

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

**Vaikų, sergančių onkohematologinėmis ligomis, kraujo infekcijų sukėlėjai ir jų atsparumas
antibakterinei terapijai**

**Pathogens in Bloodstream Infections and Resistance to Antibacterial Treatment in Children
Treated for Oncohematological Diseases**

Jogailė Markevičiūtė, VI kursas, 9 gr.

Klinikinės medicinos institutas
Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Goda Elizabeta Vaitkevičienė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-05-10

Studento elektroninio pašto adresas: jogaile.markeviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. Santrumpos	3
2. Santrauka	3
3. Summary.....	4
4. Darbo tikslas	5
5. Darbo uždaviniai.....	5
6. Įvadas.....	6
7. Tiriamieji ir metodai	7
8. Rezultatai	8
8.1. Pacientai ir bakteremijos epizodai	8
8.2. Klinikinė charakteristika.....	10
8.3. Bakteremijos sukėlėjai.....	10
8.4. Atsparumas antimikrobiniam preparatams	11
8.4.1. Gramneigiamos kultūros	11
8.4.1.1. Multirezistentiškos gramneigiamos kultūros.....	12
8.4.2. Gramteigiamos kultūros	13
8.5. Neutropenija ir ne neutropenija	13
8.5.1. Neutropenijos ir ne neutropenijos būklė.....	13
8.5.2. Bakteremijos sukėlėjai tarp skirtingo neutrofilų skaičiaus grupių	14
8.5.3. Jautrumas antibakterinei terapijai tarp skirtingo neutrofilų skaičiaus grupių.....	15
8.5.3.1. Gramneigiamos kultūros	15
8.5.3.2. Gramteigiamos kultūros	15
8.6. Vaikų onkohematologijos skyrius ir Kaulų čiulpų transplantacijos poskyris	15
8.6.1. Pasiskirstymas padaliniuose pagal neutrofilų skaičių	15
8.6.2. Bakteremijos sukėlėjai tarp padalinių.....	16
8.6.3. Jautrumas antibakterinei terapijai tarp padalinių.....	17
8.6.3.1. Gramneigiamos kultūros	17
8.6.3.2. Gramteigiamos kultūros	17
9. Rezultatų aptarimas	18
10. Išvados ir pasiūlymai	22
11. Literatūros sąrašas	22

1. Santrumpos

- ANS – absoliutus neutrofilų skaičius
- AVKK – atsparios vienam ar keliems karbapenemams
- CoNS – plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai (angl. *Coagulase-negative Staphylococci*)
- CVK – centrinės venos kateteris
- *E.coli* – *Escherichia coli*
- ESBL – plataus spektro beta-laktamazė (angl. *Extended-Spectrum Beta-Lactamase*)
- JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos
- KČTP – Kaulų čiulpų transplantacijos poskyris
- NGB – nefermentuojančios gramneigiamos bakterijos
- PVK – periferinės venos kateteris
- *S.aureus* – *Staphylococcus aureus*
- ŪLL – ūminė limfoblastinė leukemija
- VGS – *Viridans* grupės streptokokai
- VOHS – Vaikų onkohematologijos skyrius
- VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

2. Santrauka

Ižanga. Pastaraisiais dešimtmečiais onkologinėmis ligomis sergančių vaikų išgyvenamumas didėja, tačiau dėl gydymo sąlygotos neutropenijos išlieka infekcijų rizika. Visi onkologinių ligų gydymo centrai turi stebėti vietinę florą ir jos jautrumo antibakterinėms medžiagoms pokyčius. Šio darbo tikslas – išanalizuoti bakteremijų sukėlėjus ir jų *in vitro* jautrumą antibiotikams.

Darbo metodika. Atlikta retrospektyvinė 2017-2021 metų Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų onkohematologijos skyriuje ir Kaulų čiulpų transplantacijos poskyryje nustatytų bakteremijos sukėlėjų ir jų atsparumo antibiotikams *in vitro* duomenų aprašomoji statistinė analizė. Gramteigiamų ir gramneigiamų bakteremijos sukėlėjų pasiskirstymo ir jautrumo antibakterinei terapijai palyginimas tarp neutropenijos grupių ir padalinių atliktas naudojant Pearsono Chi-kvadrato, Fisherio tikslųjų testus.

Rezultatai. Iš išskirtų 194 bakteremijos sukėlėjų du trečdaliai buvo gramteigiamos (66,5 proc.), o trečdalis – gramneigiamos kultūros (33,0 proc.) Dažniausiai nustatyti bakteremijos sukėlėjai buvo plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai (37,6 proc.), *Escherichia coli* (10,3 proc.), *Staphylococcus aureus* (7,2 proc.) ir *Klebsiella* (7,2 proc.) kultūros. Visos tirtos gramteigiamos padermės buvo jautrios linezolidui (100 proc.), dauguma vankomicinui (96,4 proc.) ir teikoplaninui

(86,2 proc.) Meropenemui buvo atsparūs 3,6 proc., o imipenemui – 7,1 proc. gramneigiamų bakteremijos sukėlėjų. 50,0 proc. *Pseudomonas aeruginosa* kultūrų buvo atsparios karbapenemams, o 35,7 proc. *Klebsiella* kultūrų – piperacilinui su tazobaktamu. Tarp gramneigiamų bakteremijos sukėlėjų nustatyta 12,5 proc. plataus spektro β -laktamazę gaminančių padermių ir 6,3 proc. atsparių karbapenemams padermių. Gramteigiamų ir gramneigiamų bakteremijos sukėlėjų pasiskirstymas priklausomai nuo neutrofilų skaičiaus ar tarp padalinių reikšmingai nesiskyrė (atitinkamai $p=0,8065$ ir $p=0,1124$). Tarp padalinių nustatytas statistiškai reikšmingas skirtingas gramteigiamų padermių atsparumas gentamicinui ($p=0,0436$) ir vankomicinui ($p=0,0062$).

Išvados. Nustatyta, kad du trečdalius bakteremijos sukėlėjų sudarė gramteigiamos, o trečdalį gramneigiamos kultūros. Dauguma gramteigiamų kultūrų buvo jautrios glikopeptidams ir linezolidui, didžioji dalis plazmos nekoaguliuojančių stafilokokų buvo atsparūs meticilinui. Nustatytas dešimtadalio *Enterobacter* ir pusės *Pseudomonas aeruginosa* kultūrų atsparumas karbapenemams, trečdalio *Klebsiella* kultūrų atsparumas β -laktaminiams antibiotikams. Tarp padalinių skyrėsi gramteigiamų kultūrų jautrumas gentamicinui ir vankomicinui.

3. Summary

Introduction: In recent decades, the survival of children with oncological diseases has been increasing, but the risk of infection due to treatment-induced neutropenia remains. All oncology treatment centers must monitor local flora and changes in its sensitivity to antibacterial agents. The aim of this study was to analyze the causative agents of bacteremia and their in vitro sensitivity to antibiotics.

Methodology: A descriptive statistical analysis of data on bacteremia causative agents and their antibiotic resistance in vitro was performed retrospectively for the years 2017-2021 at the Children's Oncology and Hematology Department and Bone Marrow Transplantation Unit of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos. The distribution of Gram-positive and Gram-negative bacteremia causative agents and their sensitivity to antibacterial therapy was compared between neutropenia groups and departments using Pearson's Chi-square and Fisher's exact tests.

Results: Out of the 194 isolated bacteremia causative agents, two-thirds were Gram-positive (66.5%), and one-third were Gram-negative cultures (33.0%). The most commonly identified bacteremia causative agents were coagulase-negative staphylococci (37.6%), *Escherichia coli* (10.3%), *Staphylococcus aureus* (7.2%), and *Klebsiella* (7.2%) cultures. All tested Gram-positive strains were sensitive to linezolid (100%), most to vancomycin (96.4%), and teicoplanin (86.2%). 7.1% of Gram-negative bacteremia causative agents were resistant to imipenem, and 3.6% were resistant to meropenem. 50.0% of *Pseudomonas aeruginosa* cultures were resistant to carbapenems,

and 35.7% of *Klebsiella* cultures were resistant to piperacillin-tazobactam. Among Gram-negative bacteremia causative agents, 12.5% were broad-spectrum β -lactamase-producing strains, and 6.3% were carbapenem-resistant strains. The distribution of Gram-positive and Gram-negative bacteremia causative agents did not significantly differ depending on the neutrophil count or between departments ($p=0.8065$ and $p=0.1124$, respectively). A statistically significant difference in the sensitivity of Gram-positive strains to gentamicin ($p=0.0436$) and vancomycin ($p=0.0062$) was found between departments.

Conclusions: Two-thirds of bacteremia causative agents were Gram-positive, and one-third were Gram-negative cultures. Most Gram-positive cultures were sensitive to glycopeptides and linezolid, with the majority of coagulase-negative staphylococci being methicillin-resistant. Resistance to carbapenems was found in one-tenth of *Enterobacter* and half of *Pseudomonas aeruginosa* cultures, and one-third of *Klebsiella* cultures were resistant to β -lactam antibiotics. Differences in the sensitivity of Gram-positive cultures to gentamicin and vancomycin were found between departments.

4. Darbo tikslas

Išanalizuoti Vilniaus universitetinės ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Vaikų onkohematologijos skyriaus (VOHS) ir Kaulų čiulpų transplantacijos poskyrio (KČTP) kraujo pasėlių mikrobiologinius rezultatus ir išskirtų patogenų jautrumą antimikrobinams preparatams *in vitro*.

5. Darbo uždaviniai

1. Išanalizuoti VUL SK VOHS ir KČTP 2017-2021 metais išskirtus kraujo infekcijų sukėlėjus.
2. Išanalizuoti VUL SK VOHS ir KČTP 2017-2021 metais išskirtų kraujo infekcijų sukėlėjų *in vitro* atsparumą antimikrobinams preparatams.
3. Palyginti bakteremijų sukėlėjus ir jų *in vitro* atsparumą antibakterinei terapijai priklausomai nuo neutrofilų skaičiaus.
4. Palyginti bakteremijų sukėlėjus ir jų *in vitro* atsparumą antibakterinei terapijai VOHS ir KČTP.

6. Įvadas

Dėl gerėjančių diagnostikos ir gydymo galimybių pastaraisiais dešimtmečiais onkologinėmis ligomis sergančių vaikų išgyvenamumas didėja, pavyzdžiui, nuo 1990 iki 2005 metų ūminės limfoblastinės leukemijos (ŪLL) penkerių metų išgyvenamumas padidėjo nuo 83,7 proc. iki 90,4 proc. (1), šis rodiklis gerėja ir Lietuvoje (2). Kita vertus, neišvengiama komplikacijų į onkologinių ligų gydymą. Sergantiems onkologinėmis ligomis vaikams ir dėl ligos, ir dėl terapijai skiriamų vaistų išsivysto imunosupresija. Chemoterapija gali sąlygoti neutropeniją, kuri didina gyvybei grėsmingų infekcijų riziką. Daugumos sergančiųjų gydymui būtinas centrinės venos kateteris (CVK), kuris yra papildomi infekcijos vartai (3). Pagal tyrimų duomenis, vienam trečdaliui onkohematologinėmis ligomis sergančių vaikų, gydymo metu ar po kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos esančių neutropenijos būklėje, išsivysto febrili neutropenija. (4) Febrili neutropenija yra viena dažniausių onkologinių ligų gydymo komplikacijų ir gyvybei gėsminga būklė – nors dėl šios būklės hospitalizuotų pacientų mirštamumas nuosekliai mažėja (5), onkologinėmis ligomis sergančių vaikų mirštamumas dėl febrilios neutropenijos siekia 2-6 proc. (6,7) Neutropenija – tai būklė, kada absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) kraujyje yra mažesnis nei $1,5 \times 10^9/l$. Remiantis Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Nacionalinio Vėžio Instituto rekomendacijomis, neutropenija, priklausomai nuo ANS, skirstoma į: pirmo laipsnio (ANS yra mažesnis nei apatinė normos riba, t.y. $<1,5 \times 10^9/l$), antro laipsnio (ANS lygus $1,0-1,5 \times 10^9/l$), trečio laipsnio (ANS lygus $0,5-1,0 \times 10^9/l$) ir ketvirto laipsnio ($ANS \leq 0,5 \times 10^9/l$), neutropeniją (8).

Remiantis JAV Nacionalinio Vėžio Instituto gairėmis, febrili neutropenija diagnozuojama, kai oralinė temperatūra, išmatuota vieną kartą, yra didesnė nei $38,3^\circ C$ arba vieną valandą išlieka pakilusi virš $38,0^\circ C$, o ANS yra mažesnis nei $1,0 \times 10^9/l$ (8). Europos klinikinės onkologijos draugijos rekomendacijose febrilios neutropenijos diagnostika šiek tiek skiriasi – temperatūra turėtų išlikti pakilusi virš $38,0^\circ C$ bent 2 val. ir ANS yra mažesnis arba numatoma, kad taps mažesnis nei $0,5 \times 10^9/l$, per artimiausias 48 val. (9) VUL SK VOHS febrili neutropenija patvirtinama vienkartinai išmatavus $38,0^\circ C$ ar didesnę temperatūrą pacientui, kurio $ANS < 0,5 \times 10^9/l$. 2023 metais atnaujintos tarptautinės vaikų febrilios neutropenijos gydymo gairės (10), tačiau trūksta sutarimo, kaip gydyti karščiuojančius onkologinėmis ligomis sergančius vaikus, kuriems neutropenija neišsivysčiusi (3). Bakteremijų paplitimo dažnis tarp onkologinėmis ligomis sergančių karščiuojančių vaikų be neutropenijos gali būti 5-7 proc. (11–13)

Dėl imunosupresijos, mažo neutrofilų skaičiaus ir padidėjusio žarnyno gleivinės barjero pralaidumo sisteminę infekciją gali sukelti oportunistiniai mikroorganizmai, lokalizuoti paciento virškinamajame trakte. Chemoterapijos metu skiriami vaistai, pavyzdžiui, doksorubicinas, pažeidžia virškinamojo trakto gleivinę ir natūrali mikroflora patenka į kraują (14,15), todėl dažni febrilios neutropenijos sukėlėjai yra *Viridans* grupės streptokokai (VGS), *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*),

enterokokai, *Escherichia coli* (*E.coli*) ir kiti natūralios mikrofloros atstovai (16). Pastebėta, kad onkohematologinėmis ligomis sergantiems vaikams be neutropenijos kraujo infekcijas taip pat dažniau sukelia gramteigiamos nei gramneigiamos padermės (17). Karščiuojantiems vaikams be matomų infekcijos židinių kraujo infekcijos mikrobiologiškai dažnai nepatvirtinamos (11). Rekomenduojama pacientams, kuriems įtariama febrili neutropenija, empirinį antibakterinį gydymą skirti per pirmąją valandą nuo atvykimo į ligoninę nelaukiant bendrojo kraujo tyrimo rezultatų (18), nes infekcija, ypač sukelta gramneigiamų padermių, gali žaibiškai progresuoti išsivystant gyvybei pavojingai klinikinei būklei (19).

Šiais laikais taip pat stebimas išaugęs antibiotikams atsparių padermių, pavyzdžiui, plataus spektro β -laktamazę (ESBL) gaminančių gramneigiamų bakterijų, vankomicinui rezistentiškų enterokokų ar meticilinui rezistentiško *S.aureus* dažnis (20,21). Vertinant kraujo infekcijų sukėlėjų jautrumą antibakterinei terapijai, svarbu teisingai interpretuoti mikrobiologinius rezultatus. Klaidingai bakteremijos sukėlėjais palaikyta užterštinė flora gali lemti netinkamai paskirtą antibakterinį gydymą, tai didina bakterijų atsparumo antimikrobinėms medžiagoms vystymosi, alerginių reakcijų, *Clostridium difficile* sukeltų infekcijų riziką (22). Antimikrobinėms medžiagoms atsparių bakterijų, pavyzdžiui, karbapenemams atsparių *Klebsiella* kultūrų, sukeltos kraujo infekcijos siejasi su didesniu mirtingumu (23). Kadangi bakterijų rezistentiškumas antimikrobinėms preparatams tarp ligoninių skiriasi, kiekvienas centras, gydantis onkologinėmis ligomis sergančius vaikus ir dėl gydymo išsivystančias komplikacijas, turi reguliariai tirti vietinę florą ir stebėti jos atsparumo antibakterinei terapijai pokyčius (10) bei turėti pasėlių užterštumo vertinimo ir multirezistentiškų padermių prevencijos strategiją (11).

Šiame darbe analizuojami VUL SK VOHS ir KČTP mikrobiologiškai patvirtintų bakteremijų rezultatai ir nustatytų patogenų *in vitro* jautrumas antibiotikams.

7. Tiriamieji ir metodai

Atlikta retrospektyvinė 2017-2021 metų VUL SK, VOHS ir KČTP duomenų analizė. Buvo išanalizuoti bakteremijų, nustatytų 2017-2021 metais, apibendrinti ir nuasmeninti duomenys. Į tyrimą buvo įtraukti vaikai iki 18 metų amžiaus, sergantys onkohematologinėmis ligomis, kuriems mikrobiologiškai buvo patvirtinta bakteremija. Buvo nagrinėjami šie duomenys: bakteremijos nustatymo data, pagrindinės onkohematologinės ligos diagnozė pagal Tarptautinės ligų klasifikacijos kodą, neutrofilų skaičius kraujyje pirmąją bakteremijos dieną, padalinio, kuriame dokumentuotas atvejis, kodas bei kraujo pasėlių mikrobiologinio tyrimo rezultatai ir išskirtų kultūrų *in vitro* jautrumas antibiotikams.

Tyrime atveju vadinama nauja dokumentuota ligos istorija, t.y. nauja paciento hospitalizacija. Epizodas – tai atvejo metu mikrobiologiškai patvirtintas bakterijų augimas iš kraujo pasėlio, t.y. bakteremija, apimanti 14 dienų laikotarpį. Iš vieno kraujo pasėlio išaugus kelioms kultūroms, tai buvo laikoma vienu kelių padermių sukeltu epizodu. Jei per 14 dienų laikotarpį tas pats sukėlėjas buvo nustatytas pakartotinai, tai buvo laikoma tuo pačiu epizodu. Epizodo metu naujų kultūrų mikrobiologinis nustatymas buvo laikomas nauju atskiru epizodu.

Iš mikrobiologiškai patvirtintų sukėlėjų sąrašo atmesti tie, kurie buvo pakartotinai nustatyti epizodo metu ir buvo vienodai jautrūs antibiotikams. Dėl informacijos apie bakteremijų klinikinę eigą trūkumo pasėlių rezultatai dėl užterštumo vertinami nebuvo.

Pagal neutrofilų skaičių kraujyje kraujo pasėlio ėmimo dieną tiriamuosius suskirstėme į labai sunkaus ir sunkaus laipsnio neutropenijos ($ANS \leq 0,5 \times 10^9/l$), nesunkaus laipsnio neutropenijos ($ANS = 0,5 - 1,5 \times 10^9/l$) ir ne neutropenijos ($ANS > 1,5 \times 10^9/l$) grupes. Labai sunkaus ir sunkaus laipsnio neutropenijos grupė toliau buvo suskirstyta į sunkios ($ANS = 0,1 - 0,5 \times 10^9/l$) ir labai sunkios ($ANS \leq 0,1 \times 10^9/l$) neutropenijos pogrupius. Pagal padalinį, kuriame bakteremijos epizodas buvo gydomas, tiriamieji buvo suskirstyti į VOHS ir KČTP grupes.

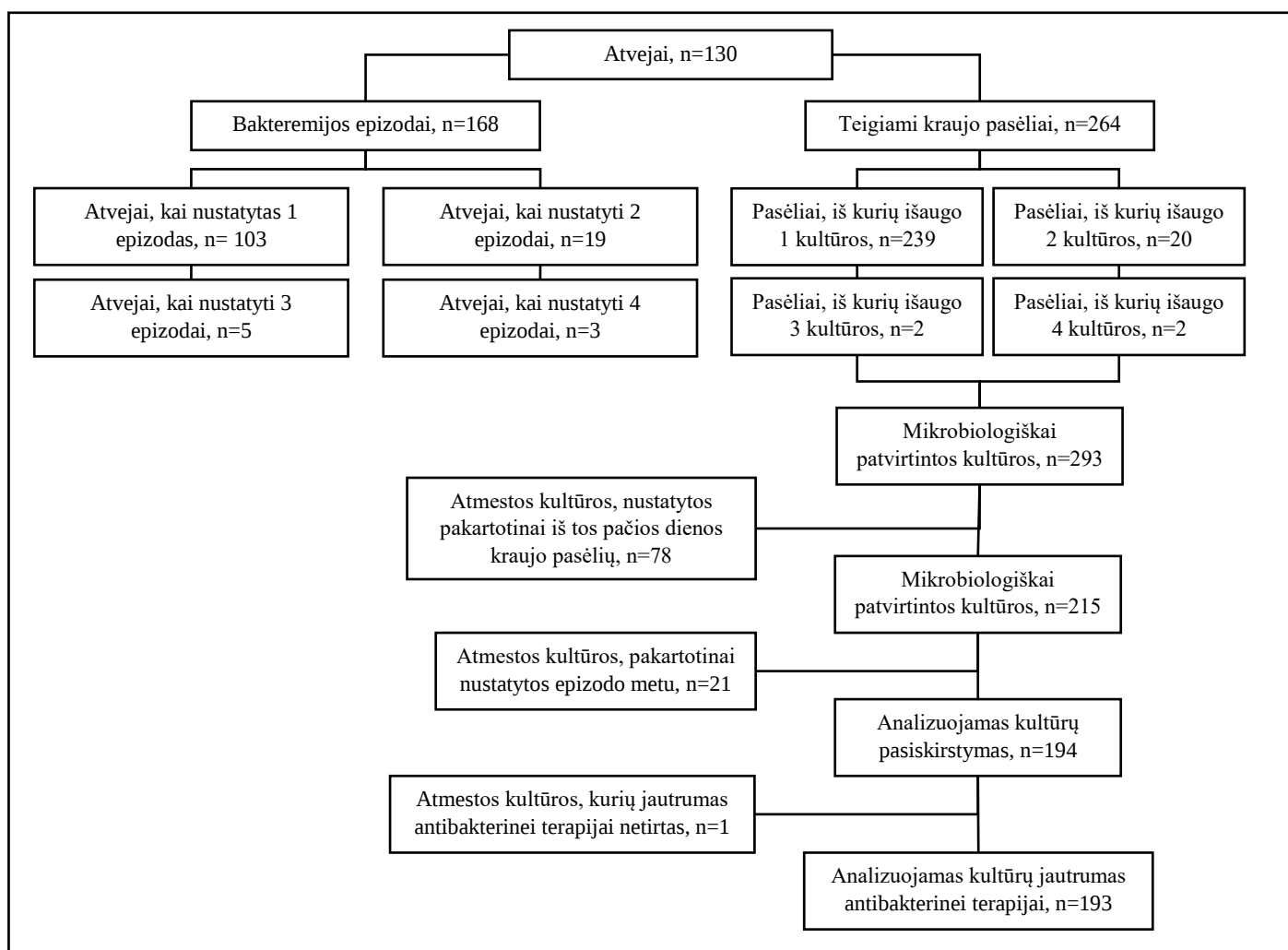
Iš kiekvieno paciento prieš skiriant empirinę antibakterinę terapiją buvo paimti kraujo pasėliai į buteliukus su BACTEC ir BactAlert terpėmis. Kraujo pasėliai buvo imami per CVK. Jei pacientas CVK neturėjo, pasėlis buvo paimtas iš periferinės venos kateterio (PVK). Jautrumo antibiotikams testas atliktas pagal Europos antimikrobinio jautrumo tyrimų komiteto standartus, diskų difuzijos metodu. Išanalizavome teigiamų kraujo pasėlių rezultatus, mikrobiologiškai nustatytus bakteremijos sukėlėjus ir jų *in vitro* jautrumą antibiotikams. Tyrime analizuojami antibiotikai buvo parinkti atsižvelgiant į literatūroje panašiuose tyrimuose parinktus antibiotikus ir ligoninėje taikomas febrilios neutropenijos empirinio gydymo gaires.

Duomenys buvo analizuojami naudojant MS Excel programą. Rezultatų analizei naudotos MS Excel ir R studio programos. Aprašomajai statistinei analizei naudoti Pearsono Chi-kvadrato, Fisherio tikslusis testai. Duomenys laikyti statistiškai reikšmingais, jei p-reikšmė buvo mažesnė už 0,05.

8. Rezultatai

8.1. Pacientai ir bakteremijos epizodai

2017-2021 metais VUL SK, VOHS ir KČTP buvo nustatyta 130 atvejų ir 168 bakteremijos epizodų, kurių metu iš kraujo pasėlių mikrobiologiškai buvo patvirtinta 215 bakteremijos sukėlėjų. 27 atvejais buvo nustatytas daugiau nei vienas bakteremijos epizodas (20,8 proc.) (1 paveikslas).



Paveikslas 1. Atvejai ir bakteremijos sukėlėjai.

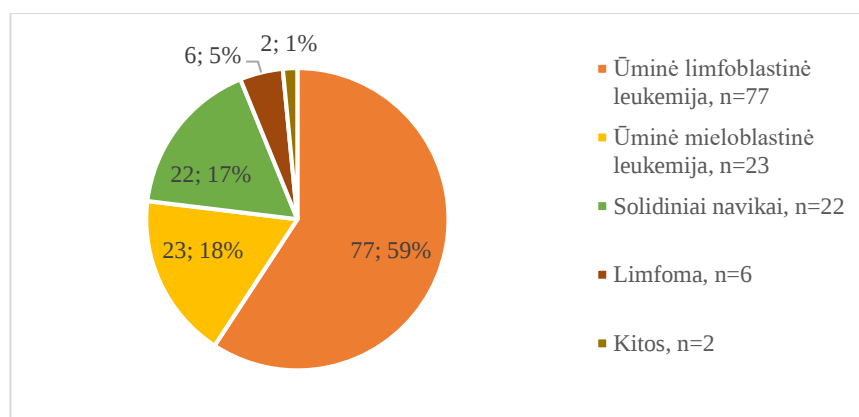
Iš dvidešimt penkių (9,5 proc.) pasėlių augo daugiau nei viena kultūra. Iš 293 patvirtintų kultūrų atmestos 78 kultūros, kurios tą pačią dieną buvo pakartotinai mikrobiologiškai patvirtintos iš skirtingų kraujo pasėlių. Iš 215 bakteremijos sukėlėjų į tyrimą neįtraukta 20 kultūrų, užaugusių pakartotinai epizodo metu. Patvirtinti 194 bakteremijos sukėlėjai susikirstyti į grupes (1 lentelė). Dėl jautrumo antibakterinei terapijai tirti 193 patogenai, kadangi trūko vieno patogeno jautrumo antimikrobinėms medžiagoms duomenų (1 paveikslas).

Bakteremijos sukėlėjų grupė	Mikrobiologiškai patvirtintos kultūros
Plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus heamolyticus</i> , <i>Staphylococcus capitis</i> , <i>Staphylococcus hominis</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Staphylococcus warneri</i> kultūros
Kitos gramteigiamos kultūros	<i>Actinomyces odontolyticus</i> , <i>Arthrobacter oxydans</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Brevibacterium</i> , <i>Corynebacterium coyleae</i> , <i>Corynebacterium tuberculostearicum</i> , <i>Kocuria rhizophila</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Leuconostoc lactis</i> , <i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> kultūros
Viridans grupės streptokokai	<i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Streptococcus pseudoporcinus</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> kultūros
Nefermentuojančios gramneigiamos bakterijos	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ir <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> kultūros
Kitos gramneigiamos kultūros	<i>Capnocytophaga sputigena</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Neisseria flavescens</i> , <i>Neisseria mucosa</i> , <i>Raoultella ornithinolytica</i> , <i>Raoultella planticola</i> , <i>Serratia marcescens</i> kultūros

Lentelė 1. Bakteremijos sukėlėjų grupės.

8.2. Klinikinė charakteristika

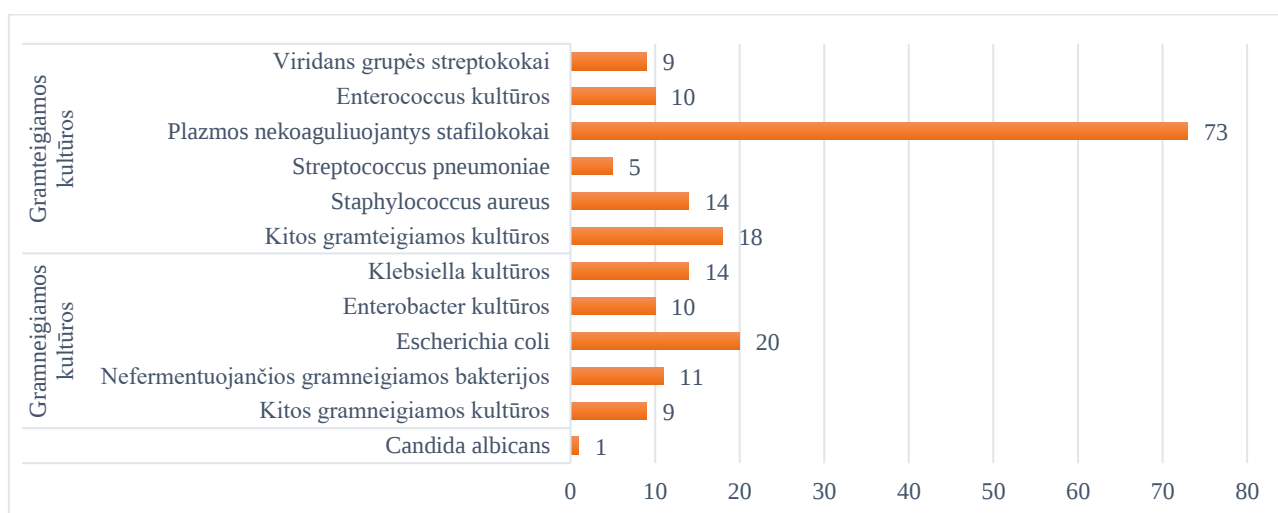
Tarp tiriamųjų daugiausiai sergančiųjų buvo ŪLL ir ūmine mieloblastine leukemija, o mažiausiai kitomis ligomis, t.y. mielodisplazminiu sindromu (2 paveikslas)



Paveikslas 2. Pagrindinės ligų grupės. Solidiniai navikai – kaulų, jungiamojo ir minkštųjų audinių, centrinės nervų sistemos piktybiniai navikai. Limfoma – nodulinės sklerozės Hodžkino limfoma, limfoblastinė limfoma, Berkito limfoma, anaplatinė didelių ląstelių limfoma. Kitos – mielodisplazinis sindromas.

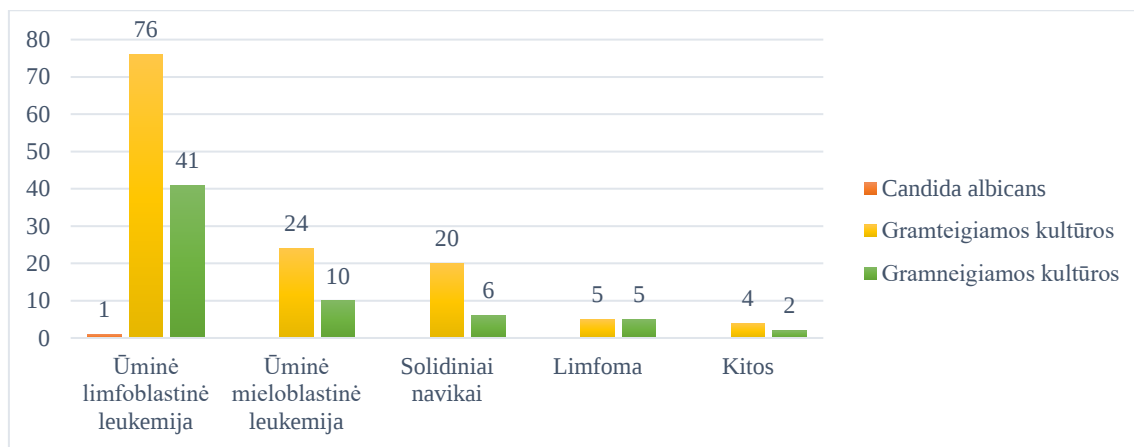
8.3. Bakteremijos sukėlėjai

Iš išskirtų 194 bakteremijos sukėlėjų du trečdaliai (66,5 proc.) buvo gramteigiamos, o trečdalis (33,0 proc.) – gramneigiamos kultūros. Dažniausiai nustatyti bakteremijos sukėlėjai buvo plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai (CoNS) (37,6 proc.), *E.coli* (10,3 proc.), *S.aureus* (7,2 proc.) ir *Klebsiella* (7,2 proc.) padermės (3 paveikslas).



Paveikslas 3. Bakteremijos sukėlėjų pasiskirstymas. Kitos gramteigiamos kultūros – *Actinomyces*, *Arthrobacter*, *Bacillus*, *Brevibacterium*, *Corynebacterium*, *Kocuria*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Micrococcus*, *Propionibacterium* kultūros. Kitos gramneigiamos kultūros – *Capnocytophaga*, *Moraxella*, *Neisseria*, *Raoultella*, *Serratia* kultūros.

Daugelio ligų grupių atveju vyraavo gramteigiami bakteremijos sukėlėjai (4 paveikslas). Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp ligų grupės ir gramteigiamo ar gramneigiamo bakteremijos sukėlėjų pasiskirstymo nenustatytas ($p=0,5790$).



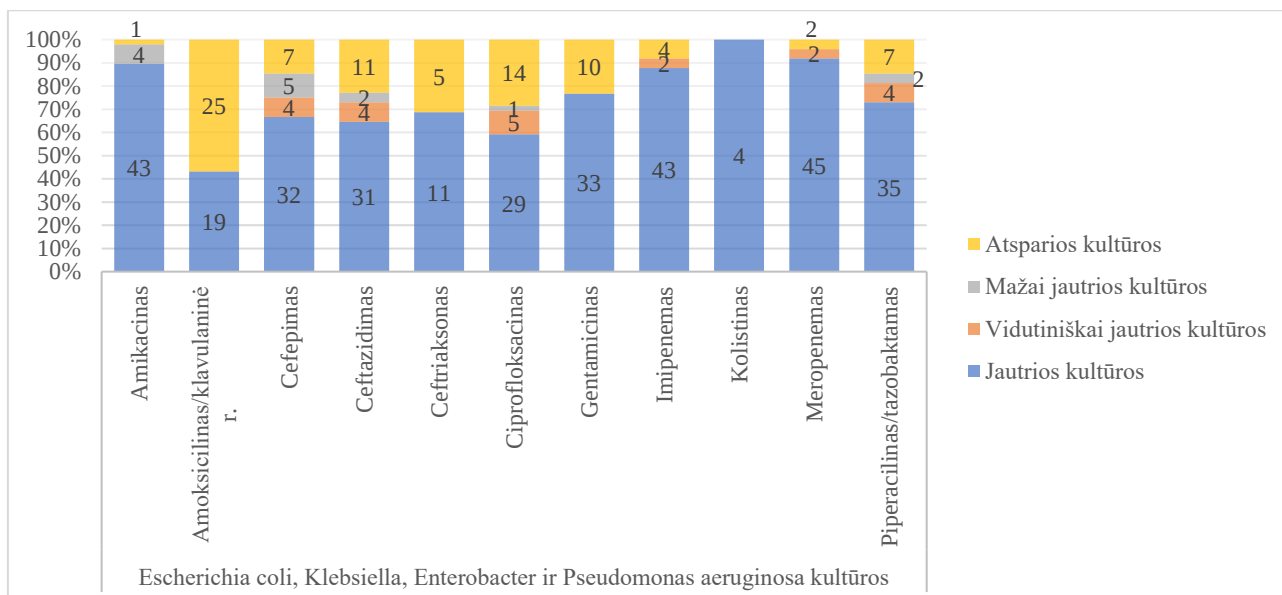
Paveikslas 4. Gramteigiamų ir gramneigiamų bakteremijos sukėlėjų pasiskirstymas pagal onkohematologinę ligą. Solidiniai navikai – kaulų, jungiamojo ir minkštųjų audinių, centrinės nervų sistemos piktybiniai navikai. Limfoma – nodulinės sklerozės Hodžkino limfoma, limfoblastinė limfoma, Berkito limfoma, anaplatinė didelių ląstelių limfoma. Kitos – mielodisplazinis sindromas.

8.4. Atsparumas antimikrobiniais preparatais

8.4.1. Gramneigiamos kultūros

Dalis gramneigiamų kultūrų buvo atsparios imipenemui ($n=4/56$, 7,1 proc.), meropenemui ($n=2/56$, 3,6 proc.), aštuntadalis – piperacilinui su tazobaktamu ($7/54$, 13,0 proc.) ir cefepimui ($n=7/54$, 13,0 proc.) Daugiau nei pusė visų gramneigiamų kultūrų buvo atsparios amoksicilinui su klavulano rūgštimi ($n=28/53$, 52,8 proc.)

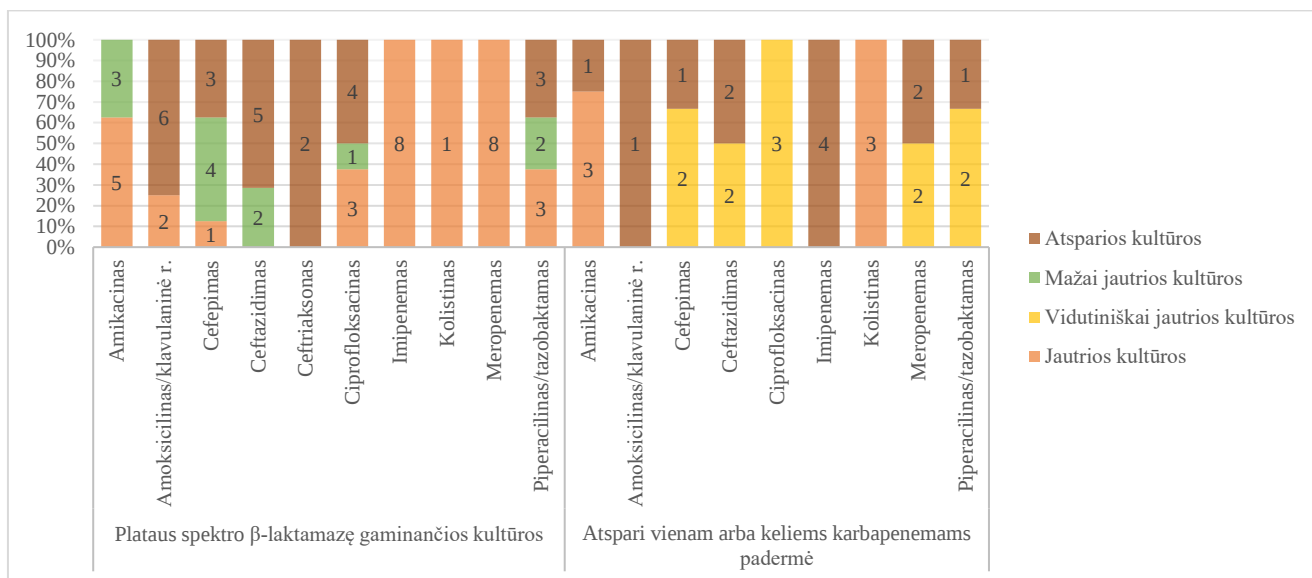
Visos *E.coli* kultūros buvo jautrios imipenemui, meropenemui ir piperacilinui su tazobaktamu ($n=19/19$, 100 proc.) Trečdalis *Escherichijų* kultūrų buvo atsparios amoksicilinui su klavulano rūgštimi ($n=7/20$, 35,0 proc.), ciprofloksacinui ($n=6/19$, 31,6 proc.), trys ketvirtadaliai – ampicilinui ($n=15/20$, 75,0 proc.) Visos *Enterobacter* kultūros buvo atsparios amoksicilinui su klavulano rūgštimi ($n=10/10$, 100 proc.), o viena padermė – meropenemui ir imipenemui ($n=1/10$, 10 proc.) Visos *Klebsiella* kultūros taip pat buvo jautrios imipenemui ir meropenemui ($n=14/14$, 100 proc.), dauguma atsparios amoksicilinui su klavulano rūgštimi ($n=8/14$, 57,1 proc.), pusė atsparios ar mažai jautrios cefepimui (atitinkamai $n=4/14$, 28,6 proc. ir $n=3/14$, 21,4 proc.) ir piperacilinui su tazobaktamu (atitinkamai $n=5/14$, 35,7 proc. ir $n=2/14$, 14,3 proc.). Viena *Pseudomonas aeruginosa* padermė piperacilinui su tazobaktamu buvo atspari ($n=1/6$, 16,7 proc.), o dauguma šiam antibiotikui jautrios vidutiniškai ($n=4/6$, 66,7 proc.) (5 paveikslas).



Paveikslas 5. *E.coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* ir *Pseudomonas aeruginosa* kultūrų jautrumas antibakterinei terapijai.

8.4.1.1. Multirezistentiškos gramneigiamos kultūros

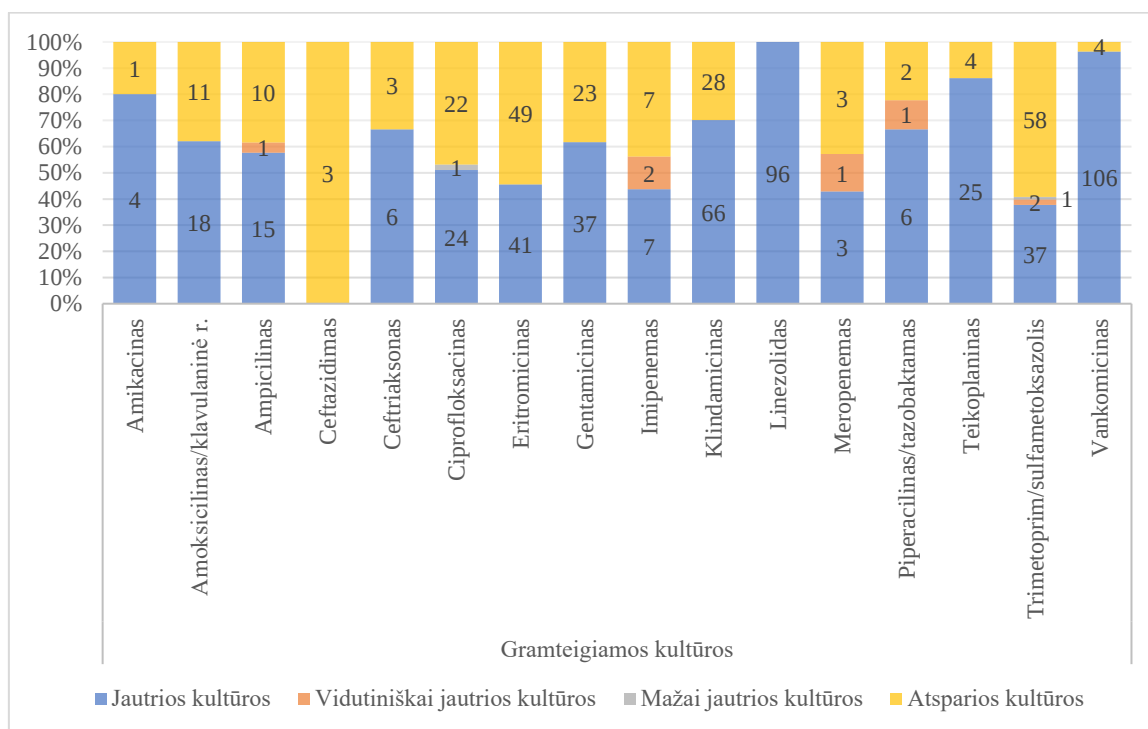
Dvi *E.coli* (10 proc.), viena *Enterobacter* (10 proc.) ir penkios *Klebsiella* (35,7 proc.) padermės buvo ESBL produkuojančios kultūros, tarp visų gramneigiamų padermių jos sudarė 12,5 proc. (n=8/64). Nė viena iš visų ESBL gaminančių padermių nebuvo atspari amikacinui. Tarp gramneigiamų padermių atsparios vienam ar keliems karbapenems (AVKK) kultūros sudarė 6,3 proc. (n=4/64). Viena *Pseudomonas aeruginosa* kultūra buvo atspari meropenemui (n=1/6, 16,7 proc.), trys – imipenemui (n=3/6, 50,0 proc.), dvi kultūros šiems antibiotikams buvo jautrios vidutiniškai (atitinkamai n=2/6, 33,3 proc. ir n=2/6, 33,3 proc.) Viena AVKK *Pseudomonas aeruginosa* kultūra buvo jautri tik amikacinui, kolistinui ir vidutiniškai jautri ciprofloksacinui. Viena AVKKK *Enterobacter* padermė buvo jautri tik ciprofloksacinui bei trimetoprimui su sulfametoksazoliu (6 paveikslas).



Paveikslas 6. Gramneigiamų multirezistentiškų kultūrų jautrumas antibakterinei terapijai.

8.4.2. Gramteigiamos kultūros

Visos gramteigiamos bakteremijos sukėlėjų kultūros buvo jautrios linezolidui, o aštuntadalis kultūrų buvo atsparios teikoplaninui (13,8 proc.) Visos keturios vankomicinui atsparios padermės buvo *Leuconostoc* kultūros, pasižyminčios prigimtiniu atsparumu šiam antibiotikui (7 paveikslas). Visi CoNS buvo jautrūs linezolidui ir vankomicinui (n=61/61, 100 proc.), penktadalis – atsparūs teikoplaninui (n=4/20, 20,0 proc.). Du trečdaliai CoNS buvo atsparūs amoksicilinui su klavulano rūgštimi (n=10/15, 66,7 proc.) ir ciprofloksacinui (n=21/35, 60,0 proc.) Trys ketvirtadaliai CoNS buvo atsparūs meticilinui (n=56/72, 76,7 proc.) Visos *S.aureus* kultūros buvo jautrios daugeliui antibiotikų, nustatyta viena klindamicinui atspari padermė (n=1/14, 7,1 proc.) Visos *Enterococcus* padermės buvo jautrios linezolidui, teikoplaninui ir vankomicinui.

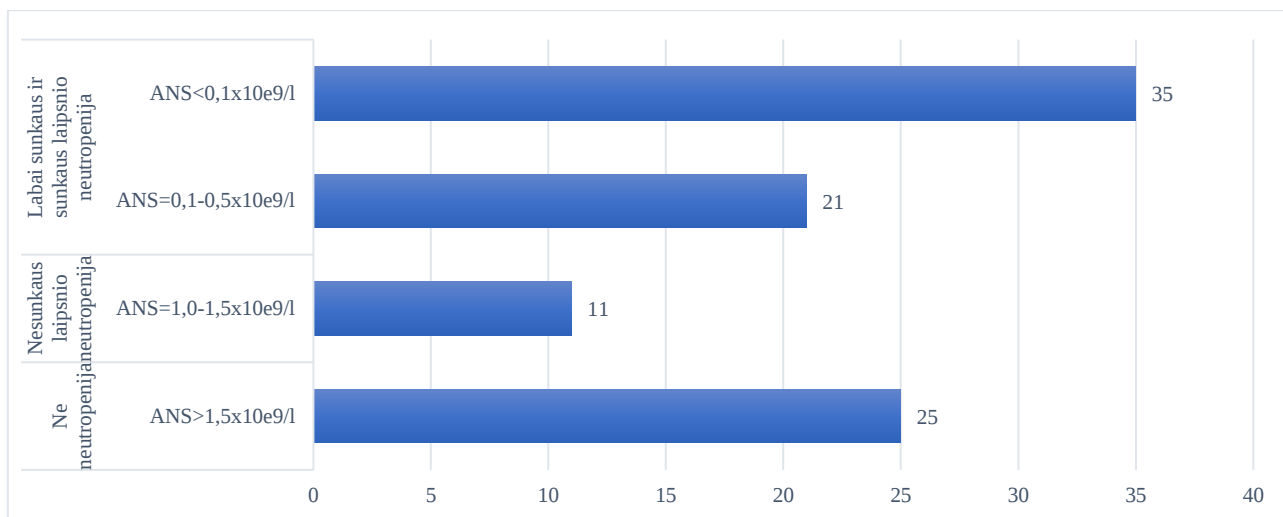


Paveikslas 7. Gramteigiamų kultūrų jautrumas antibakterinei terapijai.

8.5. Neutropenija ir ne neutropenija

8.5.1. Neutropenijos ir ne neutropenijos būklė

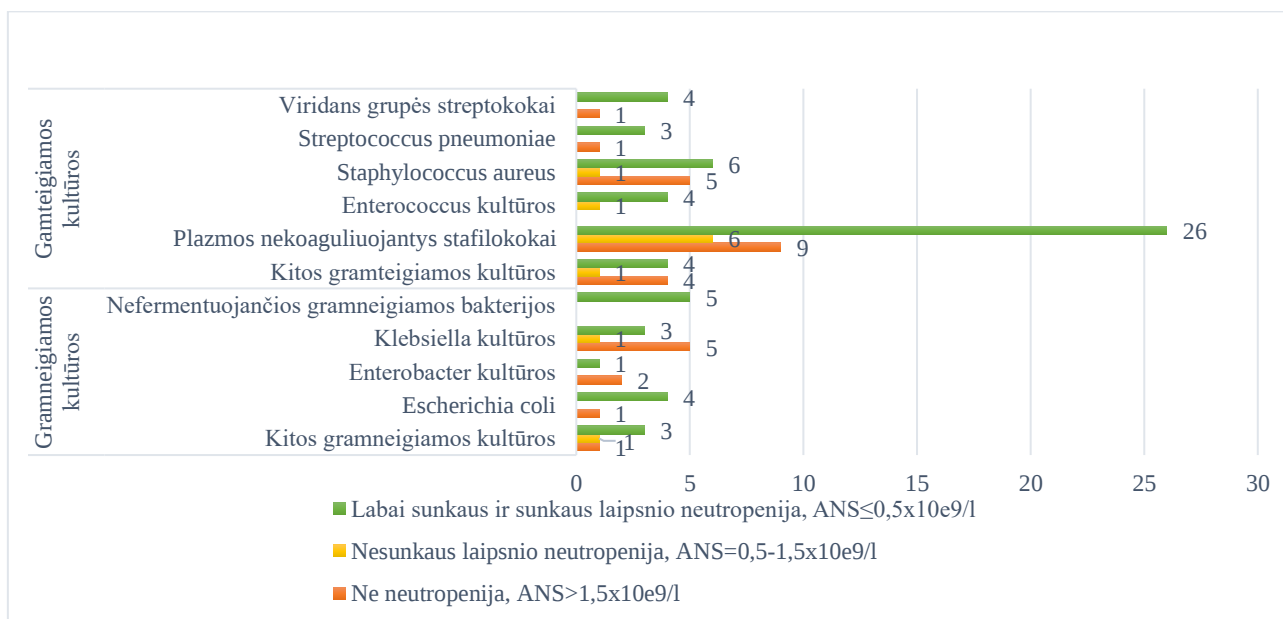
Turėjome 92 epizodų ANS reikšmes kraujo pasėlio ėmimo dieną. Trečdaliui tiriamųjų (38,0 proc.) buvo išsivysčiusi labai sunkaus laipsnio neutropenija, o penktadaliui (22,8 proc.) – sunkaus laipsnio neutropenija. Nesunkaus laipsnio neutropenijos grupei priskirta aštuntadalis epizodų (12,0 proc.), ne neutropenijos grupei – ketvirtadalis (27,1 proc.) (8 paveikslas).



Paveikslas 8. Grupės pagal skirtingą neutrofilų skaičių kraujyje.

8.5.2. Bakteremijos sukėlėjai tarp skirtingo neutrofilų skaičiaus grupių

Labai sunkaus ir sunkaus laipsnio neutropenijos grupėje gramteigiamos kultūros buvo nustatytos tris ketvirtadalius kartų (74,6 proc.), nesunkaus laipsnio neutropenijos grupėje keturis penktadalius kartų (81,8 proc.), o ne neutropenijos grupėje du trečdalius kartų (69,0 proc.). CoNS buvo dažniausi kraujo infekcijų sukėlėjai visose grupėse (atitinkamai 41,3 proc., 54,5 proc. ir 31,0 proc.) Labai sunkaus ir sunkaus laipsnio neutropenijos grupėje iš gramneigiamų padermių dažniausiai kraujo infekciją sukėlė nefermentuojančios gramneigiamos bakterijos (NGB) (31,3 proc.), o nesunkaus laipsnio neutropenijos ir ne neutropenijos grupėse dažniausiai *Klebsiella* padermės (atitinkamai 50,0 proc. ir 55,6 proc.) (9 paveikslas). Statistiškai reikšmingas skirtingas gramteigiamų ir gramneigiamų bakteremijos sukėlėjų pasiskirstymas tarp skirtingo neutrofilų skaičiaus grupių nenustatytas ($p=0,6907$).

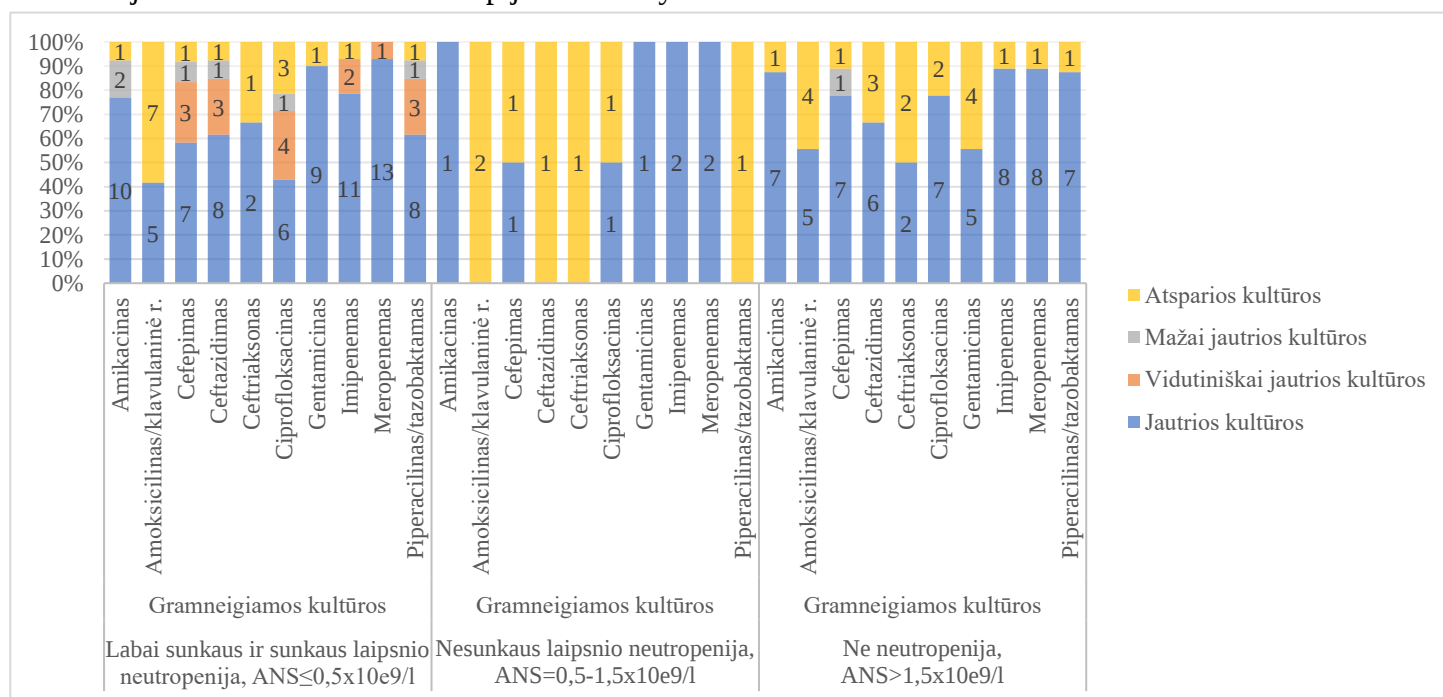


Paveikslas 9. Kraujo infekcijų sukėlėjų pasiskirstymas tarp neutropenijos grupių. Kitos gramneigiamos kultūros: *Moraxella*, *Raoultella*, *Capnocytophaga*, *Serratia* kultūros. Kitos gramteigiamos kultūros: *Brevibacterium*, *Micrococcus*, *Arthrobacter*, *Bacillus*, *Brevibacterium*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Kocuria* kultūros.

8.5.3. Jautrumas antibakterinei terapijai tarp skirtingo neutrofilų skaičiaus grupių

8.5.3.1. Gramneigiamos kultūros

Viena imipenemui atspari kultūra nustatyta labai sunkaus ir sunkaus laipsnio neutropenijos grupėje (7,1 proc.), o meropenemui atspari kultūra nustatyta ne neutropenijos grupėje (11,1 proc.) Piperacilinui su tazobaktamu labai sunkaus ir sunkaus, nesunkaus laipsnio ir ne neutropenijos grupėse buvo nustatyta po vieną atsparią kultūrą (atitinkamai 7,7 proc., 100 proc. ir 12,5 proc.) (10 paveikslas). Tarp skirtingo neutrofilų skaičiaus grupių reikšmingai skirtingo gramneigiamų kultūrų jautrumo antibakterinei terapijai nenustatyta.



Paveikslas 10. Gramneigiamų padermių jautrumas antibakterinei terapijai neutropenijos grupėse.

8.5.3.2. Gramteigiamos kultūros

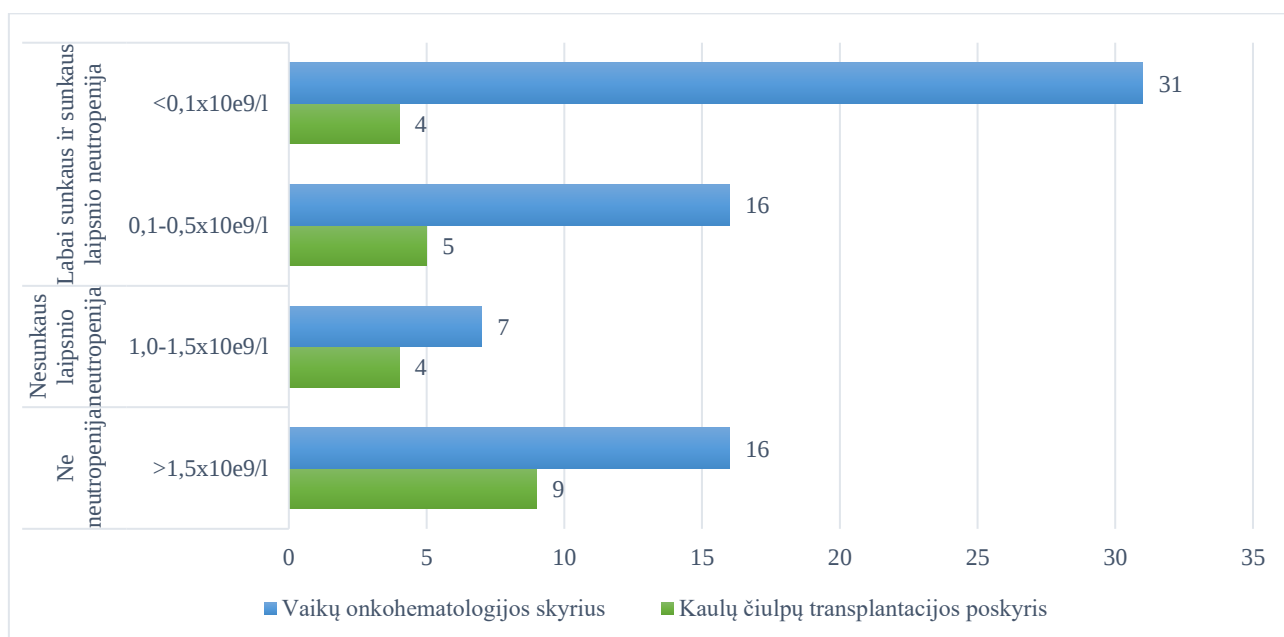
Labai sunkaus ir sunkaus, nesunkaus laipsnio ir ne neutropenijos grupėse visos gramteigiamos kultūros buvo jautrios linezolidui (atitinkamai $n=37/37$, 100 proc., $n=8/8$, 100 proc., $n=16/16$, 100 proc.). Teikoplaninui atspari kultūra nustatyta tik nesunkaus laipsnio neutropenijos grupėje ($n=1/3$, 33,3 proc.) Tik labai sunkaus ir sunkaus laipsnio neutropenijos grupėje nustatyta ampicilinui atsparių kultūrų ($n=7/12$, 58,3 proc.) Vankomicinui atsparios kultūros nustatytos labai sunkaus ir sunkaus laipsnio ir ne neutropenijos (atitinkamai $n=1/41$, 2,4 proc. ir $n=1/18$, 3,7 proc.) grupėse. Tarp skirtingo neutrofilų skaičiaus grupių statistiškai reikšmingas skirtingas gramteigiamų kultūrų jautrumas antibakterinei terapijai nenustatytas.

8.6. Vaikų onkohematologijos skyrius ir Kaulų čiulpų transplantacijos poskyris

8.6.1. Pasiskirstymas padaliniuose pagal neutrofilų skaičių

VOHS labai sunkaus laipsnio neutropenijai priskirta 44,2 proc. epizodų, iš viso VOHS dviem trečdaliams epizodų (67,1 proc.) bakteremijos pirmąją dieną nustatyta labai sunkaus arba sunkaus

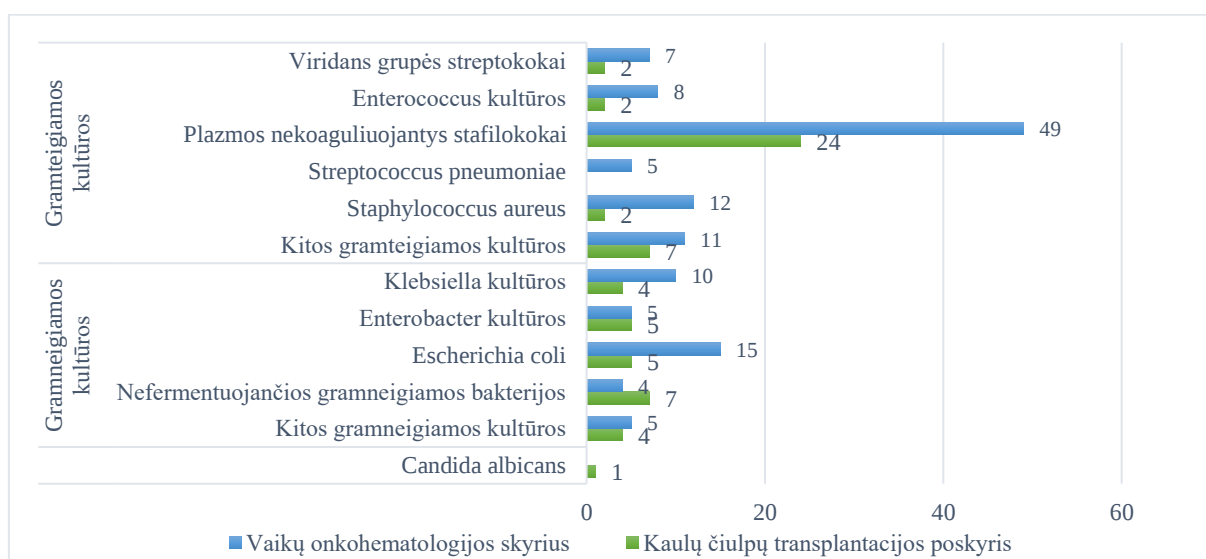
laipsnio neutropenija. KČTP du penktadaliai epizodų (40,9 proc.) priskirti ne neutropenijos grupei (11 paveikslas).



Paveikslas 11. Atvejų pasiskirstymas pagal skirtingą neutrofilų skaičių padaliniuose.

8.6.2. Bakteremijos sukėlėjai tarp padalinių

Ir VOHS, ir KČTP mikrobiologiškai dažniausiai patvirtintos buvo gramteigiamos kultūros (atitinkamai n=39/131, 29,8 proc. ir n=26/64, 40,6 proc.). Tarp gramteigiamų kultūrų vyraavo CoNS (atitinkamai 64,9 proc. ir 53,3 proc.) VOHS dažniausios gramneigiamos padermės buvo *E.coli* (38,5 proc.), o KČTP dažniausiai patvirtintos gramneigiamos padermės – NGB (30,8 proc.) kultūros (12 paveikslas). Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp gramteigiamų ir gramneigiamų padermių pasiskirstymo padaliniuose nenustatytas (p=0,1124).

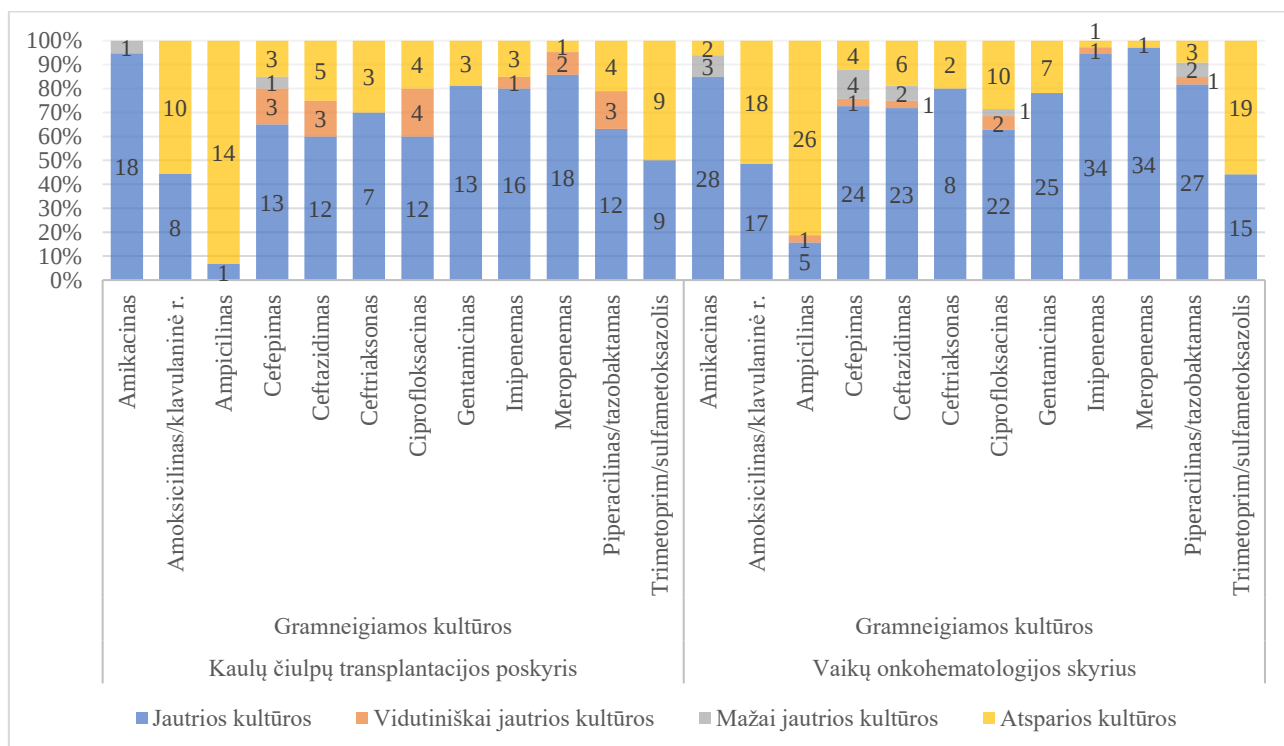


Paveikslas 12. Kraujo infekcijų sukėlėjai pagal padalinius. Kitos gramteigiamos kultūros – *Actinomyces*, *Arthrobacter*, *Bacillus*, *Brevibacterium*, *Corynebacterium*, *Kocuria*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Micrococcus*, *Propionibacterium* kultūros. Kitos gramneigiamos kultūros – *Capnocytophaga*, *Moraxella*, *Neisseria*, *Raoultella*, *Serratia* kultūros.

8.6.3. Jautrumas antibakterinei terapijai tarp padalinių

8.6.3.1. Gramneigiamos kultūros

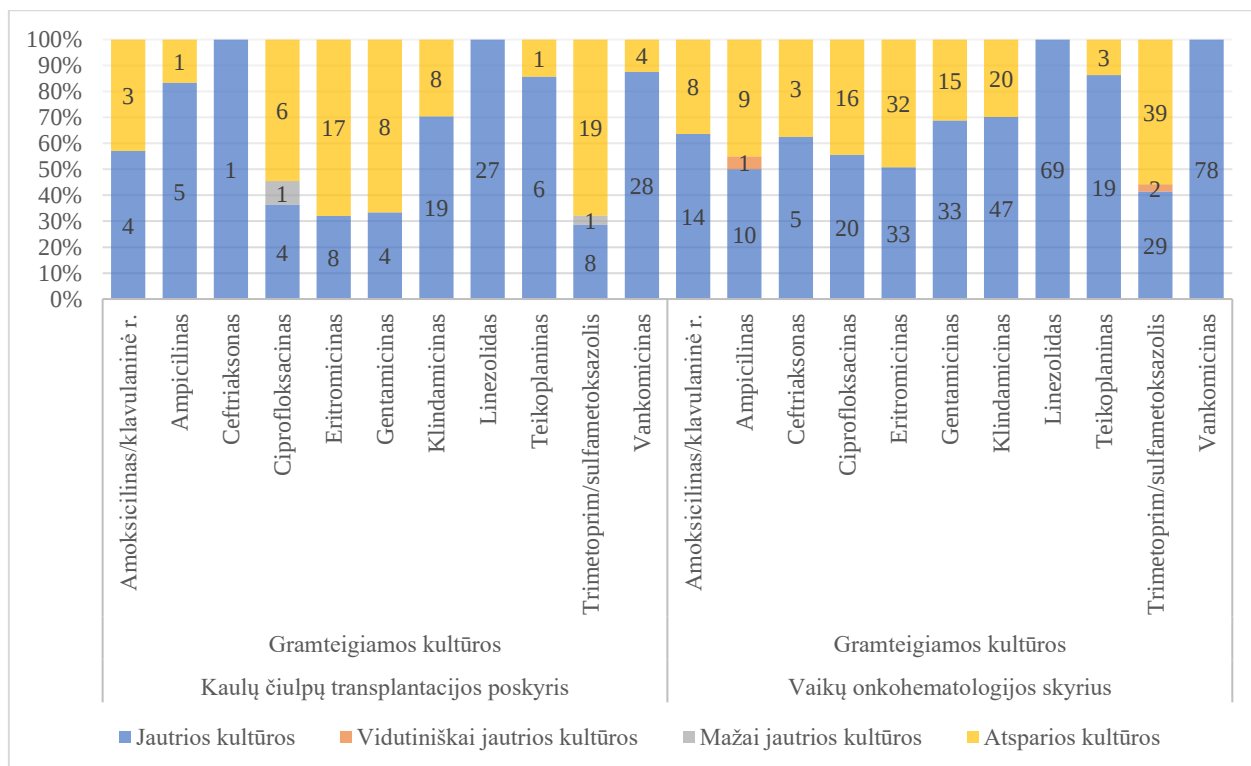
VOHS ir KČTP dauguma gramneigiamų bakterijų buvo atsparios amoksicilinui su klavulano rūgštimi (51,4 proc. ir 55,6 proc.) VOHS imipenemui atspari buvo viena kultūra (2,9 proc.), o KČTP – trys kultūros (15,0 proc.) VOHS ir KČTP meropenemui atspari buvo viena kultūra (atitinkamai 2,9 proc. ir 4,8 proc.) VOHS piperacilinui su tazobaktamu atsparios buvo dešimtadalis (9,1 proc.), o KČTP – penktadalis (21,1 proc.) gramneigiamų padermių (13 paveikslas). Gramneigiamų kultūrų jautrumas antibakterinei terapijai tarp padalinių reikšmingai nesiskyrė.



Paveikslas 13. Gramneigiamų padermių jautrumas antibakterinei terapijai tarp padalinių.

8.6.3.2. Gramteigiamos kultūros

VOHS ir KČTP dauguma gramteigiamų kultūrų buvo atsparios trimetoprimui su sulfametoksazoliu (55,7 proc. ir 67,9 proc.) bei eritromicinui (49,2 proc. ir 68,0 proc.). Dešimtadalis VOHS ir KČTP kultūrų buvo atsparios teikoplaninui (13,6 proc. ir 14,3 proc.) (14 paveikslas). Tarp padalinių nustatytas statistiškai reikšmingas skirtingas gramteigiamų padermių atsparumas gentamicinui ($p=0,0436$) ir vankomicinui ($p=0,0062$).



Paveikslas 14. Gramteigiamų padermių jautrumas antibakterinei terapijai tarp padalinių.

9. Rezultatų aptarimas

Ši studija analizuoja 2017-2021 metais VUL SK, VOHS ir KČTP gydytų pacientų kraujo infekcijų sukėlėjus, jų pasiskirstymą. Taip pat išanalizuotas mikrobiologiškai patvirtintų patogenų atsparumas *in vitro* antimikrobiniais preparatais. Nustatyta, kad bakteremijos dažniausiai buvo sukeltos gramteigiamų mikroorganizmų, o sukėlėjų pasiskirstymas tarp VOHS ir KČTP ar tarp skirtingų neutrofilų skaičiaus kraujyje grupių nebuvo statistiškai reikšmingas.

ŪLL buvo dažniausia pagrindinė onkohematologinė liga šiame tyrime, tokie rezultatai vyravo ir publikuotose studijose, nors nebuvo nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp diagnozės ir gramteigiamo ar gramneigiamo bakteremijos sukėlėjo (24,25). ŪLL yra dažniausia vaikų ir paauglių vėžio forma, 2014 metų JAV duomenimis sudariusi penktadalį visų vaikų onkologinių susirgimų (26). Mūsų tyrime gramteigiami bakteremijos sukėlėjai buvo nustatyti dažniau negu gramneigiami. Šie rezultatai atitinka ir kitose studijose pastebėtas tendencijas – pastaraisiais dešimtmečiais stebimas pasikeitęs febrilios neutropenijos sukėlėjų pasiskirstymas: apie 70 proc. mikrobiologiškai patvirtintų pasėlių iš kraujo siejami su gramteigiamais bakteremijos sukėlėjais ir tik 30 proc. – su gramneigiamomis padermėmis (16,21,24,25,27). Didėjantis gramteigiamų padermių sukeltų kraujo infekcijų dažnis gali būti susijęs su onkologinėmis ligomis sergantiems profilaktiškai skiriamais antibiotikais, ilgalaikių išorinių CVK naudojimu, didelių dozių chemoterapijos indukuotu gleivinių pažeidimu, didėjančiu antacidinių vaistų ir histamino blokatorių vartojimu (28). Indijoje 2020 metais

atliktoje studijoje tarp aplastine anemija sergančių vaikų du trečdaliai kraujo infekcijų epizodų buvo sukelti gramneigiamų kultūrų, tokie rezultatai galimi dėl besivystančiose šalyse profilaktiškai neskiriamų antibiotikų ir rutiniškai nenaudojamų CVK (29). Gramneigiamos bakterijos CVK susijusią kraujo infekciją sukelia 20-27 proc. atvejų (30).

Šioje studijoje šeši dažniausi mikrobiologiškai patvirtinti bakteremijos sukėlėjų grupės, tai yra CoNS, *E.coli*, *S.aureus*, *Enterobacter*, *Klebsiella* bei *Enterococcus* kultūros, atitiko ir 2021 metų studijos rezultatus (16), o Kroatijoje atliktame tyrime dažniausių patogenų sąrašą papildė *Acinetobacter* kultūros ir *Pseudomonas aeruginosa* (25). Pastarojoje studijoje taip pat nustatyta, kad neutropenijos būklėje esantiems pacientams bakteremiją dažniau sukelia *Klebsiella* kultūros, o pacientams be neutropenijos – CoNS (25). 2018 metų studijoje ne neutropenijos grupėje taip pat vyraavo CoNS ir *S.aureus* sukeltos kraujo infekcijos (24).

Prieš daugiau nei du dešimtmečius pacientų su gramneigiamų padermių sukelta bakteremija mirštamumas siekė net 18 proc., o su gramteigiamų mikroorganizmų sąlygota bakteremija – 5 proc. (20) 2019 metų tyrime kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija pacientų gydytų mirtingumas dėl gramneigiamų padermių sukeltų kraujo infekcijų buvo didesnis nei pacientų, gydytų chemoterapija (31). Nepaisant didėjančio gramteigiamų kultūrų sukeltų kraujo infekcijų dažnio, febrilios neutropenijos atveju dėl greitai besivystančios ir gyvybei grėsmingos gramneigiamų padermių sukeltos infekcijos rekomenduojama empiriškai skirti plataus veikimo spektro antibakterinę terapiją. Dėl mažo toksiškumo bei vaisto skyrimo galimybių rekomenduojama monoterapija antipseudomoniniu β -laktaminiu antibiotiku arba karbapenemu (10).

Diskutuota, ar į studiją turėtų būti įtraukiami CoNS ir kitos gramteigiamos mikroorganizmų kultūros, priklausančios natūraliai žmogaus odos mikrobiotai, kadangi kraujo pasėlių rezultatuose šie patogenai galėtų būti vertinami kaip užterštinė flora (32). Kai kuriose studijose (25) CoNS kraujo infekcijos sukėlėjais buvo laikomi atsižvelgiant į klinikinę būklę ir infekcijos eigą, arba jei vieno bakteremijos epizodo metu buvo mikrobiologiškai patvirtinami bent du kartus (27). VOHS ir KČTP įprastai kraujo pasėliai imami vieną kartą prieš skiriant empirinę antibiotikoterapiją, o pakartotiniai atliekami tik paciento būklei negerėjant. Kadangi CoNS yra ypač patogeniški imunosupresijos būklėje esančiai populiacijai (33), o šioje analizėje trūko į tyrimą įtrauktų atvejų klinikinės eigos duomenų ir negalėjome aiškiai įvardinti užterštumo sukulto bakterijų augimo, todėl į mūsų tyrimo rezultatus minėtos gramteigiamos kultūros buvo įtrauktos.

Pagal febrilios neutropenijos gaires, rekomenduojama pasėlį imti iš CVK ir iš esamų PVK, tačiau patikimų įrodymų, kad PVK pasėliai suteikia papildomos informacijos, nepakanka (10). Kraujo pasėlis iš PVK vaikams taip pat kelia didelį diskomfortą. Lietuvoje 2017 metais VUL SK buvo atlikta vaikų sepsio epidemiologijos ir išeičių analizė, o ketvirtadalis šios studijos pacientų buvo

onkohematologinėmis ligomis sergantys vaikai; nustatyta, kad dauguma letalių išeičių buvo susijusios su hospitaline infekcija ir onkohematologinėmis ligomis (34). Kaip ir mūsų tyrime, minėtoje studijoje pagrindiniai sepsio sukėlėjai buvo *Staphylococcus* kultūros (34).

Pasaulyje nerimą kelia didėjantis multirezistentiškų, ypač gramneigiamų, padermių dažnis (35). Literatūroje ESBL gaminantys gramneigiami kraujo infekcijų sukėlėjai statistiškai reikšmingai susiję su didesniu mirtingumu nei ESBL negaminančios kultūros (35–38), ir su didesnėmis sveikatos sistemos išlaidomis (35). Multirezistentiškų padermių sukeltos infekcijos pasižymi blogesne prognoze dėl vėliau pradedamo tinkamo antibakterinio gydymo ir dažno gydymo alternatyviais, tačiau kliniškai mažiau efektyviais antibiotikais (39). Ispanijoje, Madride atliktoje studijoje rezistentiški bakteremijų sukėlėjai, ypač *Enterobactales* kultūros, buvo dažniau nustatomi onkohematologinėmis ligomis sergantiems vaikams, ir pastebėtas didėjantis atsparių *Klebsiella*, *Enterobacter* ir *Serratia* kultūrų paplitimas (40). Didėjantis *Enterobactales* atsparumas aprašytas ir JAV atliktame tyrime (41). 2018 metų studijoje nustatyta, kad *Enterobactales* atsparumas antibiotikams buvo reikšmingai didesnis neutropenijos būklėje esantiems pacientams, o vaikams be neutropenijos stebėtas didesnis GNB atsparumas (42). Mūsų atliktoje analizėje tarp visų gramneigiamų sukėlėjų nustatyta 12,5 proc. ESBL produkuojančių patogenų, o tarp *Klebsiella* kultūrų tokių buvo beveik 40 proc. Dauguma multirezistentiškų *Klebsiella* padermių buvo atsparios penicilinų grupės antibiotikams su β -laktamazės inhibitoriumi, trys padermės buvo atsparios fluorchinolonams, tačiau nė viena iš padermių nebuvo atspari amikacinui ar AVVK. Kitose studijose buvo multirezistentiškos ESBL gaminančios padermės buvo nustatytos 10 proc. atvejų, beveik 10 proc. *Klebsiella* kultūrų buvo atsparios AVKK (40), arba jautrios tik kolistinui (29). Mūsų tyrime analizuotos dvi multirezistentiškos *E.coli* padermės buvo atsparios tik ampicilinui ir trimetoprimui su sulfametoksaliu, ir jautrios amoksicilinui su klavulano rūgštimi. Indijoje tarp analizuotų *E.coli* kultūrų buvo išskirtos AVKK padermės, iš kurių viena jautri tik amikacinui, o kita – atspari visiems tirtiems antibiotikams, ir nustatyta, kad besivystančiose šalyse AVKK padermių sukelta kraujo infekcija siejasi su didesne šoko ir mirties rizika (43). Tokios tendencijos pastebimos ir Vakarų šalyse – pagal bakteremijos sukėlėją kraujo infekcijų išeitis galima suskirstyti į tris grupes: palankias, kai kraujo infekcijos sukeltos *Escherichia* ir streptokokų kultūrų, vidutines, jei sukėlėjai yra *Enterococcus*, vankomicinui rezistentiškos *Enterococcus* ar multirezistentiškos gramneigiamos padermės, ir nepalankias, jei infekcijos priežastis – multirezistentiškos AVKK gramneigiamos bakterijos (44). 2019 metų tyrime nustatyta, kad 10 proc. visų gramneigiamų bakteremijos sukėlėjų buvo AVKK (31), o mūsų analizėje šis rodiklis lygus 6,3 proc. – rastos keturios AVKK kultūros. Viena *Enterobacter* padermė buvo AVKK ir daugeliui kitų antibiotikų, o jautri tik ciprofloksacinui bei trimetoprimui su sulfametoksazoliu. Kaip ir minėtame tyrime (31), atsparumas karbapenemams dažniau stebėtas NGB grupėje – trys AVKK kultūros buvo *Pseudomonas aeruginosa*, jautrios tik

kolistinui ir amikacinui. Literatūroje nurodoma, kad *Pseudomonas aeruginosa* sukeltas bakteremijas gydyti gali būti sudėtingiau nei sukeltas *Enterobactales* kultūrų (40). Europos atsparumo antimikrobiniais vaistams stebėsenos sistema nurodo, kad 2022 metais Lietuvoje multirezistentiškų *E.coli* kultūrų atsparumas III kartos cefalosporinams, fluorochinolonams ir aminoglikozidams vaikų populiacijoje bendrai stebėtas 6,5 proc. atvejų, vaikams iki ketverių metų procentaliai dažnai buvo nustatytos vankomicinui atsparių enterokokų ir *S.aureus*, atitinkamai 50 proc. ir 21 proc., sukeltos infekcijos (45).

Onkohematologinės ligos taip pat yra vankomicinui atsparių enterokokų bakteremijos rizikos veiksnys (46), o šių padermių sukeltos kraujo infekcijos pasižymi aukštesniu mirtingumo rodikliu nei vankomicinui jautrių enterokokų kultūrų sukeltos infekcijos (47). 2020 metų Izraelyje atliktoje studijoje, kurioje analizuotos enterokokinės bakteremijos, penktadalis *Enterococcus* kultūrų, dažniau *Enterococcus faecium*, buvo atsparios vankomicinui ir daugiau nei penktadalis ampicilinui (48), o Pietų Korėjoje, Saule atliktoje studijoje tokių *Enterococcus* padermių buvo trečdalis (49). Mūsų analizėje vankomicinui atsparių *Enterococcus* kultūrų nenustatyta, nors ampicilinui atsparių kultūrų dalis siekė 50 proc. Rastos tik prigimtinais vankomicinui atsparios keturios *Leuconostoc* padermės, todėl statistiškai reikšmingas atsparumo vankomicinui skirtumas tarp padalinių turėtų būti vertinamas kritiškai. Įvairiose studijose VGS sukeltų bakteremijų dalis vyravo nuo 3,7 proc. iki 25 proc. (25,27,50). Mūsų analizėje VGS buvo išskirti 5,1 proc. kartų, dažniausias iš jų – *Streptococcus mitis*, kaip ir 2021 metų studijoje (50). Literatūroje taip pat aprašomas augantis *Candida* padermių, pavyzdžiui, *Candida krusei* ir *Candida glabrata*, atsparių flukonazoliui, paplitimas (20), tačiau mūsų studijoje nustatyta *Candida albicans* padermė buvo jautri visiems tirtiems antigrybeliniams preparatams.

Mūsų tyrimas turi trūkumų – tirta tik onkohematologinėmis ligomis sergančių vaikų populiacija, tad rezultatai gali būti pritaikomi tik mažai visuomenės daliai. Taip pat rezultatams įtakos galėjo turėti ribotos pasėlių užterštumo vertinimo galimybės. Šioje studijoje neanalizuojami demografiniai duomenys, kraujo infekcijų klinikinė eiga, taikytas gydymas ir ligos išeitys. Šis tyrimas yra retrospektyvus, dėl to trūksta kai kurių duomenų, pavyzdžiui, visų epizodų pirmąją bakteremijos dieną ANS duomenų. Prospektyvus tyrimas galėtų suteikti daugiau patikimos informacijos. Šios studijos privalumas – surinkti duomenys gali būti naudojami bakteremijos sukėlėjų pasiskirstymo ir jų jautrumo antimikrobinėms medžiagoms tolimesnei stebėsenai ir VOHS empirinės antibiotikoterapijos gairių korekcijai.

10. Išvados ir pasiūlymai

1. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų onkohematologijos skyriuje 2017-2021 metais du trečdalius bakteremijos sukėlėjų sudarė gramteigiamos, o trečdalį – gramneigiamos kultūros. Dažniausiai buvo nustatyti plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus* ir *Enterobacter* padermės.
2. Visos gramteigiamos kultūros buvo jautrios linezolidui, dauguma glikopeptidams. 93,7 proc. gramneigiamų padermių buvo jautrios karbapenemams. 13,0 proc. gramneigiamų padermių buvo atsparios β -laktaminiams antibiotikams ir IV kartos cefalosporinams. Tarp atspariausių gramneigiamų kultūrų nustatytos *Pseudomonas aeruginosa* (50 proc. padermių atsparios karbapenemams) ir *Klebsiella* (35,7 proc. padermių atsparios β -laktaminiams antibiotikams) kultūros.
3. Bakteremijų sukėlėjai ir jų *in vitro* atsparumas antibakterinei terapijai tarp skirtingų neutrofilų skaičiaus grupių reikšmingai nesiskyrė.
4. Bakteremijų sukėlėjai Vaikų onkohematologijos skyriuje ir Kaulų čiulpų transplantacijos poskyryje reikšmingai nesiskyrė, išskyrus didesnę atsparumą vankomicinui ir gentamicinui Kaulų čiulpų transplantacijos poskyryje.

11. Literatūros sąrašas

1. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol. 2012 May 10;30(14):1663–9.
2. Vaitkevičienė G, Matuzevičienė R, Stoškus M, Žvirblis T, Ragelienė L, Schmiegelow K. Cure rates of childhood acute lymphoblastic leukemia in Lithuania and the benefit of joining international treatment protocol. Medicina. 2014;50(1):28–36.
3. Esbenshade AJ, Zhao Z, Baird A, Holmes EA, Dulek DE, Banerjee R, et al. Prospective Implementation of a Risk Prediction Model for Bloodstream Infection Safely Reduces Antibiotic Usage in Febrile Pediatric Cancer Patients Without Severe Neutropenia. JCO. 2020 Sep 20;38(27):3150–60.
4. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2007 Nov 15;45(10):1296–304.
5. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of Stay and Mortality Associated With Febrile Neutropenia Among Children With Cancer. JCO. 2005 Nov 1;23(31):7958–66.
6. Paganini HR, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Javier RG, Ensinn G, et al. A prospective, multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. Cancer. 2007;109(12):2572–9.

7. Binz P, Bodmer N, Leibundgut K, Teuffel O, Niggli FK, Ammann RA. Different fever definitions and the rate of fever and neutropenia diagnosed in children with cancer: A retrospective two-center cohort study. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013;60(5):799–805.
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Published: November 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. 2017.
9. Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2016 Sep;27:v111–8.
10. Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, Fisher B, Patel P, Phillips R, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *JCO*. 2023 Mar 20;41(9):1774–85.
11. Bartholomew F, Aftandilian C, Andrews J, Gutierrez K, Luna-Fineman S, Jeng M. Evaluation of Febrile, Nonneutropenic Pediatric Oncology Patients with Central Venous Catheters Who Are Not Given Empiric Antibiotics. *The Journal of Pediatrics*. 2015 Jan;166(1):157–62.
12. Esbenshade AJ, Pentima MCD, Zhao Z, Shintani A, Esbenshade JC, Simpson ME, et al. Development and validation of a prediction model for diagnosing blood stream infections in febrile, non-neutropenic children with cancer. *Pediatric Blood & Cancer*. 2015 Feb;62(2):262–8.
13. Kelly MJ, Vivier PM, Panken TM, Schwartz CL. Bacteremia in febrile nonneutropenic pediatric oncology patients. *Pediatric Blood & Cancer*. 2010 Jan;54(1):83–7.
14. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Feb 15;52(4):e56–93.
15. Sougiannis AT, VanderVeen BN, Davis JM, Fan D, Murphy EA. Understanding chemotherapy-induced intestinal mucositis and strategies to improve gut resilience. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021 May 1;320(5):G712–9.
16. Stergiotis M, Ammann RA, Droz S, Koenig C, Agyeman PKA. Pediatric fever in neutropenia with bacteremia—Pathogen distribution and in vitro antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective single-center cohort study. Melo-Cristino J, editor. *PLoS ONE*. 2021 Feb 12;16(2):e0246654.
17. Ali BA, Hirmas N, Tamim H, Merabi Z, Hanna-Wakim R, Muwakkit S, et al. Approach to Non-Neutropenic Fever in Pediatric Oncology Patients-A Single Institution Study: Non-Neutropenic Fever in Pediatric Oncology Patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Dec;62(12):2167–71.
18. Volpe D, Harrison S, Damian F, Rachh P, Kahlon PS, Morrissey L, et al. Improving Timeliness of Antibiotic Delivery for Patients With Fever and Suspected Neutropenia in a Pediatric Emergency Department. *Pediatrics*. 2012 Jul 1;130(1):e201–10.
19. Meidani M, Rostami M, Moulaei S. Blood Culture in Neutropenic Patients with Fever. *Int J Prev Med*. 2012 Feb;3(2):141–2.
20. Naurois J de, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2010 May 1;21:v252–6.

21. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect.* 2014 Apr;68(4):321–31.
22. Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, Garey KW, Rupp ME, Weinstein MP, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: A Comprehensive Update on the Problem of Blood Culture Contamination and a Discussion of Methods for Addressing the Problem. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Oct 30;33(1):e00009-19.
23. Nirmal G, Jithin T, Gopakumar K, Parthiban R, Nair C. Prevalence and Outcomes of Carbapenem-resistant Bloodstream Infection in Children With Cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2023 Aug;45(6):e678–82.
24. Beauchemin M, Marshall AF, Ricci AM, Lopez ID, Yao Y, Lee A, et al. Bacteremia in Febrile, Non-neutropenic, and Well-appearing Children With Cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2022 Jan;44(1):e194–8.
25. Mareković I, Vujnović T, Radanović J, Herljević Z, Kuliš T, Pavlović M, et al. Bloodstream Infections in Pediatric Oncology Patients: Bacterial Pathogen Distribution and Antimicrobial Susceptibility at the University Hospital Centre Zagreb, Croatia—A 5-Year Analysis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2024 Mar;46(2):e156–63.
26. Siegel DA, Henley SJ, Li J, Pollack LA, Van Dyne EA, White A. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia — United States, 2001–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017 Sep 15;66(36):950–4.
27. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett AH. Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2020 Aug;42(6):e445–51.
28. Zinner SH. Changing Epidemiology of Infections in Patients with Neutropenia and Cancer: Emphasis on Gram-Positive and Resistant Bacteria. *Clinical Infectious Diseases.* 1999 Sep 1;29(3):490–4.
29. Samanta A, Chandra J, Kaur R, Anand R, Shukla S, Mandal P. Clinical Profile and Microbiologic Spectrum of Febrile Neutropenic Episodes in Children With Severe Aplastic Anemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2020 Apr;42(3):193–7.
30. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2021 Jan;100(1):239–59.
31. Vinker-Shuster M, Stepensky P, Temper V, Shayovitz V, Masarwa R, Averbuch D. Gram-negative Bacteremia in Children With Hematologic Malignancies and Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Epidemiology, Resistance, and Outcome. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2019 Nov;41(8):e493–8.
32. Murni IK, Duke T, Daley AJ, Kinney S, Soenarto Y. True Pathogen or Contamination: Validation of Blood Cultures for the Diagnosis of Nosocomial Infections in a Developing Country. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2018 Oct 1;64(5):389–94.

33. Moskalewicz RL, Isenalumhe LL, Luu C, Wee CP, Nager AL. Bacteremia in nonneutropenic pediatric oncology patients with central venous catheters in the ED. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017 Jan;35(1):20–4.
34. Bobelytė O, Gailiūtė I, Zubka V, Žilinskaitė V. Sepsis epidemiology and outcome in the paediatric intensive care unit of Vilnius University Children's Hospital. *Acta Med Litu*. 2017;24(2):113–20.
35. Cattaneo C, Di Blasi R, Skert C, Candoni A, Martino B, Di Renzo N, et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. *Ann Hematol*. 2018 Sep;97(9):1717–26.
36. Haddad S, Jabbour JF, Hindy JR, Makki M, Sabbagh A, Nayfeh M, et al. Bacterial bloodstream infections and patterns of resistance in patients with haematological malignancies at a tertiary centre in Lebanon over 10 years. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2021 Dec 1;27:228–35.
37. Liang T, Xu C, Cheng Q, Tang Y, Zeng H, Li X. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Outcomes of Bloodstream Infection due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Hematologic Malignancy: A Retrospective Study from Central South China. *Microbial Drug Resistance*. 2021 Jun;27(6):800–8.
38. Ha YE, Kang CI, Cha MK, Park SY, Wi YM, Chung DR, et al. Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with cancer. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Nov;42(5):403–9.
39. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Karandikar MV, Nemati K, Bilker WB, et al. Increased 30-Day Mortality Associated With Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Oct;5(10):ofy222.
40. Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Epalza C, Bravo-Queipo-de-Llano B, Camil Olteanu F, Cendejas-Bueno E, et al. Antibiotic resistance in bloodstream isolates from high-complexity paediatric units in Madrid, Spain: 2013–2021. *Journal of Hospital Infection*. 2023 Sep;139:33–43.
41. Lake JG, Weiner LM, Milstone AM, Saiman L, Magill SS, See I. Pathogen Distribution and Antimicrobial Resistance Among Pediatric Healthcare-Associated Infections Reported to the National Healthcare Safety Network, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018 Jan;39(1):1–11.
42. Zhu J, Zhou K, Jiang Y, Liu H, Bai H, Jiang J, et al. Bacterial Pathogens Differed Between Neutropenic and Non-neutropenic Patients in the Same Hematological Ward: An 8-Year Survey. *Clin Infect Dis*. 2018 Nov 13;67(suppl_2):S174–8.
43. Wang H, Liu J, Huang Z, Tao X, Li J, Hu Y, et al. Clinical characteristics and risk factors for shock and death from *E. coli* bacteremia in pediatric hematological patients. *J Infect Dev Ctries*. 2019 May 31;13(05):365–73.
44. Weber S, Magh A, Hogardt M, Kempf VAJ, Vehreschild MJGT, Serve H, et al. Profiling of bacterial bloodstream infections in hematological and oncological patients based on a comparative survival analysis. *Ann Hematol*. 2021;100(6):1593–602.

45. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. [cited 2024 Apr 22]. Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
46. Theilacker C, Jonas D, Huebner J, Bertz H, Kern WV. Outcomes of invasive infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* during a recent outbreak. *Infection*. 2009 Dec;37(6):540–3.
47. Prematunge C, MacDougall C, Johnstone J, Adomako K, Lam F, Robertson J, et al. VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Jan;37(1):26–35.
48. Friedman G, Stepensky P, Abu Ahmad W, Masarwa R, Temper V, Oster Y, et al. Enterococcal Bacteremia in Children With Malignancies and Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A 15-Year Single-Center Experience. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 Apr;39(4):318–24.
49. Bae KS, Shin JA, Kim SK, Han SB, Lee JW, Lee DG, et al. Enterococcal bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with underlying malignancies, and clinical impact of vancomycin resistance. *Infection*. 2019 Jun;47(3):417–24.
50. Ruhayel SD, Foley DA, Hamilton K, Ferguson P, Kotecha RS, Bowen AC, et al. Viridans Group Streptococci in Pediatric Leukemia and Stem Cell Transplant: Review of a Risk-stratified Guideline for Empiric Vancomycin in Febrile Neutropenia. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021 Sep;40(9):832–4.