

УДК 616.62-002.2

Doi: 10.37895/2071-8004-2020-24-2-3-9-14

НАКОПЛЕНИЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЦИСТИТЕ

А.В. Баранов¹, А.И. Корнев¹, А.А. Борискин², Р.Д. Мустафаев¹, В.А. Дербенев¹,
Д.С. Горин², К.Т. Эфендиев³

¹ ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина» ФМБА России

² ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2» ДЗМ

³ Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Резюме

Цель исследования. Изучение накопления фотодитазина в слизистой оболочке мочевого пузыря при хроническом цистите. **Материалы и методы.** В исследование включены 22 пациента с хроническим циститом. Изучение времени накопления фотосенсибилизатора фотодитазина в слизистой оболочке мочевого пузыря производили с помощью многоканального оптического волоконного спектроанализатора («ЛЭСА-01-Биоспек»). Для проведения фотодинамической терапии использовали лазерный аппарат «АТКУС-2» с регулируемой выходной мощностью до 2 Вт, длиной волны излучения $661 \pm 0,03$ нм. **Результаты.** Методом флуоресцентной спектроскопии выявлено, что максимальное время накопления препарата фотодитазин в слизистой оболочке мочевого пузыря при хроническом цистите составляет 120–150 минут. После проведения лазерного воздействия, согласно данным спектроскопии, интенсивность флуоресценции снижается на 72,3%, что свидетельствует о выраженном возбуждении фотосенсибилизатора и развитии активной фотодинамической реакции. **Заключение.** Оптимальное время для проведения лазерной фотодинамической терапии при хроническом цистите составляет 2–2,5 часа после введения фотосенсибилизатора. Данные спектроскопии после лазерного воздействия свидетельствуют об эффективности фотодинамической терапии при хроническом цистите.

Ключевые слова: хронический цистит, фотосенсибилизатор, фотодитазин, особенности накопления, лазерная фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Баранов А.В., Корнев А.И., Борискин А.А., Мустафаев Р.Д., Дербенев В.А., Горин Д.С., Эфендиев К.Т. Накопление фотосенсибилизатора в слизистой оболочке мочевого пузыря при хроническом цистите. // Лазерная медицина. – 2020. – Т. 24. – № 2–3. – С. 9–14.

Контакты: Мустафаев Р.Д., e-mail: rov_67@mail.ru

PHOTOSENSITIZER ACCUMULATION IN THE BLADDER MUCOSA IN CHRONIC CYSTITIS

Baranov A.V.¹, Kornev A.I.¹, Boriskin A.A.², Mustafayev R.D.¹, Derbenev V.A.¹,
Gorin D.S.², Efendiyev K.T.³

¹ Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine FMBA, Moscow, Russia

² State Hospital for War Veterans No 2, Moscow, Russia

³ National Research Nuclear University «MEPhI», Moscow, Russia

Abstract

Purpose. To study the accumulation of photosensitizer Photoditazine in the bladder mucous in chronic cystitis. **Material and methods.** 22 patients with chronic cystitis were taken into the study. The time of Photoditazine accumulation in the bladder mucous was determined with a multi-channel optical fiber spectroanalyzer («LESA-01-BIOSPEC»). Photodynamic therapy (PDT) was done with laser «ATKUS-2» having adjustable output power up to 2 W and wavelength 661 ± 0.03 nm. **Results.** The performed fluorescence spectroscopy has revealed that the maximal accumulation time of Photoditazine in the bladder mucous in chronic cystitis is 120–150 minutes. After laser exposure, by spectroscopy findings, fluorescence intensity decreases by 72.3% which indicates a pronounced photosensitizer excitation and an active photodynamic reaction. **Conclusion.** The optimal time for laser photodynamic therapy in chronic cystitis is 2–2.5 hours after photosensitizer injection. Spectroscopy findings after laser exposure demonstrate the effectiveness of photodynamic therapy in chronic cystitis.

Key words: chronic cystitis, photosensitizer, Photoditazine, accumulation features, laser photodynamic therapy.

For citation: Baranov A.V., Kornev A.I., Boriskin A.A., Mustafayev R.D., Derbenev V.A., Gorin D.S., Efendiyev K.T. Photosensitizer accumulation in the bladder mucosa in chronic cystitis. *Lazernaya medicina*. 2020; 24 (2–3): 9–14. [In Russ.].

Contacts: Mustafayev R.D., e-mail: rov_67@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной урологии является лечение хронического цистита (ХЦ). Частота ХЦ составляет до 60%, а рецидивы – до 45%. Основными методами лечения ХЦ являются антибактериальная терапия, инстилляции различных лекарственных

препаратов в мочевой пузырь (МП). Однако результаты традиционных методов лечения этих больных остаются неудовлетворительными. Поэтому необходима разработка новых методик лечения этого заболевания [1–6].

Внедрение в клиническую практику лазерной фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения

воспалительных процессов и злокачественных новообразований различной локализации [7–11], а также бактерицидный и противовоспалительный эффект ФДТ [12–19] позволяет, с нашей точки зрения, применить ее для лечения ХЦ. При этом одной из задач для внедрения методики в клиническую практику является изучение особенностей накопления фотосенсибилизатора в слизистой оболочке МП для оптимизации проведения лазерной ФДТ при ХЦ.

Цель исследования. Изучение особенностей накопления фотосенсибилизатора фотодитазина в слизистой оболочке МП при хроническом цистите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на данных обследования и лечения 22 женщин в возрасте от 65 до 88 лет, госпитализированных в урологическое отделение ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗ г. Москвы», являющееся клинической базой ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России», для лечения ХЦ (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту

Table 1

Distribution of patients by age

Возраст, лет Age, years	Количество больных Number of patients	%
65–69	5	22,7
70–75	6	27,3
75–80	7	31,8
80–88	4	18,2
Всего Total	22	100

У всех пациентов имелись сопутствующие заболевания (табл. 2).

Пациенты поступали в стационар в различные сроки от начала заболевания. Через 2–6 дней от момента заболевания обратились в стационар 4 человека (18,2%), через 7–10 дней были госпитализированы 6 пациентов (27,3%), через 11–15 дней поступили 4 больных (18,2%), через 15 дней поступили в стационар 8 человек (36,4%). При поступлении больные отмечали дискомфорт и боли внизу живота, расстройства мочеиспускания в виде поллакиирии, альгурии, императивных позывов к мочеиспусканию.

Больным проводили изучение времени накопления фотосенсибилизатора фотодитазина слизистой оболочки МП. За 30–150 минут до исследования внутривенно вводили фотодитазин в дозе 0,8 мг/кг в 100 мл раствора натрия хлорида.

Для проведения спектрально-флуоресцентной диагностики с целью выявления динамики накопления фотосенсибилизатора использовали лазерную электронно-спектральную установку «ЛЭСА-01-Биоспек». Флуоресценция возбуждалась на длине волны 632,8 нм. Доставку лазерного излучения и регистрацию флуоресценции осуществляли с помощью Y-образного волоконно-оптического зонда.

Таблица 2

Распределение пациентов по сопутствующим заболеваниям

Table 2

Distribution of patients by concomitant diseases

Сопутствующие заболевания Concomitant disease	Количество больных Number of patients	%
Сахарный диабет Diabetes mellitus	8	36,4
Последствия ОНМК Consequences of stroke	6	27,3
Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз Coronary heart disease, post-infarction cardiosclerosis	14	63,8
Гипертоническая болезнь Hypertensive disease	13	59,1
Хроническая недостаточность кровообращения Chronic circulatory failure	12	54,6
Ожирение Obesity	14	63,6
Хроническое неспецифическое заболевание легких Chronic non-specific lung disease	10	45,5

Всех пациентов разделили на 6 групп, из которых первая была контрольной, без введения фотодитазина, а 5 – основными, которым вводили фотосенсибилизатор. Эти 5 основных групп различались по времени проведения спектроскопии: через 30, 60, 90, 120 и 150 минут от момента введения фотосенсибилизатора соответственно по группам.

При цистоскопии оценивали состояние слизистой оболочки МП, выраженность и распространенность воспалительного процесса, затем выполняли флуоресцентную спектроскопию (ФС). Это позволило оценить динамику накопления фотодитазина в слизистой оболочке МП при ХЦ. После регистрации спектров флуоресценции рассчитывался индекс флуоресценции как отношение площадей под спектром флуоресценции, характерным для фотодитазина к площади под рассеянным назад лазерным излучением $\lambda = 660$ нм.

Следующим этапом производили облучение слизистой МП с применением лазерной установки «АТКУС-2» с регулируемой выходной мощностью

до 2 Вт, длиной волны излучения $661 \pm 0,03$ нм в непрерывном режиме. Плотность мощности составляла $0,015$ Вт/см² (исключает термическое повреждение тканей), плотность энергии $25\text{--}30$ Дж/см², время воздействия $1500\text{--}1800$ секунд. Затем выполняли повторную ФС.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты ФС у больных по группам представлены в табл. 3, а графики спектров флуоресценции (СФ) – на рис. 1.

В контрольной группе результаты флуоресценции были в пределах $0,270 \pm 0,01$ единиц флуоресценции (ед. ф.). Во 2-й основной группе отмечали равномерное накопление фотосенсибилизатора во всех 8 точках слизистой оболочки, увеличение

флуоресцентной активности выросло в 2,6 раза по сравнению с контрольной. В 3-й группе увеличение флуоресценции выросло в 8,2 раза, в 4-й – в 8,8, а в 5-й – в 11 раз. Анализ полученных СФ в основных группах свидетельствует о равномерном накоплении фотодитазина в слизистой МП. При этом максимальный пик накопления приходится на временной интервал $120\text{--}150$ минут при умеренном снижении СФ в последующие часы.

Динамика изменения флуоресценции после воздействия лазерным излучением представлена на рис. 2.

Из полученных результатов следует, что на пике интенсивность флуоресценции фотосенсибилизатора при ХЦ составляла $4,531 \pm 0,02$ ед. ф., сеанс лазерного облучения приводил к снижению этого показателя

Таблица 3

Результаты флуоресценции у больных по группам

Table 3

Results of fluorescence in patients by groups

Группа Group	Контрольная Control	Основные Main				
		1	2	3	4	5
Время, мин Time, min	–	30	60	90	120	150
Единица флуоресценции Fluorescence unit	$0,27 \pm 0,01$	$0,69 \pm 0,02$	$2,22 \pm 0,02$	$2,39 \pm 0,02$	$3,02 \pm 0,02$	$4,53 \pm 0,02$

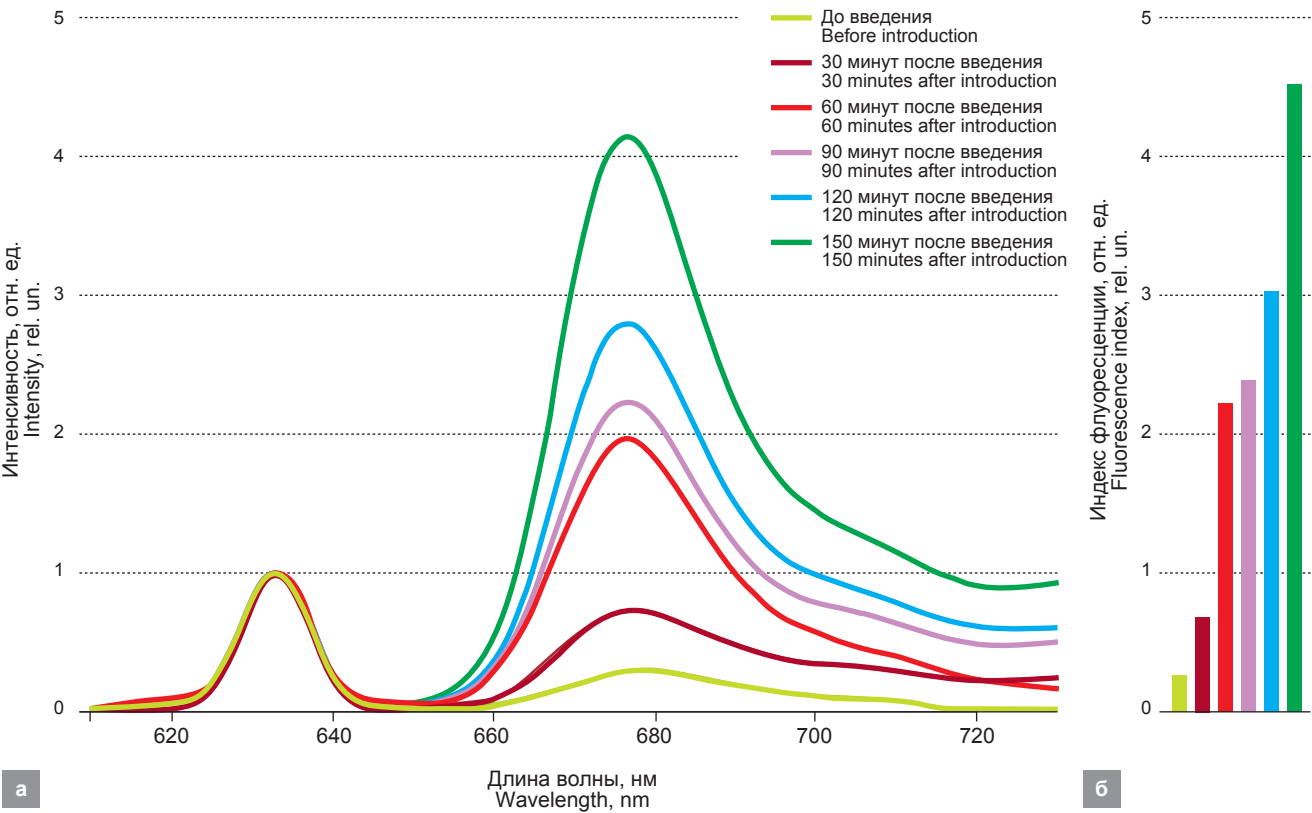


Рис. 1. Спектр флуоресценции

Fig. 1. Fluorescence spectrum

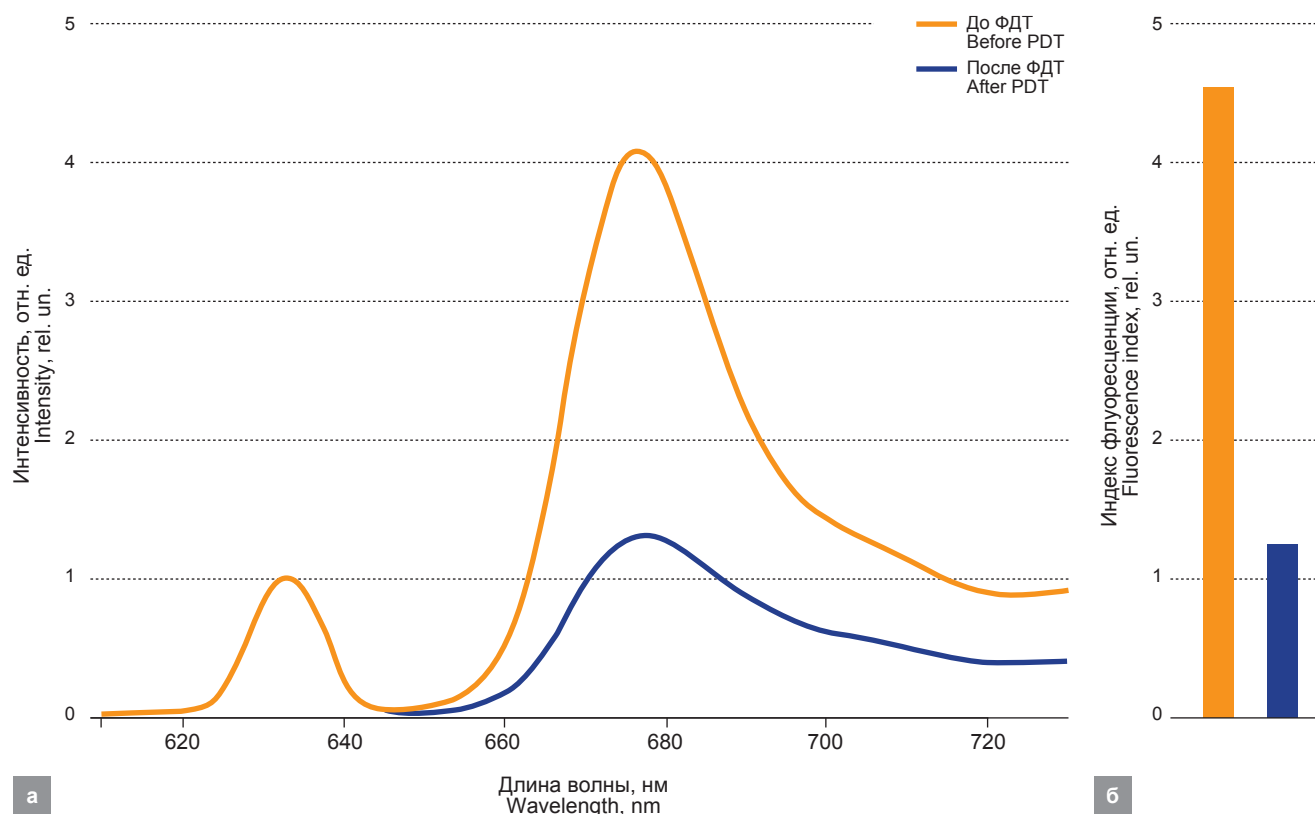


Рис. 2. Динамика изменения флуоресценции после засвечивания слизистой оболочки мочевого пузыря

Fig. 2. Dynamics of fluorescence changes after bladder mucous irradiation

более чем в 3,6 раза, до уровня $1,255 \pm 0,01$ ед. ф. Полученный факт подтверждает и снижение концентрации препарата в тканях под влиянием лазерного облучения применяемым источником света с максимумом длин волн $661 \pm 0,03$ нм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований по изучению времени накопления фотосенсибилизатора в слизистой оболочке мочевого пузыря при хроническом цистите свидетельствуют о том, что максимальное время накопления фотодитазина после введения препарата внутривенно в дозе 0.8 мг/кг достигается через 120–150 мин. Таким образом, оптимальное время для проведения лазерной фотодинамической терапии составляет 2–2,5 часа после введения фотосенсибилизатора. По данным спектроскопии после проведения лазерного воздействия с длиной волны $661 \pm 0,03$ нм интенсивность флуоресценции снижается на 72,3%, что свидетельствует о выраженном возбуждении фотосенсибилизатора, высокой интенсивности фотодинамической реакции и снижении концентрации препарата в слизистой оболочке мочевого пузыря у пациентов с хроническим циститом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоран О.Б. Хронический цистит у женщин // Врач. – М., 1996. – № 8. – С. 6–9.
2. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. – М.: Медицина, 1998.
3. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/2019>.
4. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Годунов Б.Н. Диагностика и лечение различных форм цистита у женщин. – М.: Медицина, 2002.
5. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2001; 17 (4): 259–268.
6. Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *N. Eng. J. Med.* 1993; 329: 753–756.
7. Раджабов А.А., Дербенев В.А., Исмаилов Г.И., Спокойный А.Л. Антибактериальная фотодинамическая терапия гнойных ран мягких тканей // Лазерная медицина. – 2017. – Т. 21. – № 2. – С. 46–49.
8. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия рака ЛОР-органов. – М., 2016. – 86 с.
9. Толстых П.И. Теоретические и практические аспекты фотодинамической терапии ран различного генеза. Прологомены. – М.: Альтаир, 2012. – С 247–249.
10. Dougherty T.J., Gomer C., Henderson B. et al. Photodynamic therapy. *J. Nat. Cancer. Inst.* 1998; 90 (12): 889–905.
11. Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work? *Photochem. Photobiol.* 1992; 55 (1): 45–57.
12. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я. и др. Интраоперационная фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря с препаратом аласенс (результаты многоцветового клинического исследования) // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – Т. 3. – № 4. – С. 24–30.
13. Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Капинус В.Н. и др. Флуоресцентная диагностика злокачественных новооб-

- разований кожи с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда // *Biomedical Photonics*. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 13–20.
14. *Дербенев В.А., Ягудаев Д.М.* Результаты применения фотодинамической терапии (ФДТ) в комплексном лечении больных с гнойными заболеваниями мошонки // *Лазерная медицина*. – 2017. – Т. 21. – № 3. – С. 35–40.
 15. *Соловьева А.Б.* Влияние водорастворимых полимеров на активность фотодитазина при фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей в эксперименте. *Клиническая практика*. – 2016. – № 2. – С. 43–48.
 16. *Странадко Е.Ф.* Современное состояние проблемы фотодинамической терапии и ближайшие задачи // *Лазерная медицина*. – 2002. – Т. 6. – Вып. 4. – С. 71–72.
 17. *Muschter R.* Photodynamic therapy: a new approach to prostate cancer. *Curr. Urol. Rep.* 2003; 4 (22): 1–8.
 18. *Дуванский В.А., Елисеенко В.И.* Эндоскопическая фотодинамическая терапия дуоденальных язв // *Лазерная медицина*. – 2006. – Т. 10. – № 2. – С. 10–14.
 19. *Дуванский В.А., Попова Е.А.* Первый опыт применения фотодинамической терапии в комплексном лечении дуоденальных язв // *Лазерная медицина*. – 2004. – Т. 8. – № 3. – С. 138.

REFERENCES

1. *Loran O.B.* Chronic cystitis in women. *Vrach*. M., 1996; 8: 6–9. [In Russ.].
2. *Lopatkin N.A.* Guidelines to urology. M., Medicina, 1998. [In Russ.].
3. Clinical recommendations of the European Association of urologists. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/2019>.
4. *Pushkar D.Yu., Zaitsev A.V., Godunov B.N.* Diagnostics and treatment of various forms of cystitis in women. M., Medicina, 2002. [In Russ.].
5. *Hooton T.M.* Recurrent urinary tract infection in women. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2001; 17 (4): 259–268.
6. *Raz R., Stamm W.E.* A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *N. Eng. J. Med.* 1993; 329: 753–756.
7. *Radjabov A.A., Derbenev V.A., Ismailov G.I., Spokoiniy A.L.* Antibacterial photodynamic therapy of purulent soft tissue wounds. *Lazernaya medicina*. 2017; 21 (2): 46–49. [In Russ.].
8. *Stranadko E.F.* Photodynamic therapy in cancer of ENT-organs. M., 2016: 86.
9. *Tolstykh P.I.* Theoretical and practical aspects of photodynamic therapy of wounds of various genesis. Prolegomena. M., Altair, 2012: 247–249. [In Russ.].
10. *Dougherty T.J., Gomer C., Henderson B. et al.* Photodynamic therapy. *J. Nat. Cancer. Inst.* 1998; 90 (12): 889–905.
11. *Henderson B.W., Dougherty T.J.* How does photodynamic therapy work? *Photochem. Photobiol.* 1992; 55 (1): 45–57.
12. *Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Y. et al.* Intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer with alacens (results of multicenter trial). *Photodynamic therapy and photodiagnosis*. 2014; 3(4): 24–30. [In Russ.].
13. *Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Kaplan M.A., Kapinus V.N. et al.* Fluorescent diagnostics of malignant skin tumors with chlorin series photosensitizers. *Biomedical Photonics*. 2018; 7(1): 13–20. [In Russ.].

14. *Derbenev V.A., Yagudaev D.M.* Results of photodynamic therapy (PDT) in the complex treatment of patients with purulent diseases of the scrotum. *Lazernaya medicina*. 2017; 21 (3): 35–40. [In Russ.].
15. *Solovyova A.B.* Effects of water-soluble polymers at Photoditazine activity in photodynamic therapy of purulent soft tissue wounds in experiment. *Klinicheskaya praktika*. 2016; 2: 43–48. [In Russ.].
16. *Stranadko E.F.* Current problems of photodynamic therapy and immediate tasks. *Lazernaya medicina*. 2002; 6 (4): 71–72. [In Russ.].
17. *Muschter R.* Photodynamic therapy: a new approach to prostate cancer. *Curr. Urol. Rep.* 2003; 4 (22): 1–8.
18. *Duvansky V.A., Eliseenko V.I.* Endoscopic photodynamic therapy of duodenal ulcers. *Laser medicine*. 2006; 10 (2): 10–14.
19. *Duvanskiy V.A., Popov E.A.* The first experience of application of photodynamic therapy in complex treatment of duodenal ulcers. *Laser medicine*. 2004; 8 (3): 138.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that the rights of people who participated in the study are respected, including obtaining informed consent when necessary, and rules for the treatment of animals when they are used in study.

Сведения об авторах

Баранов Алексей Викторович – доктор медицинских наук, директор ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России», Москва, Россия; e-mail: alexey-baranov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6332-748x.

Корнев Алексей Иванович – кандидат медицинских наук, руководитель отделения лазерных технологий в урологии ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России», Москва, Россия; e-mail: alex180667@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-7179-1442.

Борискин Алексей Александрович – заведующий урологическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; e-mail: boriskin73@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6444-7547.

Мустафаев Ровшан Джалал оглы – доктор медицинских наук, руководитель отделения общей лазерной хирургии ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России», Москва, Россия; e-mail: rov_67@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3701-6068.

Дербенев Валентин Аркадьевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России», Москва, Россия; e-mail: profDerbenev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1673-7800.

Горин Дмитрий Семенович – врач-оториноларинголог ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; e-mail: dr.gorin_dimitry@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2803-8727.

Эфендиев Канамат Темботович – аспирант, «Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ», Москва, Россия; e-mail: kanamatus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5610-7099.

Information about authors

Baranov Alexey – MD, Dr. Sc. (med), director of Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine, FMBA of Russia. Studencheskaya street 40, Moscow, Russia; e-mail: alexey-baranov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6332-748x.

Kornev Alexey – MD, Cand. Sc. (med), head of department of laser technologies in urology at Skobelkin State Scientific Center for Laser Medicine, FMBA of Russia, Moscow, Russia; e-mail: alex180667@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-7179-1442.

Boriskin Alexey – MD, head of urology department in state hospital for War Veterans No 2, Moscow, Russia; e-mail: boriskin73@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6444-7547.

Mustafayev Rovshan – MD, Dr. Sc. (med), head of department of general laser surgery in Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine, FMBA of Russia, Moscow, Russia; e-mail: rov_67@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3701-6068.

Derbenev Valentin – MD, Dr. Sc. (med), professor, chief researcher of Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine, FMBA of Russia, Moscow, Russia; e-mail: profDerbenev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1673-7800.

Gorin Dmitry – MD, otorhinolaryngologist in Hospital for War Veterans No 2, Moscow department of health, Moscow, Russia; e-mail: dr.gorin_dimitry@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2803-8727.

Efendiev Kanamat – post-graduate student, National Research Nuclear University «MEPhI», Moscow, Russia; e-mail: kanamatius@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5610-7099.