

Wojna w Ukrainie – ryzyko nowej fali epidemii AMR

Prof. dr hab. Marek Gniadkowski

Zakład Mikrobiologii Molekularnej, Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Ukraina należy do krajów, w których przez lata problem oporności drobnoustrojów na antybiotyki (AMR) był poważnie zaniedbany i nie było nawet szerzej dostępnych danych epidemiologicznych w tym zakresie. Sytuacja zaczęła się zmieniać dopiero w 2014r., wraz z utworzeniem przez WHO European Region sieci CAESAR w celu monitorowania stanu lekowrażliwości głównych patogenów w krajach Azji Środkowej i Europy spoza UE i EFTA. W 2022 i 2023r. ukazały się pierwsze raporty, wspólne z ECDC i jego siecią EARS-Net dla krajów UE i EFTA, zawierające dane od 2017r. [1]. W 2021r. odnotowano zatrważający stan AMR w Ukrainie, na przykład z odsetkami 10,4%, 64,4% i 78,0% szczepów opornych na karbapenemy u *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa* odpowiednio. Wielooporność (MDR), definiowana zgodnie z EARS-Net, osiągnęła skalę 12,3%, 81,1% i 75,3%. Sytuowało to Ukrainę wśród krajów najbardziej dotkniętych problemem AMR. W latach 2019-2021r. wykonano też przeglądowe badania lekowrażliwości w 17 ukraińskich szpitalach, i przyniosły one podobne wyniki (14,9%, 53,6% i 67,9% oporności na karbapenemy) [2].

Pełnoskalowa wojna z Rosją radykalnie pogorszyła tę i tak trudną sytuację, silnie uderzając w ukraiński system ochrony zdrowia. Praktycznie utracono kontrolę nad rozprzestrzenianiem się drobnoustrojów AMR/MDR. Wśród głównych problemów należy odnotować wielką liczbę ciężko rannych, specyfikę medycyny w strefie walk, zniszczenia szpitali, przemieszczenia pacjentów na wielką skalę i w trudnych warunkach. Kłopoty z profilaktyką i diagnostyką laboratoryjną zakażeń doprowadziły do masowego, empirycznego stosowania antybiotyków szerokospektralnych [3].

Niemal natychmiast w krajach europejskich pojawili się uchodźcy z Ukrainy, którzy uzyskali dostęp do opieki medycznej. Wśród nich znaleźli się chorzy ewakuowani ze szpitali oraz ranni żołnierze. Już po kilku miesiącach w literaturze zaczęły ukazywać się artykuły na temat drobnoustrojów MDR izolowanych od pacjentów przybyłych z Ukrainy do Holandii, Niemiec, Danii, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii i in. [4-8]. Skala problemu, w tym charakterystyka pacjentów, zakres wielooporności, liczba zakażeń mieszanych wywołanych przez różne patogeny oraz ich różnorodność gatunkowa, zrobiły wrażenie w środowisku.

W Polsce w 2022r. udzielono świadczeń medycznych ok. 350 tys. obywateli Ukrainy. W okresie 03.2022-02.2023 polskie laboratoria nadesłały do Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD) 74 unikatowe izolaty wytwarzających karbapenemazy pałeczek *Enterobacterales* (CPE) od 64 pacjentów z Ukrainy [9]. Pochodziły one z 38 ośrodków (35 szpitali) w całym kraju, w większości z zakażeń (~72%), głównie ran (~31%). Mężczyźni przeważali zdecydowanie (~84%), i stosunkowo liczne były dzieci (~27%). Analiza danych pozwala przypuszczać, że badania przesiewowe w stronę MDR i CPE przy przyjęciu do szpitala nie wszędzie były rutynową praktyką, co w porównaniu z danymi holenderskimi i niemieckimi każe sądzić, że liczba zidentyfikowanych w Polsce pacjentów z CPE przybyłych z Ukrainy była mocno zaniżona.

Kolekcja CPE obejmowała *K. pneumoniae* (~68%), *Providencia stuartii* (~12%), *E. coli* (~10%), *Enterobacter hormaechei* (~7%) i pojedyncze izolaty innych gatunków. Nietypowo duża grupa *P. stuartii* została włączona do analizy międzynarodowej, która wykazała istnienie dwóch genotypów, wytwarzających enzymy NDM-1 lub NDM-5, w ~84% obejmujących szczepy z Ukrainy w Holandii, Niemczech, Polsce, Danii, Norwegii i innych krajach [10]. Wysoki udział szczepów *P. stuartii* NDM-1/-5 oznaczał ich duże rozprzestrzenienie i zaawansowany stan endemii CPE w Ukrainie.

Pozostałych 65 szczepów CPE poddano analizie genomowej na miejscu, która w pełni potwierdziła powyższe przekonanie. Grupa *K. pneumoniae* (n=50) wykazała silne zróżnicowanie na 15 typów ST (klonów), z których liczniejsze okazały się globalne klony ST395, ST307, ST11, ST147 i ST23. Każdy z nich był również niejednorodny wewnętrznie, obejmując genotypy luźniej ze sobą spokrewnione lub całkowicie odległe, często z innym składem karbapenemaz (NDM-1/-5, OXA-48/-1242, NDM-1+OXA-48, KPC-2/-3) i o innym serotypie. Wiele genotypów, zwłaszcza ST395 i ST307, wykazało wyraźne pokrewieństwo do szczepów z Ukrainy w innych krajach [4,5] oraz do szczepów z Rosji. Analiza uwidoczniała obraz populacji heterogennej, zawierającej liczne genotypy klonów pandemicznych, które już wcześniej rozprzestrzeniały się i różnicowały w Europie Wschodniej. Należy pamiętać, że pacjenci byli grupą wybitnie niejednorodną, pochodzili z różnych części Ukrainy, a kilka przypadków blisko spokrewnionych szczepów of różnych osób mogło wynikać z transmisji w miejscach koncentracji w trakcie ewakuacji.

Większość genotypów, w tym ST395, ST307, ST147 i ST23, posiadała średnio ~15-17 nabytych genów AMR, a niektóre z nich nawet ~20 takich genów. Przekładało się to na rozległe fenotypy MDR szczepów, które dzięki dodatkowym mutacjom mogły obejmować też oporność na kolistynę i cefiderokol, a dzięki NDM większość szczepów była oporna również

na nowe połączenia inhibitorów β -laktamaz. Zaskakująco dużo szczepów, w tym ST307, ST395 i ST23 zawierało geny, które mogą warunkować wysoką zjadliwość: geny biosyntezy aerobaktyny *iuc* i jednocześnie regulatorów syntezy otoczki *rmpA/A2* odnotowano u 40% szczepów *K. pneumoniae*. Badań *in vivo* nie przeprowadzono, natomiast wykonano je ostatnio w Szwecji dla szczepów ST395 z Ukrainy, stwierdzając podwyższoną zjadliwość [11].

Należy nadmienić, że podobne struktury populacji *K. pneumoniae*, rozległe fenotypy MDR i wysoką reprezentację czynników zjadliwości obserwowano też w szczepach ukraińskich w innych krajach, zwłaszcza w Holandii i Niemczech [4,5]. Oznacza to, że drobnoustroje MDR, szerzące się w Europie Wschodniej od dłuższego czasu, a ostatnio wyjątkowo intensywnie wskutek wojny, stanowią ewidentne zagrożenie epidemiologiczne, co wymaga wzmoczonych środków zabezpieczających. Jednocześnie niezbędne jest, na ile tylko możliwe, podejmowanie jakichkolwiek wysiłków na rzecz nadzoru epidemiologicznego nad AMR w Ukrainie. Pierwsze takie starania, także przy wsparciu UE, są obecnie podejmowane.

Piśmiennictwo:

1. European Centre for Disease Prevention and Control aWHO (2023) Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data.
2. Salmanov i wsp. J Hosp Infect 2023; J Hosp Infect 131:129-138
3. Loban i wsp. Irish J Med Sci 2023; Irish J Med Sci 192:2905-2907
4. Zwitter i wsp. Euro Surveill 2022; Euro Surveill 27 (50)
5. Sandfort i wsp. Euro Surveill 2022; Euro Surveill 27 (50)
6. Mc Gann i wsp. Emerging Infect Dis 2023; Emerg Infect Dis 29:1692-1695
7. Maund i Gray J Hosp Infect 2023; 133:107-108
8. Hernandez-Garcia i wsp. J Glob Antimicrob Resist 2024; 36:105-111
9. Biedrzycka i wsp. Wysłano do recenzji
10. Witteveen i wsp. Euro Surveill 2024; 29:2300616
11. Ljungquist i wsp. J. Infect 2024; 89:106312