



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120640** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61K 35/22 (2015.01)
A61P 13/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 05324	(72) Винахідник(и): Водяник Аркадій Аркадійович (UA), Мітюряєва-Корнійко Інга Олександрівна (UA), Понятовський Вадим Анатолійович (UA), Гнилоскуренко Ганна Валеріївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 31.05.2017	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.11.2017	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2017, Бюл.№ 21	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бульвар Шевченка, 13, м. Київ, 01601 (UA)

(54) СПОСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб оптимізації лікування інфекцій сечових шляхів у дітей шляхом визначення антибіотикочутливості бактерій, причому визначають антибіотикочутливість бактерій у формі біоплівки.

UA 120640 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до педіатрії та мікробіології і призначена для оптимізації лікування хронічних інфекцій сечових шляхів у дітей, за рахунок визначення ефективності протимікробних речовин на біоплівочні форми бактерій.

На інфекційні захворювання сечових шляхів хворіють приблизно 3 % дітей віком до 18 років, 20-30 % з усіх випадків рецидивують через 6 місяців після першого епізоду захворювання. Високу здатність до хронізації інфекційних процесів сечових шляхів, розвиток стійкості до багатьох антибіотиків все частіше пов'язують зі здатністю бактерій утворювати біоплівку.

Враховуючи комплексність біоплівки, її визначають, як мікробне співтовариство клітин, прикріплених до поверхні або один до одного, оточених матриксом з позаклітинних полімерних речовин, синтезованих ними самими. Бактерії у складі біоплівки демонструють зміну фенотипу, яка проявляється у змінах параметрів росту та експресії різних генів [2].

Формування біоплівки складний, багатоетапний процес. Утворення плівки починається з оборотного прикріплення бактерій до поверхні [1]. Адгезія відбувається за рахунок неспецифічних (хімічні зв'язки, наявність глікокаліксу) та специфічних механізмів (взаємодія рецепторів епітеліальних клітин зі специфічними адгезинами) [3]. Наступною фазою генерації плівки є перманентне прилипання до поверхні з подальшим формуванням слизового захисного матриксу біоплівки. Важливу роль у перманентній адгезії бактерій відіграють пілії IV типу [7]. Продемонстровано, що бактерії, які не здатні утворювати пілії, не формують біоплівку [6]. Завершальною фазою біоплівкоутворення є фаза дисперсії, протягом якої від зрілої плівки періодично відокремлюються окремі клітини, які контамінують нові поверхні [4].

Збільшення резистентності до антибіотиків пояснюється порушенням проникнення антибіотика через матрикс біоплівки. Численні експерименти демонструють, що формування біоплівки можна розглядати як передумову хронізації інфекційного процесу. Не винятком є й інфекції сечових шляхів, зокрема розвиток хронічного пієлонефриту також пов'язують з формуванням біоплівок. Хронічний пієлонефрит, у свою чергу, з частотою від 10 % до 65 % призводить до постінфекційного склерозу нирки, що може стати передумовою розвитку гіпертензії, протеїнурії та втрати функції нирки [8].

Таким чином, актуальність дослідження полягає в тому, що біоплівкоутворення - один з універсальних процесів в прокаріотичному світі, що дозволяє бактеріям збільшувати толерантність до антибіотиків та періодів старвації. Антибіотикорезистентність та утворення біоплівок є основною перешкодою в лікуванні інфекцій сечових шляхів у дітей.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраний як прототип, є спосіб впливу антибіотиків інших груп, на бактерії у складі біоплівки при хронічних захворюваннях респіраторного тракту у пацієнтів з муковісцидозом [5].

Недоліком цього способу є використання антибактеріальних препаратів, що не можуть бути використані у дітей та при патології хронічній респіраторного тракту, при якій важко визначити позитивний ефект правильної антибіотикотерапії.

В основу корисної моделі поставлена розробка способу оптимізації лікування інфекцій сечових шляхів у дітей за рахунок визначення ефективності протимікробних речовин на біоплівочні форми бактерій.

Технічний результат, що вирішується, буде полягати в оптимізації лікування інфекцій сечових шляхів з урахуванням впливу протимікробних речовин на біоплівочні форми бактерій.

Поставлена задача вирішується тим, що оптимізація лікування інфекцій сечових шляхів у дітей здійснюється шляхом визначення антибіотикочутливості бактерій у формі біоплівки.

Основною відмінністю способу, що заявляється є визначення дії антибіотиків групи цефалоспоринов на біоплівочні та планктонні форми бактерій, які були виділені від дітей хворих на хронічні інфекції сечових шляхів.

Спосіб здійснюють таким чином. Досліджено 8 клінічних ізолятів бактерій, виділених від дітей, що мали клінічні ознаки гострого пієлонефриту, та 2 лабораторні штами (E.coli K12, S. aureus).

Інтенсивність біоплівкоутворення була визначена у бактерій, що були виділені у дітей з інфекціями сечовивідних шляхів, за допомогою стандартного методу аналізу біоплівок з використанням 96-луночних мікропланшетів. Мінімальна інгібуюча концентрація (MIK) антибіотиків для планктонних форм бактерій була визначена методом серійних розведень хіміопрепарату. MIK протимікробних препаратів для бактерій у біоплівці визначалася методом серійних розведень після отримання біоплівки методом мікропланшетів. Інтенсивність плівкоутворення (ІП) оцінювалася за показниками оптичної щільності (ОЩ) досліджуваних зразків бактеріальної плівки.

Усі досліджувані штами були здатні до формування біоплівки. Чутливість планктонних бактерій до цефтріаксона, цефотаксиму склала 0,003 мг/л, фурагін - 3 мг/л. Було перевірено

ефективність антибіотиків, на бактерії, що сформували біоплівку протягом 24 годин. Бактерії у складі біоплівки стали стійкішими до цефотаксиму у 100 разів (МІК -0,03 та 0,3 мг/л відповідно), до цефтріаксону у 10 разів (МІК - 0,03 мг/л), МІК фурагіну не змінилася. Чутливість лабораторних штамів бактерій до вказаних антимікробних препаратів була вищою і зменшувалася у біоплівочних форм так само як і у клінічних ізолятів. Отже ефективність антибіотиків змінюється в залежності від форми існування бактерії, що варто враховувати при призначенні антибіотикотерапії.

Таким чином, визначення чутливості бактерій у вигляді біоплівки до протимікробних препаратів дозволить оптимізувати лікування інфекцій сечовивідних шляхів оскільки дозволяє врахувати ефективну дозу препарату.

Спосіб, що заявляється, був апробований на базі кафедри мікробіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Джерела інформації:

1. Афиногенова А.Г. Микробные биопленки ран: состояние вопроса / А.Г. Афиногенова, Е.Н. Даровская. // Травматология и ортопедия России. - 2011. - №3. - С. 119-125.

2. Окулич В.К. Роль микробных биопенок в патогенезе инфекционных процессов на современном этапе / В.К. Окулич, Ф.В. Плотников, А.А. Кабанов. // Иммунология, аллергология, инфектология. - 2012. - С. 70-82.

3. Пространственно-временная модель формирования биопленки полости рта: взаимосвязь процессов первичной адгезии и микробной колонизации / В.Н.Царёв, А.Г. Трефилов, Г.Н. Клейменова, А.В. Левкин. // Терапевтическая стоматология. - 2012. - С. 12-14.

4. Чеботарь И.В. Механизмы антибиопленочного иммунитета / И.В. Чеботарь. // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2012. - С. 22-29.

5. Walters V. Standard versus biofilm antimicrobial susceptibility testing to guide antibiotic therapy in cystic fibrosis. / V. Walters, F. Ratjen. // Cochrane Database Syst Rev... - 2012.

6. Vodianyk A.A. Intensity of biofilm formation by urinary tract pathogens in children / A. A. Vodianyk. // Book of Abstracts 22 International Student Congressof (Bio)MedicalSciences. -2015.-P. 393.

7. O'Toole, G.A. andKolter, R. (1998), Flagellar and twitching motility are necessary for Pseudomonas aeruginosa biofilm development. Molecular Microbiology, 30: 295-304. doi:10.1046/j.1365-2958.1998.01062.x

8. Evaluation oftumoumecrosis factor-alpha and interleukin-lbeta in an experimental pyelonephritis model induced with planktonic and biofilms cells of Pseudomonas aeruginosa / R.Mittal, S. Sharma, S. Chhibber, K. Harjai. // Canadian Joumallnfection Diseases Medical Microbiology. - 2009. - №20. – С. 32-45.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оптимізації лікування інфекцій сечових шляхів у дітей шляхом визначення антибіотикочутливості бактерій, який **відрізняється** тим, що визначають антибіотикочутливість бактерій у формі біоплівки.