

Лазерная медицина, т.21(3), 2017, с. 8-12

УДК 616.006 616-72

Притыко Д.А., Сергеев Е.Ю., Тимохин Е.В., Гусев Л.И.

Лазерная терапия при лечении осложнений химиотерапии в детской онкологии

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ города Москвы

Резюме

В статье рассматриваются вопросы применения лазерной терапии в детской онкологии при лечении таких осложнений химиотерапии, как оральные мукозиты. Приводится сравнение эффективности лазерной терапии с медикаментозным лечением. Анализируются причины низкого внедрения лазерной терапии в практику детской онкологии.

Ключевые слова: лазерная терапия, оральные мукозиты

Summary

The article deals with the use of laser therapy in pediatric oncology in the treatment of complications of chemotherapy such as oral mucositis. A comparison of the effectiveness of laser therapy compared with drug treatment is given. The reasons of low introduction of laser therapy into the practice of pediatric oncology are analyzed.

Keywords. Laser therapy, oral mucositis

Введение. Мукозит — объединяющий термин для эритематозных и эрозивно-язвенных поражений слизистой рта, глотки, пищевода и в целом желудочно-кишечного тракта в результате проведения противоопухолевого лечения [11]. Оральный мукозит(ОМ) развивается на фоне нейтропении и обусловлен чаще всего грибами рода *Candida*, бактериальной флорой и, реже, герпес-вирусами [6]. В странах Запада вопросам лечения орального мукозита уделяется большое внимание. Связано это с тем, что оральные мукозиты существенно повышают стоимость лечения онкологических больных. Так, специалисты из США подсчитали, что затраты на пациентов, перенесших противоопухолевую терапию, у которых развился мукозит, удваиваются по сравнению с теми пациентами, у которых данное воспаление отсутствовало [15]. Надо полагать, что такие затраты возможны только у больных с опухолями головы и шеи, получающих лучевую терапию, и у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), у которых оральный мукозит варьирует от 85% до 100% и от 75% до 100% соответственно [13, 21]. Эти затраты при мукозите включают в себя: 1) отсроченное или прерванное лечение (в 35% химиотерапия у пациентов отсрочена и в 30% прервана); 2) энтеральное питание (87% пациентов, получивших ТГСК, нуждаются в зондовом питании); 3) назначение медикаментов, включая антибиотикотерапию и опиоидные анальгетики (в последних нуждаются до 80% пациентов ТГСК) и, наконец, 4) удлинение сроков госпитализации (у

больных с солидными опухолями, получающих миелосупрессивную терапию, возникновение мукозита удвоило количество дней госпитализации за один цикл) [6, 20].

Надо отметить, что у детей данная патология возникает чаще. Если у взрослых на фоне стандартной химиотерапии частота возникновения мукозитов колеблется от 10% до 50%, то у детей она варьирует от 50% до 80% [13]. Всё это делает актуальным разработку новых методов лечения орального мукозита [12, 14].

Целью исследования является изучение эффективности лазерной терапии при лечении орального мукозита.

Материалы и методы. В детской онкологии лазерная терапия (ЛТ) при лечении орального мукозита впервые в мире стала применяться с конца 80-х годов прошлого столетия в отделении детской онкологии РОНЦ РАМН им. Н.Н.Блохина. С 2012 года лазерная терапия стала применяться в детской онкологии НПЦ специализированной медицинской помощи детям. В отделении детской онкологии за период с 2012 по 2017 год лазерная терапия проводилась 53 детям с оральным мукозитом. У 4-х из них был поражён и шейный отдел пищевода. Эта группа больных представляет основную группу.

Контрольная группа была представлена 11 пациентами, которым по поводу орального мукозита проводилась медикаментозная терапия. Чаще всего оральный мукозит был отмечен у детей с остеогенными саркомами и саркомой Юинга (табл. 1).

Таблица 1

Частота оральных мукозитов, в зависимости от вида новообразований

Злокачественные новообразования	Оральные мукозиты	
	Основная группа (n-53)	Контрольная группа (n-11)
Саркома Юинга	17 + 2 эзофагита	3
Остеогенная саркома	11 + 2 эзофагита	2
Нейробластома	7	1
Гепатобластомы	6	-
Опухоли ЦНС	4	2
Саркомы мягких тканей	3	1
Нефробластомы	2	1
Прочие	3	1

Для проведения лазерной терапии мы применяли отечественный аппарат 1 класса РИКТА ЭСМИЛ 1А. Длина волны лазерного инфракрасного излучения составляет 0,89-0,91 мкм; широкополосного инфракрасного излучения - 0,86-

0,96 мкм; красного видимого излучения - 0,60-0,70 мкм. Импульсная мощность лазерного инфракрасного излучения - 4 Вт. Для аппарата РИКТА ЭСМИЛ 1А при импульсной мощности 4 Вт и максимальной длительности сеанса 1 мин (60 сек) при частоте 50 Гц энергия D (доза) равна 0,006 Дж за 1 минуту. Освещаемая площадь равна площади выходного отверстия S - 4 см². Плотность потока энергии (энергетическая экспозиция) равна частному от деления дозы на освещаемую площадь: $\Delta D = 0,006 / 4 = 0,0015$ Дж/см². Длительность воздействия лазерным излучением занимает от 2 до 5 минут. Выбор такой дозировки лазерного излучения объясняется тем, что клинические исследования показали: применение инфракрасных (890 нм) полупроводниковых лазеров с малой длительностью импульсов излучения (50-100 Гц) наиболее эффективно, когда в первые 3 сеанса ЛТ дозы воздействия на рану не превышают 0,002-0,005 Дж/см² (усиливаются репаративные процессы, ускоряется рост капилляров, повышается рН тканевой жидкости, уменьшается отечность тканей и болевого синдрома). Если лечение начато дозами, превышающими 0,005 Дж/см², возникают отрицательные изменения в ране (признаки интенсификации воспалительных процессов, увеличение сроков заживления) [5].

Результаты исследования.

При оценке результатов исследования мы использовали такие понятия, как медицинская и экономическая эффективность. Нельзя не отметить, что медицинская, а также социальная эффективность являются самыми важными характеристиками в здравоохранении, и оцениваются они не рублями, а лечебным эффектом и размерами предотвращенного социального ущерба. Медицинская эффективность определяется только качеством лечения, выражающимся в улучшении состояния больного за период его пребывания в стационаре. При этом универсального метода определения медицинской эффективности не существует в связи с разнообразием методов лечения, применяемых при различных заболеваниях к конкретным больным [4].

Медицинский эффект был достигнут у 52 больных (98,2 %). У одного ребёнка после 5 сеансов ЛТ эффекта отмечено не было. Средний срок полного излечения орального мукозита лазерной терапией составил 5,5 койко-дня. В контрольной группе детей (n=11), получавших медикаментозные препараты (противогрибковые, укапосол, гексорал, вифенд, ацикловир, имудон, камистад, нитрамидазол, метранизадол и др.), этот срок составил, в среднем, 9,6 койко-дня. Проведенный дисперсионный анализ показал, что срок лечения в группе, получавшей ЛТ, на 4,1 к/д меньше сравнительно с контрольной группой (p=0,000).

По данным экономического отдела НПЦ специализированной медицинской помощи детям стоимость 1 койко-дня в отделении детской онкологии составляет 23 716 рублей. Основная составляющая часть этой суммы составляют затраты на медикаментозное лечение. Средняя стоимость 1 к/д без лечения для всех отделений составляет 3 200 рублей. Таким образом, если исходить из того, что срок лечения ОМ сокращается на 4,1 койко-дня при

применении лазерной терапии, то только при лечении одного больного экономический эффект составляет 97 235,6 рублей. Если исходить из суммы 3 200 рублей, такой экономический эффект будет составлять (3 200 x 4,1) 13 120 рублей. Экономическая эффективность представляет собой относительную величину - отношение получаемого эффекта к необходимым для этого затратам. В данном случае затраты на приобретение одного лазерного аппарата составили 13 000 рублей. Экономический эффект при лечении 52 детей составил 682 240 рублей. А значит, наши данные не противоречат результатам зарубежных исследователей [15].

В качестве примера проиллюстрируем эффективность лазерной терапии у ребёнка с саркомой Юинга 8 ребра справа и развившимся на фоне химиотерапии оральным мукозитом.

Ребёнок Б. 9 лет, и/б № 3144 /17, Д-з: S-aЮинга, оральная мукозит.

На седьмой день от начала химиотерапии ребёнок пожаловался на боли при жевании. Не может принимать твёрдую пищу. При осмотре: слева в подъязычной области отмечается язвочка размером 1 x 0,5 см, покрытая фибринозным налётом (Фото 1). Диагноз: оральная мукозит. Проведен первый сеанс лазерной терапии. На следующий день после ЛТ пациентка жалоб не предъявляет. Исчез болевой синдром. По краям язвочки наблюдаются следы фибринозного налёта (Фото 2). На третий день после ЛТ при осмотре на месте язвочки отмечается лёгкая гиперемия (Фото 3). На 4-й день после 3-х сеансов лазерной терапии имеет место незначительное покраснение на месте бывшей язвочки (Фото 4). После 4-го сеанса ЛТ никаких следов оральная мукозита не отмечено (Фото 5).



Фото 1. До начала лазерной терапии.



Фото 2. После 1-го сеанса ЛТ



Фото 3. После 2-го сеанса ЛТ



Фото 4. После 3-го сеанса ЛТ



Фото 5. После 4-го сеанса ЛТ

У 4-х больных с оральным мукозитом был поражён и шейный отдел пищевода. Эзофагит, обусловленный проведением химиотерапии, - довольно серьёзное осложнение, особенно тяжело протекающее у детей. Применяются обволакивающие и гелевые антацидные препараты, назначаются местные анестетики. Лечение эзофагита довольно длительное и требует перерыва в проведении противоопухолевой терапии. Лазерная терапия, которая проводилась чрескожно на проекцию шейного отдела пищевода, уже после 2-х сеансов способствовала исчезновению болевого синдрома при приёме пищи, а после 5-го сеанса ЛТ исчезли все симптомы эзофагита. В доступной литературе нам не попадались сообщения о лазерной терапии эзофагита шейного отдела, обусловленного проведением химиотерапии.

В настоящее время из 52 стационаров, развёрнутых в РФ и занимающихся лечением детей со злокачественными новообразованиями [7], только в НИИ детской онкологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина и НПЦ

специализированной медицинской помощи детям ДЗМ при лечении орального мукозита применяется лазерная терапия. В остальных 50 при лечении орального мукозита применяются различные медикаментозные препараты: укапосол, гексорал, вифенд, ацикловир, имудон, камистад, нитрамидазол, метранизадол и др. Помимо того, что все медикаментозные препараты являются чужеродными для детского организма, такие препараты, как нитрамидазол и метранизадол, угнетающие лейкопоз, могут даже отрицательно повлиять на состояние ребёнка. Немаловажен и тот факт, что многие применяемые препараты, в частности, капосол и вифенд, относятся к дорогостоящим медикаментам. А стоимость выпускаемого в Швеции препарата Kerivance, предназначенного для профилактики оральных мукозитов, превышает 500 000 рублей. По нашим данным, эффект от медикаментозного лечения проявляется на 3-4 день от начала терапии, а полный эффект достигается на 9-11 дни, в зависимости от распространённости процесса. При проведении лазерной терапии эффект отмечается уже на 2-й день, а в ряде случаев, уже через несколько часов.

Обсуждение. В патогенезе оральных мукозитов важную роль играет патогенная микрофлора. При лабораторном исследовании бактериологических посевов чаще всего выявляется грибковое (*Candida*) поражение, реже в посевах находят такие микроорганизмы, как стафилококки, стрептококки, энтеробактерии. Бактериологическое исследование занимает много времени. Поэтому, не дожидаясь результатов посева, медикаментозное лечение начинают с первого дня заболевания, с последующей коррекцией после определения возбудителя орального мукозита.

Преимущество лазерной терапии орального мукозита заключается в том, что лазерное излучение с одинаковым успехом воздействует на любую флору, вызвавшую данную патологию. Бактериостатическое и бактерицидное действие лазерного излучения на микрофлору было зафиксировано по результатам электронно-микроскопического исследования[3]. Кроме того, лазерное излучение обладает фунгицидным действием на грибковые культуры *Candida*[8]. Эффективность лазерного излучения отмечена при поражении слизистой полости рта вульгарной пузырчаткой[2], при экземах и дерматитах [18], вирусах герпеса [17]. Но если медикаментозная и лазерная терапия направлены на борьбу с инфекцией, то чем объяснить большую эффективность лазерной терапии?

Рассмотрим механизм действия ЛТ на ОМ. Лучевая и химиотерапия непосредственно повреждают базальные клетки слизистой оболочки эпителия. В результате на слизистых оболочках полости рта всего ЖКТ появляются слизистые эритемы, которые вскоре превращаются в язвы [16, 19]. Лекарственная терапия в основном направлена на борьбу с патогенной микрофлорой. Поэтому заживление язвенного процесса занимает много времени. Что же происходит при лазерной терапии?

Исследования отечественного учёного Г. Е. Брилля показали, что в результате раневого (или язвенного) процесса разрушаются клетки,

межклеточное вещество и сосуды. Из разрушенных клеток освобождаются биологически активные молекулы, которые сами могут вызывать повреждение окружающих клеток. Первым этапом восстановления является очищение поврежденного очага от обломков клеток и проникших сюда микробов. Эту функцию выполняют лейкоциты и макрофаги, которые мигрируют в зону повреждения из крови и окружающих тканей. Лейкоциты и макрофаги пожирают обломки клеток и микроорганизмы и выделяют особые вещества, стимулирующие размножение окружающих клеток и рост сосудов. Уже на этом этапе оказывается полезной ЛТ, которая способствует инактивации повреждающих молекул, повышает подвижность и активность клеток-пожирателей, способствуя быстрейшему очищению раны.

Следующим этапом является интенсивное размножение клеток, находящихся по краю язвы, их миграция в зону поражения и дифференцировка. ЛТ оказывает стимулирующее влияние на эти три процесса.

Важнейшим фактором заживления раны или восстановления структуры любого поврежденного органа является миграция в зону повреждения стволовых клеток. Под влиянием электромагнитного излучения (ЭМИ) светового диапазона стволовые клетки начинают более активно мигрировать из костного мозга в кровь и более активно перемещаться из сосудов в ткани, где они превращаются в клетки поврежденного органа, тем самым участвуя в восстановлении его структуры. Способностью ЭМИ стимулировать миграцию стволовых клеток объясняется эффективность ЛТ при инфаркте миокарда, повреждениях мозга вследствие недостаточного притока крови или печени при вирусном гепатите.

Важным фактором хорошего заживления раны является восстановление притока крови, приносящей кислород и питательные вещества к растущим клеткам. Восстановление кровотока достигается за счет ангиогенеза. Результатом слаженного протекания описанных выше процессов является полное заживление раневого процесса (язвы) и восстановление структуры пораженного органа [1].

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности лазерной терапии. Быстрый эффект, отсутствие побочных проявлений и осложнений, делают лазерную терапию самым эффективным и безопасным методом при лечении оральных мукозитов. В отличие от медикаментозного лечения, ЛТ характеризуется не только медицинской, но и существенной экономической эффективностью. В странах Запада лазерная терапия при лечении оральных мукозитов в детской онкологии стала применяться 10-15 лет тому назад. Учитывая её высокую эффективность и экономичность, ЛТ стала широко распространяться по всему миру [9, 10, 15]. И если на Западе лазерная терапия стала широко применяться в детской онкологии, то в России она широкого применения не нашла.

Сдерживание внедрения лазерной терапии в детскую онкологию в первую очередь обусловлено тем, что в Приказе МЗ РФ от 31 октября 2012 г. №560н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю детская

онкология" (Приложение N 5) не предусмотрена ставка физиотерапевта. Лазерная терапия не включена в стандарт лечения детей с онкологическими заболеваниями.

Вторым немаловажным фактором является низкая информированность врачей о возможностях лазерной терапии в детской онкологии и отсутствие квалифицированных специалистов.

Сдерживание внедрения лазерной терапии в детскую онкологию обусловлено также тем, что в учебные программы кафедр детской онкологии и курсов повышения квалификации по онкологии не включена лазерная терапия. Не существует учебных программ и методических пособий по лазерной терапии в детской онкологии.

Между тем, широкое внедрение лазерной терапии в лечение оральных мукозитов позволит существенно сократить сроки лечения детских онкологических заболеваний. Это будет способствовать повышению качества лечения онкологических больных и снижению экономических потерь, обусловленных длительным медикаментозным лечением оральных мукозитов.

Литература

1. Бриль Г.Е. Молекулярно-клеточные основы терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения: Учебное пособие. Саратов, 2000.-43 с.
2. Вирабова А.Р. Комплексное лечение больных акантолитической пузырчаткой на основе клинико-иммунологических исследований: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - М., 1989.- 16 с.
3. 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.
4. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение. - М.: ГОЭТАР-мед, 2002.- с. 25-65
5. Луцевич Э.В., Урбанович А.С., Грибков Ю.И. и др. Некоторые аспекты клинического использования неразрушающего импульсного лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона // Материалы Междун. конф. «Лазеры и медицина».- Ч.3. – Ташкент, 1989. - С. 143-144
6. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. М.: Медпрактика. 2006. – 504с.
7. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Купеева И.А., Караваева Л.В., Поляков В.Г. Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями // Онкопедиатрия. 2017. 4 (2). С. 89-10.
8. Ташлиев А.Б. Лечение больных онихомикозами и ониходистрофиями с применением лазеров: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - М.- 1989.- 16 с.
9. Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients // Photomed Laser Surg 2008 Aug 26(4) 393-400.
10. Cauwels RG, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study // Eur Arch Paediatr Dent 2011 Apr 12(2) 118-23 .
11. Dodds M.J. The pathogenesis and characterization of oral mucositis associated with cancer therapy // Oncol. Nurs. Forum. – 2004. – v.31 (4 suppl). – P.5-11.

12. Keefe D.M. Mucositis guidelines: what have they achieved, and where to from here? // Support. Care Cancer. – 2006. – v.14. – P.489- 491.
13. Keefe D.M., Peterson D.E., Schubert M.M. Developing evidence based guidelines for the management of alimentary mucositis: process and pitfalls // Support. Care Cancer. – 2006. – v.14. – P.492-498.
14. Khalid U., McGough C., Hackett C. et al. A modified inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are more sensitive measures of acute gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy than RTOG grading // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2006. – v.64. – P.1432- 1441.
15. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, et al. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children // J PediatrHematolOncol 2009 Jan 31(1) 33-37.
16. Minhas S, Kashif M, Nagi AH. Evaluation of various nuclear cytological changes in normal buccal mucosa and peritumoural area in patients with oral squamous cell carcinoma receiving Patholog Res Int 2016; 2016: 6293795.
17. Moore K.C. Post herpetic neuralgia as a complication of malignant diseases and its treatment using a GaAlAs diode laser // Laser Therapy .- 1996.- Vol. 8, N 1.- P.49
18. Morila H., Kohno J., Hori M. et al. Clinical Application of Low Reactive Level Laser Therapy (LLLT) for Atopic Dermatitis // KeioJ. Med.- 1993.- Vol. 42, N 4.- P. 174-176.
19. Nicoline S S Kuiken, Edmond H H M Rings, Marianne D van de Wetering, Wim J E Tissing. Feeding strategies in pediatric cancer patients with gastrointestinal mucositis: a multicenter prospective observational study and international survey.// Support Care Cancer 2017 Apr 26. Epub 2017 Apr 26.
20. Silverman S. Jr. Diagnosis and management of oral mucositis // J. Support. Oncol. – 2007. – v. 5 (2 suppl 1). – P.13-21.
21. Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D.M. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients // Cancer. – 2004. – v.100 (9 suppl). – P.1995-2025.

Авторы:

Притыко Денис Андреевич, к.м.н., зам. директора по медицинской части. 119620, Москва, ул. Авиаторов 38. denys.05@mail.ru

Сергеенко Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, научный консультант. 119620, Москва, ул. Авиаторов 38. 8 (499) 792-81-67, elenarsmu@mail.ru

Гусев Леонид Иванович, д.м.н., ведущий научный сотрудник. 119620, Москва, ул. Авиаторов 38. 8.903 758 5713, lig46@mail.ru

Тимохин Евгений Валерьевич, врач физиотерапевт. 119620, Москва, ул. Авиаторов 38. timoxin.ev@yandex.ru