

Гейниц А.В.¹, Сорокатый А.Е.², Ягудаев Д.М.², Маркова М.В.²

Фотодинамическая терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Geinyts A.V.¹, Sorokaty A.E.², Yagudajev D.M.², Markova M.V.²

Photodynamic therapy of benign hyperplasia of the prostatic gland

¹ ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины Росздрава»;² Городская клиническая больница № 51, г. Москва

Цель. Определить эффективность ФДТ при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. **Материалы и методы.** В работе использовали препарат фотодитазин (ООО «Вета Гранд», Москва), относящийся к группе хлоринов, который имеет сильное поглощение в красной области спектра с максимумом на 650–660 нм и полностью выводится через 3–4 суток. В качестве излучателя использовали диодный лазер «Аткус-2» (Россия) с выходной мощностью 0,1–2 Вт и длиной волны 662 нм, работающий как в импульсном, так и в непрерывном режиме. Было пролечено 50 мужчин. Была разработана и применена методика ФДТ с использованием 3-ходового силиконового катетера с двумя баллонами, что позволяет оказывать помощь пациентам пожилого и старческого возраста с отягощенным соматическим статусом; проведение традиционных оперативных вмешательств которым сопряжено с высоким риском. **Результаты.** Полученные результаты свидетельствуют о снижении не только ирритативной, но и обструктивной симптоматики, улучшении качества жизни пациентов и сохранении половой функции. Проведение ФДТ по предложенной нами методике позволяет сократить сроки пребывания больного в стационаре и использовать ее в амбулаторных условиях. **Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, фотодитазин, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Purpose. To determine effectiveness of PDT treatment for benign hyperplasia of the prostatic gland. **Materials and methods.** In this study photosensitizer Photoditazin (Vega-Grand, Moscow) of chlorine group was used. It has strong absorption in the red zone of the spectrum and is completely discharged from the organism in 3–4 days. For laser emitter a diode laser «Atkus-2» (Russia) was used with the output power 0,1–2 Wt and wavelength 662 nm, working both in pulsed and continuous modes. 50 male have been treated. A technique with three channel silicon catheter and two balloons was used. This technique allows to help patients of old and elderly ages for whom surgical treatment is risky. **Results.** The results obtained indicate the decrease of not only irritative symptoms but obstructive as well. It improves patients' quality of life and preserves their sexual function. PDT with this newly developed technique allows to reduce terms of hospitalization and to apply it in out-patient units as well. **Key words:** PDT, Photoditazin, benign prostatic lesions, laser medicine.

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – медицинская технология, основанная на фотохимической реакции, протекающей в мембранах клеток, катализатором которой является кислород, активированный энергией лазерного излучения, сконцентрированной фотосенсибилизатором.

ФДТ успешно применяются для деструкции опухолей таких органов, как кожа [1], бронхи [2], пищевод [3], мочевого пузыря [4, 5] и др. При этом постоянно ведется поиск возможности применения ФДТ при опухолях других локализаций, в частности предстательной железы, которая является перспективной в плане применения данного метода. К тому же в последние десятилетия наметилась тенденция ко все более широкому использованию малоинвазивных и консервативных методов в лечении добро-

качественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [6].

В литературе имеется небольшое количество сообщений о возможности применения ФДТ при ДГПЖ [7], что связано в первую очередь с техническими сложностями доставки лазерной энергии к простате, практически отсутствием данных о накоплении, распределении и выведении фотосенсибилизатора из гиперплазированной ткани предстательной железы.

Нами в 2005 году впервые было изучено накопление, распределение и выведение фотосенсибилизатора фотодитазина из гиперплазированной ткани предстательной железы человека. Методом флуоресцентной спектроскопии показано, что в течение 2–24 часов после внутривенного введения в дозе 1 мг/кг массы тела пациента фотосенсибилизатор

фотодитазин детектируется в гиперплазированной ткани предстательной железы, при этом максимальное накопление регистрируется через 3 часа после инъекции. Через 12 и 24 часа экзогенная флуоресценция фотодитазина снижается, что свидетельствует о его выведении. Полученные результаты позволяют применять препарат фотодитазин для лечения больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы методом ФДТ [8].

Целью данного исследования является определение эффективности фотодинамической терапии при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Материалы и методы

В работе был использован препарат фотодитазин (ООО «Вета-Гранд», Москва), относящийся к группе хлоринов. Препараты хлоринового ряда являются эффективными фотосенсибилизаторами, имеют сильное поглощение в красной области с максимумом на 650–660 нм и полностью выводятся из организма в течение 3–4 суток. Фотодитазин является производным хлорина Е6 и вводится внутривенно в дозе 1 мг/кг массы тела.

В качестве источника лазерного излучения мы использовали диодный лазер «АТКУС-2» (Россия) с выходной мощностью 0,1–2 Вт и длиной волны 662 нм, работающий как в непрерывном, так и в импульсном режимах. Доставку световой энергии осуществляли посредством кварцполимерных оптических волокон с диаметром световой жилы 600 мкм. Для проведения фотодинамической терапии ДГПЖ использовано оптическое волокно с цилиндрическим диффузором.

При ФДТ ДГПЖ был применен разработанный нами трехпросветный силиконовый катетер с двумя баллонами: дистальный – шарообразный, проксимальный – цилиндрический [9], для проведения которого в мочевой пузырь использовали тубус цистоскопа фирмы Karl Storz (Германия) размером 21 Fr (рис. 1).

ФДТ было проведено (возраст пациентов колебался от 58 до 79 лет ($M = 70,53 \pm 0,81$)) у 50 мужчин с ДГПЖ, давших информированное согласие на клиническое исследование. Пациентам проводили комплексное клиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, анкетирование по системе I-PSS и оценку половой функции. Производили клинические анализы крови и мочи, биохимические

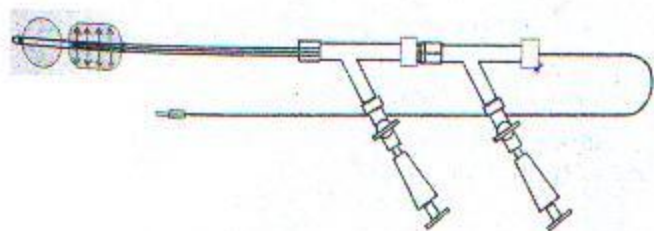


Рис. 1. Катетер для ФДТ простаты

исследования крови, включающие анализ крови на простатоспецифический антиген (PSA), пальцевое ректальное исследование простаты, трансабдоминальное и трансректальное ультразвуковое исследование мочевого пузыря и простаты, определение количества остаточной мочи и скорости потока мочи, обследование сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Ряду больных проводили мультифокальную трансректальную биопсию простаты.

С интервалом в 1; 3; 6 и 12 месяцев после ФДТ пациенты были повторно полностью обследованы. Все объективные данные мы обсчитывали методом вариационной статистики.

Методика проведения ФДТ доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Разработанная технология ФДТ основана на воздействии на ткань ДГПЖ световым потоком диодного лазера с выходной мощностью 2 Вт, с длиной волны 662 нм, плотностью мощности 200 мВт/см² и дозой световой энергии 150–250 Дж/см² в течение 10–25 минут. Фотодитазин вводили внутривенно из расчета 1 мг/кг массы тела за 3 часа до сеанса ФДТ. Манипуляцию производили в эндоскопическом кабинете. После проведения местной эндоретральной анестезии в мочевой пузырь через тубус цистоскопа вводится катетер для ФДТ (рис. 1). Дистальный баллон заполняют дистиллированной водой объемом 10 мл и подтягивают к шейке мочевого пузыря. Таким образом, проксимальный (цилиндрический) баллон с размещенным в нем фиброоптическим волокном оказывается расположенным в простатическом отделе уретры (рис. 2, 3). После чего проксимальный баллон также заполняется дистиллированной водой

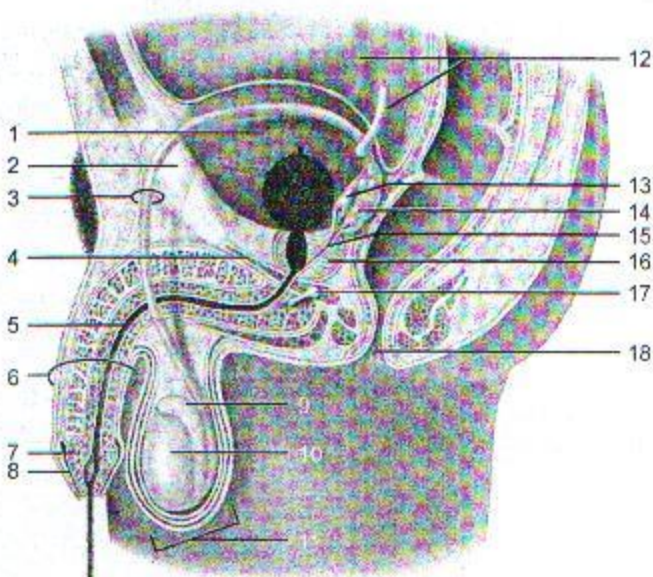


Рис. 2. Схема расположения катетера для ФДТ. 1 – urinary beadder, 2 – pubic symphysis, 3 – ductus deferens, 4 – urogenital diaphragm, 5 – urethra, 6 – penis, 7 – geans, 8 – prepuce, 9 – epididymis, 10 – testis, 11 – scrotum, 12 – ureters, 13 – ampulla of ductus deferens, 14 – seminal vesicle, 15 – ejaculatory duct, 16 – prostate gland, 17 – bulbourethral gland, 18 – anus



Рис. 3. Ультразвуковая картина расположения катетера для ФДТ

объемом 2,5 мл и начинают сеанс фотодинамической терапии.

ФДТ может завершаться дренированием мочевого пузыря уретральным катетером.

Результаты ФДТ

Опрос жалоб по системе I-PSS показал выраженность симптоматики и составил $M = 22,6 \pm 1,06$ балла. Качество жизни пациентов L было низким – $M = 4,33 \pm 0,13$ балла. Объем предстательной железы варьировал от 35 см^3 до 164 см^3 ($M = 69,5 \pm 5,98 \text{ см}^3$). Объем остаточной мочи – $M = 159,2 \pm 24,2$ мл. У всех пациентов отмечались сниженные уродинамические показатели. В частности, максимальная скорость потока мочи – Q_{max} – была снижена и составляла $M = 5,62 \pm 0,32$ мл/с.

Соматический статус пациентов был отягощен сопутствующими заболеваниями (табл. 1). При подготовке больных к ФДТ мы проводили терапию сопутствующих заболеваний.

Таблица 1
Характер сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания	абс.	%
ИБС. Стенокардия	44	88
Постинфарктный кардиосклероз, мерцательная аритмия	26	52
Гипертоническая болезнь IIБ ст.	45	89
Хроническая обструктивная болезнь легких	28	56
Сахарный диабет	8	16
Мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит	12	24
Другие	18	36

После проведения сеанса ФДТ у 48 пациентов (96%) в течение ближайших часов было отмечено восстановление самостоятельного мочеиспускания. В 2 случаях (4%) потребовалось дренирование мочевого пузыря уретральным катетером в связи с острой задержкой

мочеиспускания. Самостоятельное мочеиспускание у этих пациентов восстановилось на 2–3-и сутки. В первые часы после процедуры у 22 пациентов (44%) мы отмечали дизурию, купированную впоследствии уроантисептиками. В среднем показатель койко-дня у пациентов составил $M = 7,5 \pm 1,03$ суток.

Первое контрольное обследование больным мы проводили через один месяц после сеанса ФДТ (табл. 2). Опрос жалоб по системе I-PSS показал снижение выраженности симптомов до $M = 10,07 \pm 1,09$ балла. Качество жизни пациентов L улучшилось и составило $M = 2,33 \pm 0,19$ балла. При ультразвуковом исследовании отмечали уменьшение объема предстательной железы в среднем на 19% ($M = 56,33 \pm 5,45 \text{ см}^3$). Объем остаточной мочи уменьшился на 73,1% и составил $M = 42,77 \pm 9,73$ мл. Показатель Q_{max} возрастал до $M = 7,84 \pm 0,31$ мл/с.

Таблица 2
Результаты ФДТ доброкачественной гиперплазии предстательной железы ($n = 50$, $p < 0,001$)

Показатели	$M \pm m$				
	до ФДТ	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
IPSS	$22,6 \pm 1,06$	$11,1 \pm 1,1$	$10,07 \pm 1,09$	$8,23 \pm 0,79$	$7,47 \pm 0,71$
Качество жизни (L)	$4,33 \pm 0,13$	$2,57 \pm 0,19$	$2,33 \pm 0,18$	$2,03 \pm 0,15$	$1,93 \pm 0,14$
Максимальная скорость потока мочи, Q_{max} (мл/с)	$5,62 \pm 0,32$	$7,84 \pm 0,31$	$9,14 \pm 0,28$	$9,94 \pm 0,28$	$10,51 \pm 0,23$
Количество остаточной мочи, V_{res} (мл)	$159,2 \pm 24,2$	$42,77 \pm 9,73$	$22,97 \pm 5,33$	$15,47 \pm 3,94$	$14,67 \pm 3,09$
Объем аденомы простаты, V (см^3)	$69,5 \pm 5,98$	$56,33 \pm 5,45$	$53 \pm 5,64$	$50,23 \pm 5,29$	$45,33 \pm 4,53$

К третьему месяцу отмечена дальнейшая тенденция улучшения показателей. I-PSS составил $M = 10,07 \pm 1,09$ балла, L – $M = 2,33 \pm 0,18$ балла. Объем доброкачественной гиперплазии предстательной железы, по сравнению с исходным, уменьшился на 23,8% ($M = 53,0 \pm 5,64 \text{ см}^3$). Количество остаточной мочи сократилось на 85,6% и составило $M = 22,97 \pm 5,33$ мл. Максимальная скорость потока мочи возросла до $M = 9,14 \pm 0,28$ мл/с.

К шестому месяцу наблюдения I-PSS снизилось до $8,2 \pm 0,79$ балла, качество жизни пациентов L улучшилось до $2,03 \pm 0,15$ балла. Объем предстательной железы уменьшился на 27,8% и составил $50,2 \pm 5,3 \text{ см}^3$. Количество остаточной мочи незначительно сократилось и составило $15,47 \pm 3,9 \text{ см}^3$. Максимальная скорость потока мочи возросла до $9,94 \pm 0,28$ мл/с.

К двенадцатому месяцу наблюдения показатели не претерпели существенных изменений. I-PSS снизилось до $7,47 \pm 0,71$ балла, качество жизни пациентов L улучшилось до $1,93 \pm 0,14$. Объем предстательной железы уменьшился на 34,8% и составил $45,33 \pm 4,53 \text{ см}^3$. Количество остаточной мочи незначительно сократилось и составило $14,67 \pm 3,09 \text{ см}^3$. Максимальная скорость потока мочи возросла до $10,51 \pm 0,23$ мл/с (рис. 4–8).

Результаты лечения больных с ДГПЖ методом ФДП с применением диодного лазера свидетельствуют о статистически достоверном улучшении объективных и субъективных показателей. При этом отмечено существенное снижение не только ирритативной, но и, что более важно, обструктивной симптоматики.

Выводы

Фотодинамическая терапия – это современный, малоинвазивный метод лечения ДГПЖ, позволяющий оказывать помощь пациентам пожилого и старческого возраста с отягощенным соматическим статусом, проведение традиционных оперативных вмешательств которым сопряжено с высоким риском. Полученные нами результаты свидетельствуют о снижении не только ирритативной, но и обструктивной симптоматики, а также об улучшении качества жизни пациентов. Предлагаемая нами методика позволяет

сократить сроки пребывания больного в стационаре и использовать ее в амбулаторных условиях.

Литература

1. Dougherty T.J., Thoma R.E., Boyle D.G. et al. Photoradiation therapy of malignant tumors; role of the laser // Pratesi R., Sacchi C.A., editors. Lasers in photomedicine and photobiology. New York: Springer-Verlag, 1980. P. 67–75.
2. Cortese D.A., Edell E.S., Kinsey J.H. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung // Mayo Clin. Proc. 1997; 72: 595–602.
3. Lightdale C.J., Heier S.K., Marcon N.E. et al. Photoradiation therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial // Gastrointest. Endosc. 1995; 42: 507–512.
4. Kelly J.F., Snell M.E. Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder // J. Urol. 1976; 115: 150–151.
5. Ягудаев Д.М., Мартов А.Г., Сорокатый А.Е., Гейниц А.В. Фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря с использованием фотосенсибилизатора из группы хлоринов // Урология. 2006. 3: 24–27.
6. Лопаткин Н.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. М., 1997. 197 с.
7. Chen Q., Hetzel F.W. Laser dosimetry studies in the prostate // J. Clin. Laser Med. Surg. 1998; 16 (1): 9–12.
8. Ягудаев Д.М., Булгакова Н.Н., Сорокатый А.Е., Гейниц А.В., Маркова М.В., Мартов А.Г. Флуоресцентное детектирование фотосенсибилизатора фотодитазина в аденоме предстательной железы человека // Урология. 2006. 2: 20–23.
9. Пат. 2295365 С1 Российская Федерация, (51)МКП А 61 № 5/067. Способ лазерной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Ягудаев Д.М., Сорокатый А.Е. Москва: Гос. науч. центр лазерной мед. 2005138084/14; заявл. 08.12.2005; опубл. 20.03.2007. Бюл. 8.

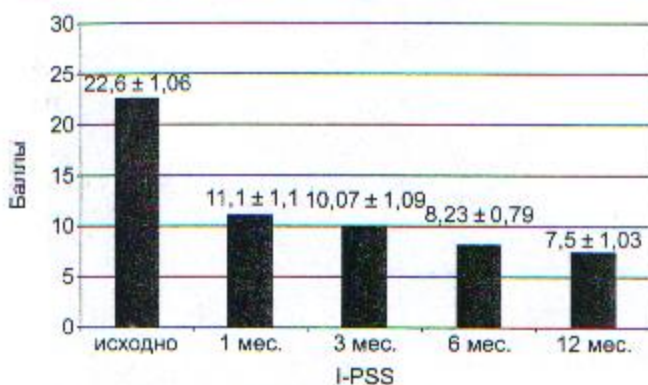


Рис. 4. Динамика изменения I-PSS

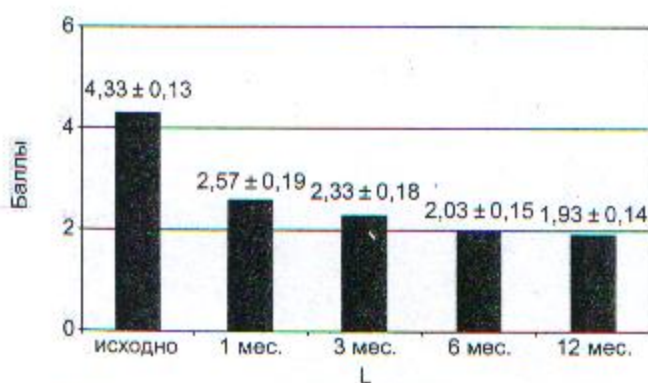


Рис. 5. Динамика изменения качества жизни L

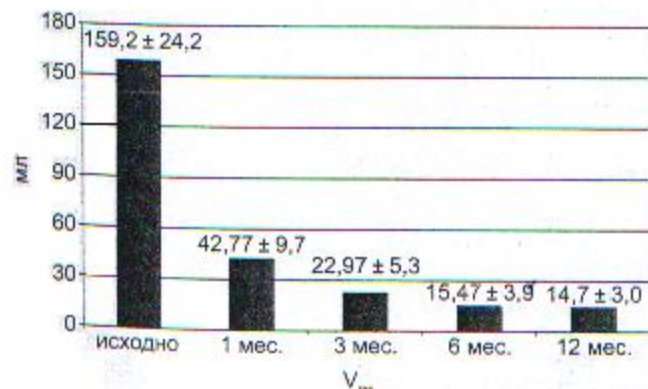


Рис. 7. Динамика изменения количества остаточной мочи V_{ост}

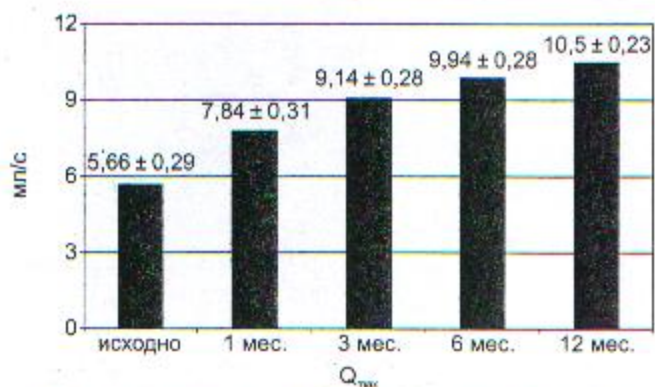


Рис. 6. Динамика изменения максимальной скорости потока мочи Q_{max}

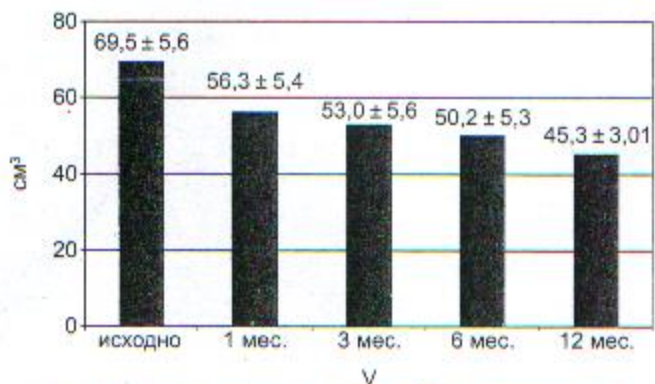


Рис. 8. Динамика изменения объема предстательной железы V

Поступила в редакцию 10.10.07