χ^2 ($p = 0,003$).

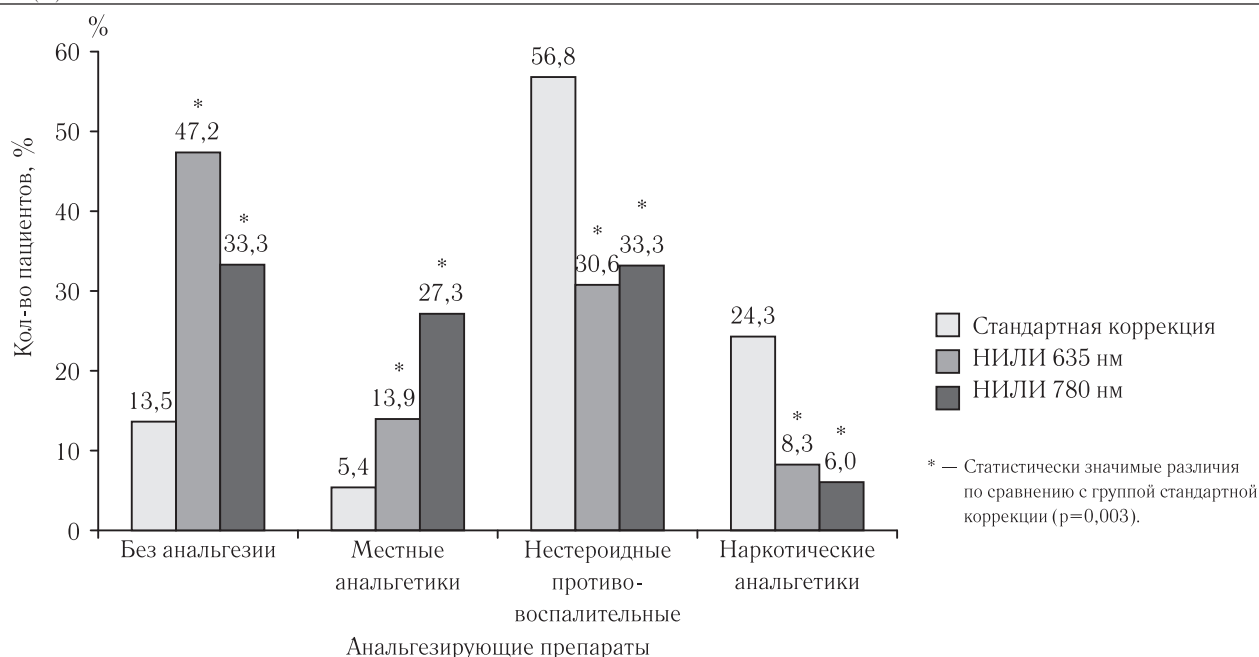


Рис. 4. Частота применения анальгезирующих препаратов для купирования болевого синдрома в зависимости от метода коррекции мукозита

В группе, где было использовано НИЛИ на длине волны 780 нм, болевой синдром, сопровождавший развитие лучевой реакции, полностью купировался применением местных анальгетиков (Лидокаин-спрей) у 9 пациентов (27,4%). Прием нестероидных противовоспалительных препаратов был достаточным для купирования боли в горле и полости рта у 11 пациентов (33,3%). Введение Трамадола для купирования болевого синдрома потребовалось двум пациентам (6,0%). Одиннадцать человек (33,3%) завершили лечение без применения анальгезирующих препаратов. При сравнении данных по купированию болевого синдрома (см. рис. 4) была выявлена статистически значимая разница между группами в пользу группы НИЛИ 780 нм ($\chi^2 = 14,1$, $p = 0,003$).

Проведенное исследование позволило выявить особенности действия НИЛИ различной длины волны на слизистую оболочку полости рта, подвергнутую воздействию ионизирующего излучения. Показано, что при использовании излучения с длиной волны 635 нм удается добиться статистически значимого снижения частоты и тяжести мукозита у пациентов, получавших лучевую/химиолучевую терапию по поводу орфарингеального рака, по сравнению с группой пациентов, которым коррекция мукозита проводилась в соответствии со стандартами клиники. Полученные данные соответствуют результатам, представленным в метаанализе [18–20]. Кроме того, данный режим воздействия позволяет существенно «отодвинуть» начало проявлений лучевой реакции и сократить продолжительность мукозита тяжелой степени, что имеет существенное значение как для качества жизни пациента и прогноза заболевания, так и для лечащего врача и клиники [2]. Проявления побочных эффектов облучения тяжелой (третьей-четвертой)

степени являются, как правило, причиной незапланированных перерывов курса облучения и требуют дорогостоящего лечения (антибиотики, противогрибковые препараты, дезинтоксикационная терапия, нутритивная поддержка). Использование НИЛИ красного диапазона дает возможность полностью провести запланированный курс и снизить его стоимость за счет уменьшения объема поддерживающей терапии. Полученные данные соответствуют данным работы [4], в которой лазерное воздействие на длине волны 632,8 нм было использовано для профилактики и коррекции осложнений со стороны слизистой оболочки полости рта при проведении консолидирующей лучевой терапии перед трансплантацией костного мозга. В указанной работе воздействие проводилось при существенно более высокой мощности излучения на выходе (60 мВт), тогда как в нашем исследовании мощность источника на выходе составила 5 мВт, а доза в лечебном режиме — 0,45 Дж/см². В работах Gautam [10, 13, 15] было показано снижение частоты мукозитов 3–4-й степени тяжести и болевого синдрома при использовании низкоинтенсивного лазерного излучения при плотности энергии 3 Дж/см².

Воздействие НИЛИ на длине волны 780 нм также способствовало уменьшению выраженности лучевой реакции со стороны слизистой оболочки полости рта. Тем не менее статистически значимого снижения по критерию частоты и тяжести мукозита и по критерию продолжительности мукозита наиболее тяжелой степени по сравнению с группой стандартной коррекции достигнуто не было. Значимые различия были выявлены при анализе сроков начала лучевой реакции и необходимости использования анальгетиков различных фармакологических групп. В соответствии с рекомендацией производителя прибора мощность излуче-

ния в ИК-диапазоне составила 20 мВт, а доза в лечебном режиме — 0,8 Дж/см². Полученные результаты отличаются от результатов, полученных V. Y. Khoir и соавт. [34], отсутствием статистически значимой разницы между группами НИЛИ 780 нм и стандартной коррекции, но в работе Khoir в группе воздействия НИЛИ применялись поочередно 2 лазера — 660 и 780 нм при мощности излучения 25 мВт, однако при контактном режиме воздействия и дозе 6,3 Дж/см².

При сравнении результатов, полученных в группах воздействия НИЛИ на длине волны 635 нм и 780 нм, статистически значимых различий по критерию частоты и тяжести мукозита не было обнаружено ($\chi^2=2,73$, $p=0,435$), так же как и по критерию длительности мукозита наиболее тяжелой степени ($p<0,05$, рис. 2). Это соответствует данным метаанализа [18]. Однако в группе воздействия НИЛИ на длине волны 635 нм существенно большее число пациентов (16,7% против 6,7%) завершили лечение без осложнений, а мукозит третьей степени наблюдался у меньшего числа пациентов (8,3% против 15,2%, см. рис. 1). Эти данные соответствуют результатам, полученным М. М. Schubert и соавт. [9] при сравнении эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения красного (на длине волны 650 нм) и ближнего инфракрасного спектра (на длине волны 780 нм). В работе было показано, что НИЛИ на длине волны 650 нм снижает степень мукозита и выраженность болевого синдрома в большей степени, чем на длине волны 780 нм. Также не было выявлено статистически значимой разницы при сравнении эффективности НИЛИ на длине волны 635 нм и на длине волны 780 нм по критерию необходимости анальгетических препаратов различных фармакологических групп. Статистически значимые различия между группами были выявлены только при анализе времени появления первых симптомов мукозита по критерию Манна–Уитни ($p<0,01$).

Авторы метаанализа эффективности НИЛИ для профилактики и коррекции мукозита [18] рекомендуют использовать дозу не менее 2 Дж/см² для лазерного излучения красного спектра и 3 Дж/см² при использовании инфракрасного диапазона. Наше исследование продемонстрировало, что НИЛИ является эффективным при дозе менее 1 Дж/см², что свидетельствует как о необходимости изучения механизмов действия НИЛИ на клеточном и тканевом уровне, так и о возможности использования более низких доз НИЛИ, исключающих тепловой эффект излучения.

Выводы.

1. НИЛИ красного диапазона (длина волны 635 нм, доза в лечебном режиме 0,45 Дж/см²) по сравнению с группой стандартной коррекции статистически значимо уменьшает частоту и тяжесть мукозита, увеличивает время до появления его первых симптомов, уменьшает продолжительность мукозита 3-й степени и выраженность болевого синдрома.

2. НИЛИ инфракрасного диапазона (длина волны 780 нм, доза в лечебном режиме 0,8 Дж/см²) по сравнению с группой стандартной коррекции статистически значимо увеличивает время до появления первых симптомов мукозита и уменьшает выраженность болевого синдрома.

3. НИЛИ красного диапазона более эффективно по критерию сроков появления первых клинических симптомов мукозита по сравнению с НИЛИ инфракрасного диапазона.

4. Использование НИЛИ в дозах менее 1 Дж/см² позволяет уменьшить частоту и тяжесть побочных эффектов лучевой/химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта.

* * *

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 16-02-00670 и частичной поддержке гранта РФФИ 17-02-00832.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jensen S.B., Peterson D.E. Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2014. Vol. 43, No. 2. P. 81–90.
2. Al-Ansari S. et al. Oral mucositis induced by anticancer therapies // *Current oral health reports*. 2015. Vol. 2, No. 4. P. 202–211.
3. Масленникова А.В. и др. Мукозит слизистой оболочки полости рта и глотки: патогенез, классификация, возможности коррекции // *Вопросы онкологии*. 2006. Т. 52, № 4. С. 379–384. [Maslennikova A.V. et al. Mukozit slizistoy obolochki polosti rta i glotki: patogenez, klassifikaciya, vozmozhnosti korrekcii. *Voprosy onkologii*, 2006, Vol. 52, No. 4, pp. 379–384. (In Russ.)].
4. Cowen D. et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1997. Vol. 38, No. 4. P. 697–703.
5. Barasch A. et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients // *Cancer*. 1995. Vol. 76, No 12. P. 2550–2556.
6. Silva G.B.L. et al. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial // *Photomedicine and laser surgery*. 2011. Vol. 29, No. 1. P. 27–31.
7. Cauwels R.G.E.C., Martens L.C. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study // *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2011. Vol. 12, No. 2. P. 118–123.
8. Carvalho P.A.G. et al. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients // *Oral oncology*. 2011. Vol. 47, No. 12. P. 1176–1181.
9. Schubert M.M. et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser

- therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation // *Supportive Care in Cancer*. 2007. Vol. 15, No. 10. P. 1145–1154.
10. Gautam A.P. et al. 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 // *Supportive Care in Cancer*. 2013. Vol. 21, No. 5. P. 1421–1428.
 11. Lima A.G. et al. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis // *Brazilian dental journal*. 2010. Vol. 21, No. 3. P. 186–192.
 12. Maiya G.A. et al. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients // *Indian Journal of medical research*. 2006. Vol. 124, No. 4. P. 399.
 13. Gautam A.P. et al. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients — A triple blinded randomized controlled trial // *Radiotherapy and Oncology*. 2012. Vol. 104, No. 3. P. 349–354.
 14. Zanin T. et al. Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy // *Photomedicine and laser surgery*. 2010. Vol. 28, No. 2. P. 233–237.
 15. Gautam A.P. et al. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients — a randomized placebo controlled trial // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2015. Vol. 144. P. 51–56.
 16. Antunes H.S. et al. Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation // *Oral oncology*. 2016. Vol. 52. P. 85–90.
 17. Oberoi S. et al. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis // *PloSone*. 2014. Vol. 9, No. 9. P. e107418.
 18. Bensadoun R.J., Nair R.G. 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 // *Current opinion in oncology*. 2012. Vol. 24, No. 4. P. 363–370.
 19. Bjordal J.M. et al. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis // *Supportive Care in Cancer*. 2011. Vol. 19, No. 8. P. 1069–1077.
 20. Migliorati C. et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients // *Supportive Care in Cancer*. 2013. Vol. 21, No. 1. P. 333–341.
 21. Zecha J.A.E.M. et al. 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, No. 6. P. 2793–2805.
 22. Чайлахян Р.К. и др. Активация мультипотентных стромальных клеток костного мозга лазерным и КВЧ-излучением и их сочетанным воздействием // *Современные технологии в медицине*. 2017. Т. 9, № 1. [Chajlahyan R.K. et al. Aktivaciya mul'tipotentnyh stromal'nyh kletok kostnogo mozga lazernym i KVCH-izlucheniem i ih sochetannym vozdejstviem. *Sovremennye tekhnologii v medicene*, 2017, Vol. 9, No. 1. (In Russ.)].
 23. Чудновский В.М., Леонова Г.Н., Скопинов С.А. *Биологические модели и физические механизмы лазерной терапии*. Владивосток: Дальнаука, 2002. [Chudnovskij V.M., Leonova G.N., Skopinov S.A. *Biologicheskie modeli i fizicheskie mekhanizmy lazernoj terapii*. Vladivostok: Izdatel'stvo Dal'nauka, 2002 (In Russ.)].
 24. Глушкова О.В. и др. Эффекты облучения разных участков кожи мышей-опухоленосителей низкоинтенсивным лазерным светом // *Биофизика*. 2006. Т. 51, № 1. С. 123–135. [Glushkova O.V. et al. Ehffekty oblucheniya raznyh uchastkov kozhi myshej-opuholenositelej nizkointensivnym lazernym svetom. *Biofizika*, 2006, Vol. 51, No. 1, pp. 123–135. (In Russ.)].
 25. Werneck C.E. et al. Laser light is capable of inducing proliferation of carcinoma cells in culture: a spectroscopic in vitro study // *Photomedicine and Laser Therapy*. 2005. Vol. 23, No. 3. P. 300–303.
 26. Renno A.C.M. et al. The effects of laser irradiation on osteoblast and osteosarcoma cell proliferation and differentiation in vitro // *Photomedicine and laser surgery*. 2007. Vol. 25, No. 4. P. 275–280.
 27. Powell K. et al. The effect of laser irradiation on proliferation of human breast carcinoma, melanoma, and immortalized mammary epithelial cells // *Photomedicine and laser surgery*. 2010. Vol. 28, No. 1. P. 115–123.
 28. Liu Y.H. et al. Effects of diode 808 nm GaAlAs low-power laser irradiation on inhibition of the proliferation of human hepatoma cells in vitro and their possible mechanism // *Research communications in molecular pathology and pharmacology*. 2004. Vol. 115. P. 185–201.
 29. Sroka R. et al. Effects on the mitosis of normal and tumor cells induced by light treatment of different wavelengths // *Lasers in surgery and medicine*. 1999. Vol. 25, No. 3. P. 263–271.
 30. Murayama H. et al. Low-power 808-nm laser irradiation inhibits cell proliferation of a human-derived glioblastoma cell line in vitro // *Lasers in medical science*. 2012. V. 27, No. 1. P. 87–93.
 31. Al-Watban F.A.H., Andres B.L. Laser biomodulation of normal and neoplastic cells // *Lasers in medical science*. 2012. Vol. 27, No. 5. P. 1039–1043.
 32. Sonis S.T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities // *J. Support. Oncol*. 2007. Vol. 5, No. 9, Suppl. 4. P. 3–11.
 33. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
 34. Khouri V.Y. et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis // *Brazilian Dental Journal*. 2009. Vol. 20, No. 3. P. 215–220.
 35. Шипилова А.Н. и др. Низкоинтенсивное лазерное воздействие в программах реабилитации больных, получающих химиолучевое лечение (лекция) // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2011. Т. 4, № 11. [Shipilova A.N. et al. Nizkointensivnoe lazernoe vozdejstvie v programmah rehabilitacii bol'nyh, poluchayushchih himioluchevoe lechenie (lekciya). *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*, 2011, Vol. 4, No. 11. (In Russ.)].

Поступила в редакцию: 11.10.2018 г.

Контакт: Седова Елена Сергеевна, elenaphinagina@gmail.com

Сведения об авторах:

Седова Елена Сергеевна — аспирант ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; e-mail: elenaphinagina@gmail.com;

Юсупов Владимир Исаакович — кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Институт фотонных технологий РАН, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН; 108840, г. Троицк, Пионерская ул., д. 2; e-mail: iouss@yandex.ru;
Воробьева Наталия Николаевна — научный сотрудник Института фотонных технологий РАН, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН; 108840, г. Троицк, Пионерская ул., д. 2; e-mail: natalie.vorobieva@gmail.com;
Канищева Надежда Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; e-mail: n.kanischeva@yandex.ru;
Масленникова Анна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; e-mail: maslennikova.anna@gmail.com;
Чернявский Александр Александрович — доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; e-mail: achernia@mail.ru;
Кузнецов Алексей Дмитриевич — врач-радиотерапевт ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова», 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; Санкт-Петербург, e-mail: ploskan@yandex.ru.



Уважаемые коллеги!

Издательством «Балтийский медицинский образовательный центр» опубликована книга **«Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть II.**

Вторичные и сопутствующие инфекции»

под редакцией Н. А. Беякова, В. В. Рассохина

В книге, написанной в жанре учебного пособия, избранных лекций и клинических рекомендаций для врачей, рассмотрены коморбидные — вторичные и сопутствующие заболевания при ВИЧ-инфекции на разных стадиях иммуносупрессии и периодах развития инфекции. Авторы, основываясь на собственном опыте и мировых достижениях в области ВИЧ-инфекции, освещают вопросы, связанные с причинами, патофизиологией, диагностикой оппортунистических инфекций, клиническими особенностями формирования поражения жизненно важных органов и систем, ролью хронических вирусных инфекций, туберкулеза, соматической, в том числе онкологической и психоневрологической патологии. Предложены алгоритмы формулирования развернутого диагноза, тактики лечения коморбидных заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции. Книга предназначена и рекомендуется для врачей различных специальностей, клинических ординаторов, аспирантов, стажеров и студентов медицинских вузов.

Получить более подробную информацию об издании можно на сайте Балтийского медицинского образовательного центра:

<http://www.bmoc-spb.ru>