УДК 616.006 616-72

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

Лазерная терапия при лечении осложнений химиотерапии в детской онкологии

Pritiko D.A., Sergeenko E.Yu., Timokhin E.V., Gusev L.I.

Laser therapy for treating complications after chemotherapy in pediatric oncology

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

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, оральный мукозит, детская онкология.

The article discusses application of laser therapy in pediatric oncology for treating complications after chemotherapy such as oral mucositis. The authors compare the effectiveness of laser therapy with pharmacotherapy. They also discuss reasons of low spreading rate of laser therapy technique into pediatric oncology. Key words: laser therapy, oral mucositis, pediatric oncology.

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% – прекращена); 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]. Все 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-го по 2017 год лазерная терапия проводилась 53 детям с оральным мукозитом. У 4 из них был поражен 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-го 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: $\Delta D = 0.006 / 4 = 0.0015 \, \text{Дж/см}^2$. 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 ребенка 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. Основную составляющую часть этой суммы составляют затраты на медикаментозное лечение. Средняя стоимость 1 к/д без лечения для всех отделений составляет 3200 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 рубля. Если исходить из суммы 3200 рублей, такой экономический эффект будет составлять (3200 × 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 ребенка с саркомой Юинга 8-го ребра справа и развившимся на фоне химиотерапии оральным мукозитом.

Ребенок Б. 9 лет, и/б № 3144/17, Д-з: S-а Юинга, оральный мукозит.

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



Рис. 1. До начала лазерной терапии



Рис. 2. После 1-го сеанса ЛТ



Рис. 3. После 2-го сеанса ЛТ



Рис. 4. После 3-го сеанса ЛТ



Рис. 5. После 4-го сеанса ЛТ

У 4 больных с оральным мукозитом был поражен и шейный отдел пищевода. Эзофагит, обусловленный проведением химиотерапии, — довольно серьезное 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, кото-

рая проводилась чрескожно на проекцию шейного отдела пищевода, уже после 2 сеансов способствовала исчезновению болевого синдрома при приеме 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, развернутых 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 лейкопоэз, могут даже отрицательно повлиять на состояние ребенка. Немаловажен и тот факт, что многие применяемые препараты, в частности капосол и вифенд, относятся к дорогостоящим медикаментам. А стоимость выпускаемого в Швеции препарата Kepivance, предназначенного для профилактики оральных мукозитов, превышает 500 000 рублей. По нашим данным, эффект от медикаментозного лечения проявляется на 3-4-й день от начала терапии, а полный эффект достигается на 9-11-й день, в зависимости от распространенности 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 ученого 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 ее высокую эффективность и экономичность, ЛТ стали широко распространять 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 № 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

- Бриль Г.Е. Молекулярно-клеточные основы терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения: Учебное пособие. – Саратов, 2000. – 43 с.
- Вирабова А.Р. Комплексное лечение больных акантолитической пузырчаткой на основе клинико-иммунологических исследований: Автореф. дис. . . . канд. мед. наук. – М., 1989. – 16 с.
- Дмитриев Г.А., Мандель А.Ш., Данилова Т.Н. Электронно-микроскопическая оценка биомеханизма воздействия лазерного излучения на микрофлору при ксеротическом облитерирующем боланопостите // Вестник дерматологии. – 1986. – № 1. – С. 31–34.
- Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение. М.: ГОЭТАР-мед, 2002. – С. 25–65
- 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.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. М.: Мелпрактика. 2006. 504 с.
- Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В. и др. Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями // Онкопедиатрия. 2017. № 4 (2). С. 91–104.
- Ташлиев А.Б. Лечение больных онихомикозами и ониходистрофиями с применением лазеров: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. 16 с.
- Abramoff M.M., Lopes N.N., Lopes L.A. et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients // Photomed Laser Surg. – 2008 Aug. – Vol. 26 (4). – P. 393–400.
- Cauwels R.G., Martens L.C. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study // Eur Arch Paediatr Dent. – 2011 Apr. – Vol. 12 (2). – P. 118–123.

- 11. *Dodds M.J.* The pathogenesis and characterization of oral mucositis associated with cancer therapy // Oncol. Nurs. Forum. 2004. Vol. 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. Vol. 14. P. 489–491.
- 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. – Vol. 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. – Vol. 64. – P. 1432–1441.
- 15. Kuhn A., Porto F.A., Miraglia P. et al. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children // J Pediatr Hematol Oncol. 2009 Jan. Vol. 31 (1). P. 33–37.
- Minhas S., Kashif M., Nagi A.H. 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. – P. 6293795.

- 17. *Moore K.C.* Post herpetic neuralgia as a complication of malignant diseas and its treatment using a GaAlAs diode laser // Laser Therapy. 1996. Vol. 8. № 1. P. 49.
- 18. Morila H., Kohno J., Hori M. et al. Clinical Application of Lov Reactive Level Laser Therapy (LLLT) for Atopic Dermatitis // KeioJ. Med. – 1993. – Vol. 42. – № 4. – P. 174–176.
- 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.
- Silverman S.Jr. Diagnosis and management of oral mucositis // J. Support. Oncol. – 2007. – Vol. 5 (2 suppl 1). – P. 13–21.
- 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. – Vol. 100 (9 suppl). – P. 1995–2025.

Поступила в редакцию 13.06.2017 г.

Для контактов: Притыко Денис Андреевич E-mail: denys.05@mail.ru

УДК 616-089.197.7

Левкович А.В., Мельник В.С.

Особенности воздействия на кожу лазера с непрерывным режимом работы с постоянной мощностью излучения

Levkovich A.V., Melnik V.S.

Special aspects of continuous fixed-power laser action to skin effects

ООО «Партнер Бьюти», г. Москва

При воздействии на биоткань (в частности, на кожные новообразования) непрерывного лазерного излучения с постоянной мощностью температура нагреваемой ткани будет повышаться только до определенного стационарного значения. Продолжение облучения с той же мощностью и при неизменной поглощающей способности мишени не приведет к дальнейшему повышению температуры мишени. Однако будут нагреваться окружающие здоровые ткани, что может привести к их термическому повреждению. Целью работы является получение номограмм, позволяющих определить требуемую плотность мощности и продолжительность воздействия для нагрева кожного образования до нужной температуры (например, температуры денатурации коллагена, вапоризации или обугливания ткани), а также клиническая апробация предложенного способа выбора параметров лазерного излучения. В ходе выполнения работы получены формулы для оценки величины стационарной температуры, проведены экспериментальные исследования на макетном образце с целью определения применимости полученных формул. На их основе получены простые соотношения и номограммы, с помощью которых были определены оптимальные параметры излучения полупроводникового лазера (длина волны 808 нм) для проведения процедур по удалению папиллом, фибром, невусов простых, старческих гиперкератозов. Показана эффективность использования полученных соотношений при удалении кожных образований с минимальным тепловым повреждением окружающих тканей. Работа выполнена в ООО «Партнер Бьюти», г. Москва. Ключевые слова: удаление кожных новообразований, лазер с постоянной мощностью излучения.

Continuous fixed-power laser exposure to human tissue (in particular, to cutaneous neoplasms) will increase the temperature of the heated tissue only to a certain stationary value. Continued irradiation with the same power and constant target absorbing capacity will not lead to further increase of the target temperature. However, surrounding healthy tissue will warm up, and it can cause a thermal damage. The aim of the present work is to obtain nomographs for determining the required power density and the duration of exposure for heating cutaneous neoplasms to the desired temperature (for example, denaturing temperature of collagen, vaporization or incineration of human tissue), as well as to carry out clinical testings of the proposed technique for selecting laser radiation parameters. In the course of the work, the researchers developed formulas for estimating the value of steady-state temperature. Experimentation was carried out on the mock-up sample in order to determine the applicability of the formulas obtained. Based on them, simple ratios were obtained, and with their help the optimal radiation parameters of semiconductor laser (wavelength 808 nm) were determined for the removal of papillomas, fibrosis, nevi simple and senile hyperkeratoses. The calculated ratio efficiency is shown in removing cutaneous neoplasms with minimal thermal damage to surrounding tissues. The work was carried out in OOO «Partner Beauty», Moscow. Key words: removal of cutaneous neoplasms, fixed-power laser radiation.

Введение

Оценка ожидаемой эффективности лазерного воздействия на кожу и кожные новообразования может быть

произведена на основе расчета температуры нагрева мишени, а также температуры нежелательного нагрева окружающей мишень биоткани. Значительное количес-