БИОЛОГИЧЕСКАЯ СТОИМОСТЬ УСТОЙЧИВОСТИ К КОЛИСТИНУ У КАРБАПЕНЕМОРЕЗИСТЕНТНЫХ KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Петровская Т.А., Тапальский Д.В.
УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

BIOLOGICAL COST OF COLISTIN RESISTANCE IN CARBAPENEM-RESISTANT KLEBSIELLA PNEUMONAE

Tatiana A. Petrovskaya, Dmitry V. Tapalski
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Цель

Оценить *in vitro* различия в кинетике роста колистинорезистентных мутантов и изогенных чувствительных к колистину штаммов карбапенеморезистентных грамотрицательных бактерий. Оценить стабильность сформированной резистентности.

Материалы и методы

Для 46 карбапенеморезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* выполнена селекция устойчивых к колистину субпопуляций на агаре Мюллер-Хинтон с добавлением 16 мг/л колистина сульфата. Для колистинорезистентных мутантов и изогенных колистиночувствительных штаммов определены кинетические параметры роста в бульонной культуре. Инкубация и учет результатов выполнены на микропланшетном ридере Infinite M200 в течение 18,5 часов при температуре 35° С с измерением светорассеяния в лунках каждые 15 мин.

Результаты

Все штаммы K.pneumoniae были чувствительны к колистину (МПК ≤ 2 мг/л) и являлись продуцентами карбапенемаз: KPC – 6 штаммов (13,0%), OXA-48 – 26 штаммов (56,5%), NDM – 14 штаммов (30,4%). Рост колоний на селективной среде, содержащей 16 мг/л колистина, отмечен для 97,8% штаммов *K. pneumoniae*. Мутационная природа устойчивости к колистину подтверждена для 21,7% штаммов, в остальных случаях рост колистинорезистентных субпопуляций *K. pneumoniae* расценен как проявление гетерорезистентности.

Выявлены незначительные отличия в кинетике микробного роста. Для колистинорезистентных мутантов *K. pneumoniae* отмечено значимое увеличение продолжительности лаг-фазы (T_{lag}): 225,6±7,037 мин у исходных колистиночувствительных штаммов и 245,5±8,726 у колистинорезистентных мутантов, p=0.037. Максимальная скорость экспоненциального роста, время удвоения бактериальной популяции ($T_{doubling}$) и площади под кривой бактериального роста (AUC) не имели значимых отличий.

Частота возникновения мутационной устойчивости к колистину у *K. pneumoniae* и МПК колистина изогенных чувствительных штаммов и колистинорезистентных мутантов

Штамм	Частота возникновения мутационной устойчивости	МПК колистина, мг/л	
		WT	mut_{16}
BK-039	$5*10^{-7}$	1	128
BK-080	$3*10^{-7}$	1	≥512
BK-104	$2*10^{-7}$	1	≥512
BK-111	10^{-6}	1	≥512
BK-114	$3*10^{-7}$	0,5	64
BK-117	$6*10^{-8}$	1	≥512
BK-123	$2*10^{-7}$	0,5	≥512
BK-148	$6*10^{-8}$	1	32
BK-153	$4*10^{-7}$	1	≥512
V-377	$3*10^{-7}$	0,5	≥512

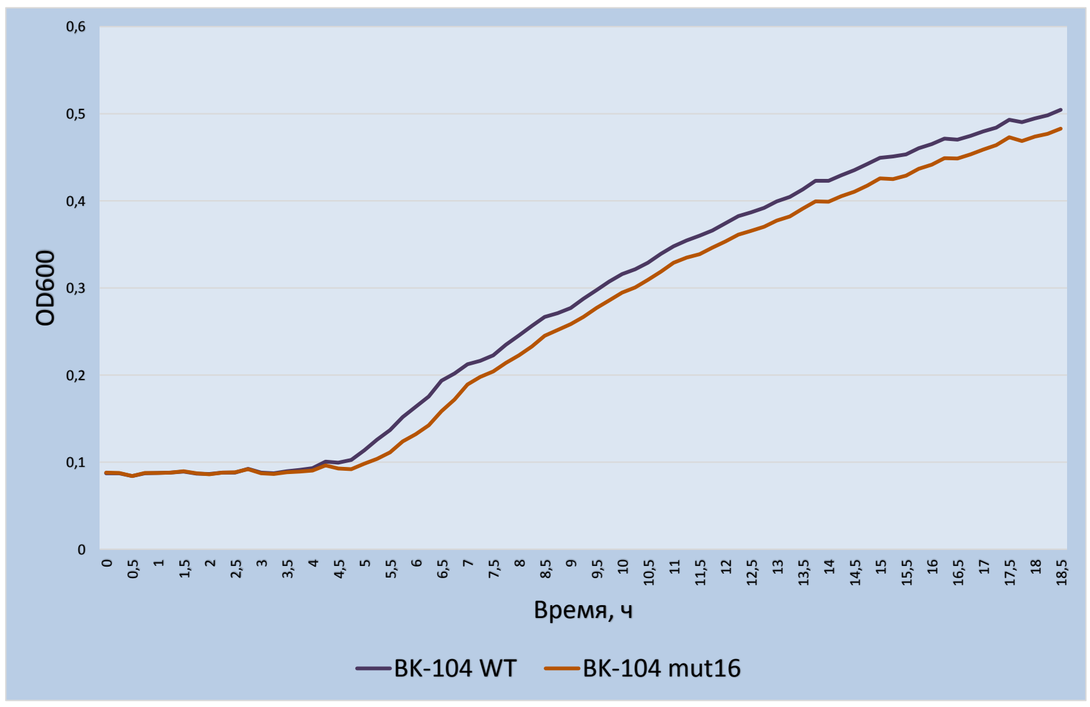

Рисунок. Кинетика роста штамма *K. pneumoniae* BK-104 и изогенного колистинорезистентного мутанта

Выводы

Выявлена высокая частота появления мутационной резистентности к колистину *in vitro* у карбапенеморезистентных изолятов *K. pneumoniae*. Отсутствие значительных изменений биологической стоимости у резистентных штаммов позволяет прогнозировать дальнейшее распространение мутационной устойчивости к колистину, а также ее сохранение в микробных популяциях *K. pneumoniae* даже при ограничении использования этого антибиотика.

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXIV Кашкинские чтения)
9-11 июня 2021 г., Санкт-Петербург, Россия