

включали. Безрецидивная выживаемость при среднем сроке наблюдения 9 мес (от 3 до 24 мес) составила 60,9%; 31,3% больных со средним риском и 42,9% – с высоким не достигли надир ПСА < 0,5 нг/мл. Среднее время удвоения ПСА в тех же группах составило соответственно 15,7 и 10,3 мес. При этом недержание мочи II–III степени до вторичного лечения не наблюдалось ни у одного пациента (у 28,2% оно было I степени). После спасительной HIFU-терапии полное удержание мочи наблюдалось у 15,2% больных, недержание I степени – у 43,4%, II – у 15,2%, III – у 2,1% (об остальных пациентах данных нет). Если до лечения 36,9% пациентов заявляли о полном отсутствии или недостаточной для любой формы сексуальной активности эректильной функции, то после лечения количество таких пациентов увеличилось до 58,7%. Свищи различной локализации развились у 6,6% пациентов, стриктуры уретры – у 2%.

В исследовании А. Asimakopoulos и соавт. [39] участвовали 19 пациентов с верифицированным местным рецидивом РПЖ после РПЭ. Средний уровень ПСА до HIFU-терапии составлял 3,81 нг/мл, дренирование уретральным катетером в среднем длилось 7 дней. Отмечено 2 случая острой задержки мочеиспускания после удаления катетера. У 16 (84%) больных до HIFU-терапии сохранялась полная континенция. Из них у 4 больных в первые 6 мес отмечалось стрессовое недержание мочи (у 2 недержание разрешилось после комплекса укрепляющих упражнений; 2 пациента перенесли дополнительные малоинвазивные манипуляции для коррекции недержания). У пациентов с недержанием до HIFU-терапии явления инконтиненции не усилились. Других осложнений не наблюдалось. У 17 (89,5%) пациентов надир ПСА был в пределах ≤ 0,1 нг/мл; 4-летний безрецидивный показатель составил 47,4%. Авторы считают, что HIFU-терапия местного рецидива при соответствующем отборе пациентов является эффективным минимально инвазивным методом лечения с приемлемым процентом осложнений. Для более точной оценки метода необходимо проведение проспективного исследования с длительным сроком наблюдения.

В табл. 2 приведены результаты различных исследований, посвященных HIFU-терапии местного рецидива РПЖ после лучевых методов лечения.

В настоящее время четких рекомендаций по выбору оптимальных методов диагностики и лечения местного рецидива РПЖ нет, поэтому остается актуальным исследование пациентов с местным рецидивом РПЖ. Публикации с представлением данных об опыте лечения подобных пациентов и результатах разных методов лечения, в том числе малоинвазивных, в подобных ситуациях пока малочисленны. Рост заболеваемости РПЖ, увеличение количества процедур радикального лечения с сохранением частоты рецидивов РПЖ, а также неопределенность в выборе методов диагностики и лечебной тактики свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения лечения местного рецидива у больных РПЖ.

Список литературы см. на сайте редакции www.rusvrach.ru.

EFFICIENCY OF DIFFERENT TREATMENTS FOR LOCALLY RECURRENT PROSTATE CANCER

A. Tsoi, E. Romazanov

Research Institute of Urology, Moscow

The paper analyzes the efficiency of proposed treatments for locally recurrent prostate cancer.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, brachytherapy, cryoablation, HIFU therapy.

N-АЦЕТИЛЦИСТЕИН В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОБРАЗОВАНИЕМ БИОПЛЕНОК

Е. Ушкалова, доктор медицинских наук, профессор
РУДН
E-mail: eushk@yandex.ru

Обсуждается значение биопленок в развитии хронических и рецидивирующих инфекций и терапевтические стратегии, направленные на их эрадикацию. Приводятся результаты исследований N-ацетилцистеина и механизма его действия на биопленки.

Ключевые слова: инфекция, биопленки, N-ацетилцистеин.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в антибиотикотерапии, проблема лечения ряда инфекций остается нерешенной. Прежде всего, это касается хронических и рецидивирующих инфекций, в том числе широко распространенных инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов. В последнее время неудачу в лечении этих инфекций чаще связывают с формированием биопленок – трехмерных структур, состоящих из агрегатов клеток микроорганизмов и выделяемого ими экстрацеллюлярного матрикса, прикрепленных к органическим или неорганическим поверхностям [1].

Биопленки являются наиболее распространенной формой организации жизнедеятельности большинства бактерий как во внешней среде, так и в организме человека при патологии. Подсчитано, что в одно время примерно 99% бактерий существуют в виде биопленок и лишь 1% – в планктонном состоянии [1]. В недавно проведенном большом исследовании биопленки были обнаружены в 126 (61,4%) из 205 образцов биологического материала, взятых у пациентов с хроническими инфекциями различной локализации [2]. Причем в составе биопленок могут присутствовать разные виды бактерий, например, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* при инфекциях дыхательных путей [3] или *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus* – при раневой инфекции [4, 5]. Более того, в составе полимикробных биопленок способны взаимодействовать бактерии, грибы и вирусы [6, 7].

Биопленки играют важную роль при таких инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов, как вентилятор-ассоциированная пневмония, хроническая бронхопневмония при муковисцидозе, диффузный панбронхиолит, бронхоэктазы, хронический и экссудативный средний отит, холестеатома, хронический синусит и риносинусит, тонзиллит и аденоидит, инфекции у больных с трахеостомой, эндотрахеальными трубками и кохлеарными имплантатами [8–14]. Они обнаруживаются не менее чем в 60% случаев всех хронических и (или) рецидивирующих инфекций, 30% экссудатов при среднем отите, в криптах миндалин и при одонтогенных инфекциях [8].

Организация жизнедеятельности в форме биопленки позволяет повысить защиту находящихся в ней микроорганизмов от неблагоприятного влияния физических, химических и биологических факторов, в том числе от температурного и химического воздействия, высушивания, ультрафиолетового излучения, антимикробных препаратов и дезинфектантов, гуморальных и клеточных факторов защиты макроорганизмов и обеспечить их выживаемость практически в любой среде [15, 16].

Повышенная устойчивость микроорганизмов в биопленках к неблагоприятным воздействиям обусловлена рядом факторов: биологическим синергизмом (продукты жизнедеятельности одного вида служат питательной средой для другого); наличием внеклеточного матрикса, играющего роль внешней пищеварительной системы, накапливающей воду и питательные вещества и позволяющей микроорганизмам, находящимся в фазе низкой метаболической активности, переживать «трудные времена»; сложностями с проникновением лекарственных средств через матрикс; высокой плотностью микроорганизмов и неактивным состоянием многих из них, что снижает чувствительность к антибиотикам; высокой концентрацией токсинов; уменьшением свободной поверхности клеток за счет контактов друг с другом и формированием в популяции особых клеток — «персистеров», проявляющих устойчивость практически ко всем препаратам; повышенной продукцией β -лактамаз, разрушающих β -лактамы антибиотики, и модифицированных полисахаридов, обуславливающих резистентность к колистину; обменом информацией между представителями одного или разных видов с помощью специальных сигнальных систем: обмен генами, что может приводить к повышению вирулентности, возможно, и другими, еще не изученными механизмами [16–22].

Минимальные подавляющие и бактерицидные концентрации антибиотиков в отношении микроорганизмов в составе биопленок могут в 100–1000 раз превышать таковые в отношении бактерий, находящихся в планктонном состоянии [15]. Таким образом, микробы, организованные в форме биопленки, проявляют резистентность к терапии и способствуют развитию персистирующего воспаления и повреждения тканей, приводя к появлению хронических инфекций [23]. Кроме того, предполагают, что биопленки могут способствовать развитию сопутствующих заболеваний, например, назальных полипов, бронхиальной или аспиринной астмы, аллергии на нестероидные противовоспалительные средства у больных хроническим риносинуситом [1].

Лечение инфекций, связанных с образованием биопленок, требует использования комбинированных стратегий, направленных на преодоление защитных механизмов биопленок и их эрадикацию. В частности, рекомендуется применять хроническую супрессивную антибиотикотерапию препаратами, характеризующимися высоким уровнем проникновения в биопленки [23], например, мупироцином — при хроническом риносинусите, вызванном метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA) [24]; фторхинолонов — при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa* и *Escherichia coli* [25, 26], липосомального амфотерицина В и эхинокандинов — при кандидозе [27]. Хорошей пенетрацией в биопленки отличается фосфомицин [25]. При одновременном применении он усиливает антимикробную активность линезолида, миноциклина, ванкомицина и тейкопланина и повышает эффективность лечения при

таких инфекциях, связанных с образованием биопленок, как катетер-ассоциированный сепсис и инфекционные осложнения при эндопротезировании крупных суставов [28]. В комбинации с карбапенемами и тобрамицином фосфомицин повышает эффективность терапии пневмоний, вызванных *P. aeruginosa*, в том числе у больных муковисцидозом [29, 30].

Однако в последние годы все большее внимание привлекают другие стратегии терапии, в том числе направленные на механизмы первоначальной адгезии бактерий к поверхности, блокирование синтеза или разрушение полимерного матрикса, нарушение межклеточного обмена информацией; которые в сочетании с антимикробной терапией могут значительно повысить эффективность лечения [20, 31]. К таким стратегиям, в частности, относится покрытие стентов, катетеров и других медицинских устройств антиадгезивными материалами [32], механическое разрушение биопленок с помощью ультразвука [33], иммуномодуляция с применением азитромицина и низких доз доксициклина [33, 34].

При хронических инфекциях уха, горла и носа, согласно результатам систематического обзора, эффективными методами лечения являются ирригации раствором мупироцина, генцианового фиолетового, применение тиамфеникола глицинатацетилцистеината, разрушение биопленок физическими методами, использование сурфактантов и пробиотиков [35]. К наиболее хорошо изученным и перспективным препаратам при хронических инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов относится N-ацетилцистеин, применяющийся в медицинской практике с 1960-х годов: сначала в качестве муколитика, а впоследствии — и антидота при отравлениях парацетамолом.

N-ацетилцистеин, предшественник L-цистеина и глутатиона, — одна из самых мелких молекул, использующихся в медицине, что обуславливает хорошее проникновение препарата через биологические мембраны и барьеры [36–38]. Являясь производным аминокислоты цистеина, он разрывает дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, оказывает выраженное муколитическое и отхаркивающее действие, а также обладает другими фармакологическими свойствами, в том числе антиоксидантными, антибактериальными, противовоспалительными, иммуномодулирующими, антитоксическими и гепатопротективными. Это обуславливает неугасающий интерес исследователей к данному препарату и продолжающееся более полувека его клиническое изучение по разным показаниям.

Известно, что благоприятные эффекты N-ацетилцистеина при заболеваниях органов дыхания не ограничиваются его муколитическим действием. Например, его способность предотвращать обострения хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких связывают с антиоксидантными свойствами; обезвреживать неблагоприятное влияние токсинов, содержащихся в сигаретном дыме, — с антиоксидантными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами; предотвращать частоту эпизодов гриппа и гриппоподобных инфекций у больных с хроническими заболеваниями — с иммуномодулирующим действием [39–41]. Кроме того, N-ацетилцистеин способен уменьшать адгезию патогенных бактерий к эпителиальным клеткам слизистой оболочки дыхательных путей и таким образом снижать колонизацию дыхательных путей патогенными микробами [42, 43].

Хорошая проникающая способность и антиадгезивные свойства препарата явились основанием для изучения его влияния на биопленки. В опытах *in vitro* была продемонстрирована способность N-ацетилцистеина снижать образование биопленки различных грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *Helicobacter pylori*, *Candida albicans*, *C. krusei*) и уменьшать продукцию экстрацеллюлярного полисахаридного матрикса, что способствует разрушению зрелых биопленок [15, 38, 36–49].

Предполагают, что N-ацетилцистеин может влиять на главный компонент матрикса биопленки — экзополисахариды — различными путями: как непосредственно разрушая дисульфидные связи бактериальных энзимов, участвующих в их образовании или экскреции [48], так и опосредованным влиянием на метаболизм бактериальных клеток и продукцию экзополисахаридов, благодаря антиоксидантным свойствам [37, 49]. Кроме того, он может нарушать функционирование адгезивных протеинов бактерий [47, 48]. Способность N-ацетилцистеина в различных концентрациях снижать адгезию бактерий в разных анатомических областях и разрушать биопленки подтверждена культуральным методом и электронной микроскопией [8, 16].

Возможно, благоприятному действию при инфекциях способствуют и собственные антибактериальные свойства препарата, в частности, его способность угнетать рост *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* и других микроорганизмов [15, 50, 51]. Антибактериальная активность N-ацетилцистеина может быть связана с конкурентным угнетением утилизации аминокислоты цистеина бактериями и способностью сульфгидрильных групп препарата взаимодействовать с белками микроорганизмов [47], а также с усилением под его влиянием фагоцитарной активности моноцитов, макрофагов и полиморфнонуклеаров [52, 53].

Сочетанное применение N-ацетилцистеина с антибиотиками разных классов приводит к усилению их бактерицидной активности. В опытах *in vitro* и в небольших клинических исследованиях это показано для фосфомицина, ципрофлоксацина, тиамфеникола, гентамицина, рифампицина, карбенициллина, тикарциллина, линезолида, тигециклина, амфотерицина В, антихеликобактерных режимов терапии [50, 51, 54–61]. При этом N-ацетилцистеин не только

сам хорошо переносится взрослыми и детьми, но и может способствовать снижению частоты серьезных нежелательных реакций антибактериальных средств, в частности ототоксичности аминогликозидов и гепатотоксичности [62, 63]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют рассматривать N-ацетилцистеин как перспективный препарат не только для лечения хронических и рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов, но также и синегнойной инфекции при муковисцидозе и бронхоэктазии [47, 64], инфекциях мочевыводящих путей [54], инфекциях, связанных с эндопротезированием суставов [65], как дополнительное средство к стандартным схемам лечения при резистентной хеликобактерной инфекции [66–68], использовать для импрегнирования внутрисосудистых и мочевых катетеров [54, 69, 70].

Возможность применения N-ацетилцистеина по указанным показаниям с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов обеспечивает и многообразие его лекарственных форм. В этом отношении следует обратить внимание на один из самых широко применяемых препаратов с данным действующим веществом, — АЦЦ®. Он выпускается не только в лекарственных формах обычной продолжительности действия (таблетки по 100 и 200 мг, предназначенные для приема 2–3 раза в день), но и в виде пролонгированных препаратов для приема 1 раз в день (АЦЦ® Лонг таблетки шипучие 600 мг и АЦЦ® гранулы для приготовления раствора 600 мг — эта форма не имеет аналогов среди муколитических препаратов и предназначена для питья в горячем виде).

RU 1310139094

Список литературы см. на сайте редакции www.rusvrach.ru.

N-ACETYL CYSTEINE IN THE TREATMENT OF BIOFILM FORMATION-ASSOCIATED INFECTIONS

Professor E. Ushkalova, MD

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

The paper discusses the significance of biofilms in the development of chronic and recurrent infections and the therapeutic strategies for their eradication. It gives the results of investigations of N-acetyl cysteine and the mechanism of its action on the biofilms.

Key words: infection, biofilms, N-acetyl cysteine.