

Laboratorinė medicina.
2017, t. 19, Nr. 3(75), p. 178–185.

Vaikų sepsio sukėlėjai, jų jautrumas antibiotikams ir sepsio baigtys

Ieva Gailiūtė¹
Odeta Bobelytė¹
Virginija Žilinskaitė^{1,2}
Vytautas Zubka²

Santrauka

Sepsis yra dažniausia vaikų mirties priežastis pasaulyje, todėl labai svarbu žinoti sepsio sukėlėjus ir jų atsparumą antimikrobiniais preparatais, siekiant pagerinti sepsio baigtis.

Darbo tikslas. Išanalizuoti 2012–2015 metais iš kraujo išskirtus sepsio sukėlėjus, jų jautrumą antibiotikams, jautrumo pokyčius per 4 metus ir tiriamųjų sepsio baigtis.

Darbo metodika. Retrospektyviai išanalizuoti 232 vaikų, 2012–2015 metais nuo sepsio gydytų Vaikų ligoninėje, VŠĮ VULSK filiale, kraujo pasėlyje išauginti mikroorganizmai (MO) ir jų jautrumas antibiotikams. Išskirtos trys tiriamųjų grupės: I – naujagimiai, II – onkohematologiniai ligoniniai ir III – kiti vaikai, sirgę sepsiu.

Rezultatai. 2012–2015 metais sepsis patvirtintas kraujo pasėlyje išauginus sukėlėjus 232 vaikams, iš viso išauginti 287 mikroorganizmai. Kokinės bakterijos sudarė 67,5 % visų išaugintų mikroorganizmų, iš kurių 52,6 % buvo stafilokokai. 60 % stafilokokų buvo atsparūs meticilinui (MRS), o 6 % ir vankomicinui. Per tiriamąjį laikotarpį padaugėjo penicilinui atsparių streptokokų ir meningokokų. 17 % išaugintų kokių buvo atsparūs klindamicinui. Gramneigiamos lazdelės sudarė 25,5 % visų išaugintų mikroorganizmų. Apie 80 % išaugintų lazdelių sudarė *Klebsiella* ir *E. coli* štamai. ESBL (gaminantys plataus spektro beta laktamazės) sukėlėjai sudarė 33 % visų lazdelių. Trečdalis lazdelių buvo atsparios cefalosporinams bei gentamicinui. Karbapenemams atsparių gramneigiamų lazdelių per stebėjimo metus neišauginta. 22 (9,5 %) tiriamieji mirė, iš mirusiųjų 45,5 % buvo onkohematologiniai pacientai. Iš visų mirusiųjų 16 (72,7 %) tiriamųjų kraujo pasėliuose buvo išauginti stafilokokai.

Išvados. 60 % stafilokokų buvo MRS ir 6 % atsparūs vankomicinui, jų jautrumo antibiotikams kitimo per 4 metus nepastebėta. Daugėja penicilinui atsparių streptokokų ir meningokokų. 17 % kokių atsparūs klindamicinui. 33 % visų gramneigiamų lazdelių buvo ESBL mikroorganizmai, atsparūs cefalosporinams ir gentamicinui. 22 (9,5 %) tiriamieji mirė, iš jų 72,7 % kraujo pasėliuose buvo išauginti stafilokokai.

Reikšminiai žodžiai: sepsis, vaikai, sepsio sukėlėjai, atsparumas antibiotikams, sepsio baigtys.

IVADAS

Sepsis yra viena iš didžiausių šių laikų sveikatos problemų ir dažniausia vaikų mirties priežastis pasaulyje [1–2]. 2016 metais išleistas tarptautinis sutarimas dėl sepsio ir sepsinio šoko apibrėžimo (angl. *The Third Interna-*

tional Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock – Sepsis-3) sepsį apibrėžia kaip gyvybei grėsmingą organų funkcijos sutrikimą, sukeltą neįprastai organizmo atsako į infekciją. Sutrikusiai organų funkcijai vertinti buvo sukurti SOFA (angl. *Sequential (sepsis-related) Organ Fail-*

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika, Pediatrijos centras

Vilnius University, Faculty of Medicine, Clinic of Children's Diseases, Pediatrics Centre
El. paštas: ievos.gailiutes@gmail.com

²Vaikų ligoninė, VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas

Clinic of Children's Diseases, Affiliate of Vilnius University Hospital Santaros klinikos

ure Assessment) kriterijai, tačiau šie kriterijai yra tinkamesni suaugusių pacientų sepsiui diagnozuoti, nes vaikų sepsio simptomai dažniausiai būna ne tokie ryškūs ir liga diagnozuojama pavėluotai, o vaiko būklė greitai blogėja dėl laiku nepaskirto intensyvaus gydymo [3–4].

Pacientų, sergančių sepsi, išgyvenamumas priklauso ne tik nuo laiku paskirtos antibiotikų terapijos, bet ir nuo tinkamai parinktų antibakterinių preparatų bei jų dozių. Daugėja įrodymų, skelbiančių apie visame pasaulyje didėjančią mikroorganizmų atsparumą antibiotikams [5], ir yra žinoma, jog mirtingumas stipriai susijęs su didėjančiu bakterijų atsparumu antibakteriniams preparatams bei įvairiomis pacientų gretutinėmis ligomis [6]. Dėl didėjančio mikroorganizmų atsparumo antibakteriniams preparatams svarbu nuolat atnaujinti pradinio empirinio gydymo antibiotikais rekomendacijas.

Mikroorganizmų jautrumas antimikrobiniais preparatams įvairiose šalyse, o dažniausiai net ir skirtingose tos pačios šalies ligoninėse gali labai skirtis, todėl būtina žinoti vietinį, ypač konkrečioje ligoninėje paplitusių mikroorganizmų jautrumą šiems preparatams.

Labai svarbu šviesti visuomenę ir ją supažindinti su šia visame pasaulyje aktualia problema, kad sepsį būtų galima kuo greičiau atpažinti ir laiku paskirti tinkamą antibiotikų terapiją. Tai lemtų didesnę pacientų išgyvenamumą ir geresnes ankstyvasias bei vėlyvasias baigtis ir sumažintų komplikacijų išsivystymo riziką [7].

TYRIMO TIKSLAS

Išanalizuoti 2012–2015 metais Vaikų ligoninėje, VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (toliau – VULSK) filiale, iš kraujo išskirtus sepsio sukėlėjus, jų jautrumą antimikrobiniais preparatams, jautrumo pokyčius per 4 metus bei tirtų pacientų sepsio baigtis.

DARBO AKTUALUMAS

Sepsis šiais laikais yra viena iš didžiausių pasaulio sveikatos problemų. Susirgimų bei mirčių nuo jo skaičius auga nepaisant intensyviosios terapijos pažangos, vakcinacijos ir antibakterinės terapijos tobulėjimo bei peržiūrėtų ir atnaujintų sepsio diagnostikos bei gydymo rekomendacijų [1]. Kiekvienais metais pasaulyje sepsi suserga milijonai žmonių, kas ketvirtas iš jų

miršta. Vien Jungtinėse Amerikos Valstijose kasmet nuo sepsio miršta apie 200 000 žmonių, o sepsio gydymui išleidžiama 20 milijardų JAV dolerių per metus, dėl to sepsis buvo pripažintas brangiausia medicinos būkle, gydyta JAV ligoninėse [4]. Ilgai buvo manoma, jog sepsis yra specifinis sisteminis atsakas į infekciją, tačiau 2016 metais išleistas tarptautinis sutarimas dėl sepsio ir sepsinio šoko apibrėžimo (angl. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock – Sepsis-3*) teigia, jog sepsis – tai gyvybei grėsmingas organų funkcijos sutrikimas, sukeltas nenormalaus organizmo atsako į infekciją. Kadangi sutrikusio sisteminio atsako neatspindi jokie specifiniai simptomai, sutrikusiai organų funkcijai vertinti suaugusiems pacientams buvo sukurti SOFA (angl. *Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment*) kriterijai, kuriais remiantis sepsis yra diagnozuojamas, kai įtariama arba diagnozuota infekcija ir surenkami 2 ar daugiau balų pagal SOFA vertinimo sistemą, o skubiam įvertinimui, esant sepsio rizikai, rekomenduota remtis qSOFA (angl. *quick SOFA*) kriterijais. Deja, SOFA kriterijai tebėra tinkamesni suaugusių pacientų sepsiui diagnozuoti, nes vaikų sepsio simptomai dažniausiai būna ne tokie ryškūs ir liga diagnozuojama pavėluotai, o vaiko būklė greitai blogėja dėl laiku nepaskirto intensyvaus gydymo. Dažniausi simptomai, kurie turėtų versti susimąstyti apie galimą vaikų sepsį, yra šie: karščiavimas, šaltkrėtis, padidėjęs vaiko širdies susitraukimų dažnis, atsiradęs sumišimas ar mieguistumas, raumenų ir (ar) sąnarių skausmai, baimės jausmas, naujai atsiradę odos bėrimai, dingęs apetitas. Didžiausia problema diagnozuojant vaikų sepsį yra ta, kad nė vienas iš pirmiau minėtų simptomų nėra specifinis sepsiui ir gali būti būdingas daugybei kitų ligų, todėl neretai specialistai neįtaria galimo sepsio. Taip pat, įvertinus sepsio išsivystymo mechanizmus, tarptautiniu sutarimu (Sepsis-3) nutarta atsakyti sunkaus sepsio termino [3].

Pediatriniai pacientai yra labiausiai pažeidžiama visuomenės dalis. Jiems reikia išskirtinio sveikatos specialistų dėmesio, nes sepsis išlieka viena dažniausių vaikų mirties priežasčių dėl infekcijos [2]. Kasmet sepsi suserga milijonai žmonių, o mirtingumas nuo sepsio skirtingose šalyse svyruoja nuo 9 % iki 35 % ir labai priklauso nuo vaiko imuninės būklės. Vaikų gretutinės ligos lemia blogesnę sepsio prognozę, nes organai, kurių veikla sutrikusi, yra jautresni pažeidimams,

o pacientai, gydomi chemoterapija ar imunosupresine terapija, yra labiau linkę sirgti oportunistinėmis infekcijomis [8]. Sepsio atvejų daugėjimas yra aiškinamas įvairių veiksnių sąveika: blogomis socialinėmis ir ekonominėmis sąlygomis, geresnėmis diagnostikos rekomendacijomis bei įranga, dažnėjančiu invazinių procedūrų taikymu, dažnesniu gydymu imunosupresija ir chemoterapija bei antibiotikams atsparių mikroorganizmų plitimu [9].

Nors sepsis tapo dažnesne hospitalizacijų priežastimi nei miokardo infarktas ir nusineša daugiau gyvybių nei bet kuri navikinė liga, net labiausiai išsivysčiusiose pasaulio šalyse daugiau nei pusė suaugusių gyventojų nėra girdėję apie šią patologiją. Tinkamas visuomenės švietimas ir pakankamas lėšų skyrimas yra labai svarbūs siekiant išvengti sepsio, laiku jį diagnozuoti ir anksti pradėti gydyti [9]. Labai svarbu šviesti visuomenę ir supažindinti su šia visame pasaulyje aktualia problema, kad sepsį būtų galima kuo greičiau atpažinti ir laiku paskirti antibiotikų terapiją, o tai lemtų didesnę pacientų išgyvenamumą ir geresnes ankstyvasias ir vėlyvasias baigtis bei sumažintų komplikacijų išsivystymo riziką [7].

Pacientų, sergančių sepsi, išgyvenamumas priklauso ne tik nuo laiku paskirtos antibiotikų terapijos, bet ir nuo tinkamai parinktų antibakterinių preparatų bei jų dozių. Intensyviosios terapijos skyriuose gydomiems sepsi ir sepsiniu šoku sergantiems pacientams buvo pritaikytas auksinės valandos terminas, kuris remiasi ankstyvu ligos atpažinimu ir anksti paskirtu tinkamu antibakteriniu gydymu [10], nes yra žinoma, jog uždelstas pirmosios antibiotikų dozės paskyrimas yra susijęs su didesniu sergamumu, mirtingumu bei didesne komplikacijų rizika [11].

Mokslinėje literatūroje galima rasti vis daugiau įrodymų apie visame pasaulyje didėjančią mikroorganizmų atsparumą antibiotikams [12] ir yra žinoma, jog mirtingumas stipriai susijęs su didėjančiu bakterijų atsparumu antibakteriniams preparatams bei įvairiomis gretutinėmis ligomis [13]. Kadangi beveik kiekvienas žmogus nors kartą gyvenime kreipiasi medicinos pagalbos į gydymo įstaigą, plintantis mikroorganizmų atsparumas antibiotikams yra opi problema, liečianti kiekvieną visuomenės narį [14].

Didėjantis mikroorganizmų atsparumas antimikrobiniais preparatais yra viena iš pavojingiausių šių laikų medicinos sistemos grėsmių. Antibiotikams atsparios bakterijos yra paplitusios visame pasaulyje, daugėja

daugybinio atsparumo mikroorganizmams atvejų. Viena iš pagrindinių nesėkmingo sepsio gydymo priežasčių yra vis didėjantis mikroorganizmų, ypač gramneigiamų bakterijų, atsparumas antibiotikams. Įvairiose šalyse atliktų tyrimų duomenimis, gramneigiamų mikroorganizmų atsparumas antibiotikams auga daug greičiau ir lieka vis mažiau rezervinių antibiotikų šių mikroorganizmų sukeltoms infekcijoms gydyti. Jau randasi mikroorganizmų, kurie yra atsparūs visiems šiais laikais žinomiems antibakteriniams preparatams, o naujų efektyvių antibiotikų, veikiančių įprastiems antibiotikams atsparius gramneigiamus mikroorganizmus, nėra sukuriami ir išleidžiama į rinką, todėl gydytojai atsiduria beviltiškoje padėtyje, nes nebelieka jokių rezervinių antibiotikų – kai kurios infekcijos gali tapti neįmanomos išgydyti [14–15]. Vien Jungtinėse Amerikos Valstijose kasmet miršta daugiau nei 23 000 žmonių ir jų mirties priežastis yra tiesiogiai susijusi su antibiotikams atsparių mikroorganizmų sukeltomis infekcijomis [14].

Kadangi skirtingose šalyse, priklausomai nuo jų išsivystymo lygio, medicinos priežiūros ir antibiotikams atsparių mikroorganizmų paplitimo, sepsio tendencijos skiriasi, labai svarbu žinoti ne tik universalias, bet ir lokalias, tam tikriems regionams aktualias problemas ir kylančius sunkumus, susijusius su tose teritorijose vyraujančių mikroorganizmų paplitimu. Siekiant juos įveikti, ypatingas dėmesys turi būti skiriamas daugini atsparumui (angl. *multidrug resistant*) turintiems sukėlėjams bei kitiems veiksniams, lemiantiems sepsio baigtis [2, 16].

Mikroorganizmų jautrumas antimikrobiniais preparatams įvairiose šalyse, o dažniausiai net ir skirtingose tos pačios šalies ligoninėse, gali labai skirtis, todėl svarbu žinoti vyraujančius visuomenėje įgyto ir hospitalinio sepsio sukėlėjus ir vietinį, ypač konkrečioje ligoninėje paplitusių, mikroorganizmų jautrumą. Šios žinios padeda optimizuoti empirinį antibakterinių preparatų skyrimą, kuris yra labai svarbus per pirmąją auksinę valandą, nes tai lemia geresnį sepsiui sergančių pacientų išgyvenamumą bei vėlyvuosius rezultatus [17].

METODIKA

Tyrimui duomenys buvo surinkti ir analizuoti naudojantis Vaikų ligoninės, VšĮ VULSK filialo, sepsio duomenų baze, kuri buvo pradėta kaupti 2012 metais, bendradarbiaujant su infekcijų kontrolės skyriumi. Atliktas

1 lentelė. Tiriamųjų charakteristika

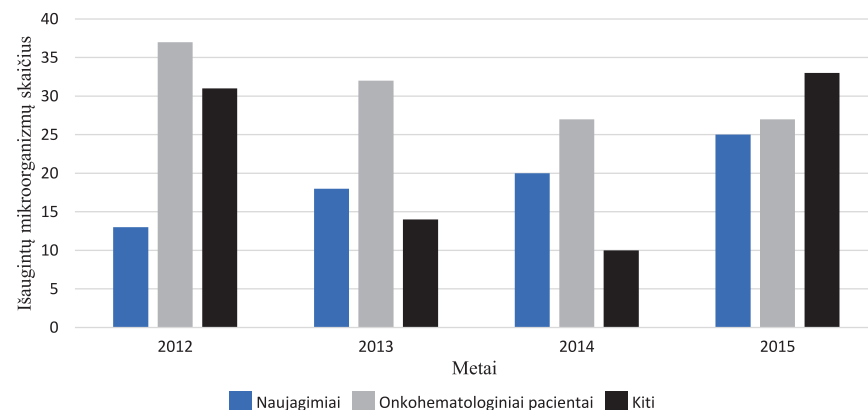
Table 1. Patient characteristics

Duomenys \ Metai	Iš viso	2012	2013	2014	2015
Iš viso tirta pacientų, n (%)	232 (100)	58 (25)	56 (24,14)	42 (18,1)	76 (32,76)
Mergaitės, n (%)	94 (40,52)				
Berniukai, n (%)	138 (59,48)				
Amžiaus mediana (metais)	2 (jauniausias pacientas – 1 dienos amžiaus naujagimis, vyriausias – 17 metų)				
Naujagimiai, n (%)	73 (31,47)	13 (5,6)	17 (7,33)	18 (7,76)	25 (10,78)
Onkohematologiniai pacientai, n (%)	79 (34,05)	20 (8,62)	25 (10,78)	14 (6,03)	20 (8,62)
Kita, n (%)	80 (34,48)	25 (10,8)	14 (6,03)	10 (4,31)	31 (13,36)

retrospektyvusis kohortinis 529 sepsio atvejų, per tiriamąjį laikotarpį užregistruotų sepsio duomenų bazėje remiantis TLK-10 klasifikacijos kodais (pagrindinė liga / gretutinė liga / komplikacija), tyrimas. Iš viso buvo registruota 1090 kraujo pasėlių rezultatų. Mikroorganizmų atsparumo antimik-

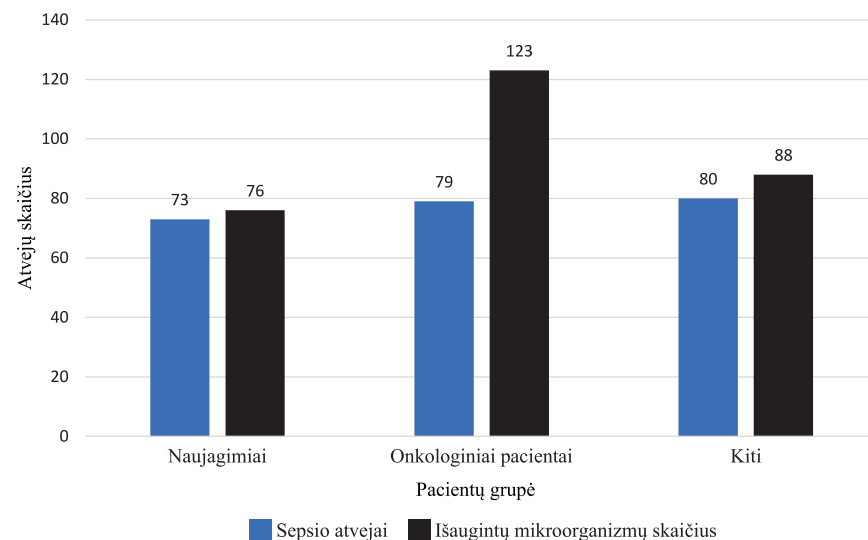
robinams vaistams analizė buvo atlikta tretinio lygio ligoninėje.

Sepsio duomenų bazėje per tiriamąjį laikotarpį iš viso buvo užregistruoti 529 sepsio atvejai. Įtraukimo į tyrimą kriterijai: pacientai iki 18 metų, pagal TLK-10 klasifikacijos kodų sistemą turėję nustatytą sepsio diagnozę



1 pav. Iš kraujo išaugintų mikroorganizmų skaičius 2012–2015 metais ir pasiskirstymas tiriamųjų grupėse

Fig. 1. Occurrence of microorganisms identified from positive blood culture samples in different patient groups, year 2012–2015



2 pav. Sepsio atvejų skaičius ir pacientų kraujo pasėliuose išaugintų mikroorganizmų skaičius skirtingose tiriamųjų grupėse

Fig. 2. Number of sepsis cases vs. number of microorganisms identified in positive blood culture samples in different patient groups

kaip pagrindinę / gretutinę ligą ar ligos komplikaciją; šiems pacientams buvo atliktas kraujo pasėlio tyrimas ir patvirtintas mikroorganizmo(-ų) augimas pasėlyje. Atmetimo kriterijai: neimtas kraujo mėginys pasėliui arba nenustatytas mikroorganizmų augimas pasėlyje. Iš viso 232 vaikai atitiko visus įtraukimo į tyrimą kriterijus ir buvo retrospektyviai analizuoti.

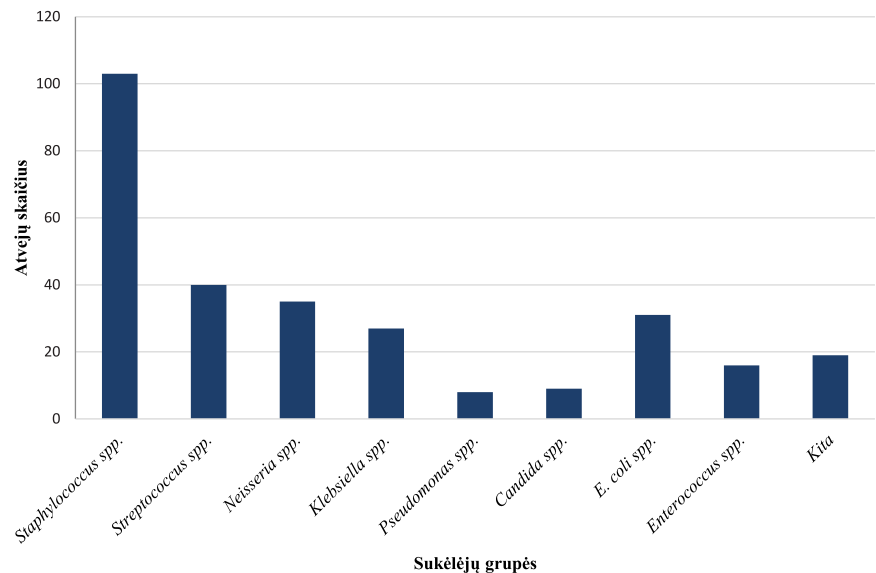
Tiriamieji buvo suskirstyti į tris grupes: I grupė – naujagimiai, II – onkohematologiniai pacientai bei III grupė – kiti vaikai, sirgę sepsiu. Statistinė duomenų analizė, rezultatų apskaičiavimas bei rezultatų grafinis atvaizdavimas buvo atlikti naudojantis *Microsoft Office Excel 2016* programa.

REZULTATAI

Tyrimą sudarė trys dalys. Pirmoje dalyje įvertinama pacientų charakteristika, išaugintų mikroorganizmų pasiskirstymas skirtingose tiriamųjų grupėse, išaugintų mikroorganizmų charakteristika, antroje dalyje nagrinėjamas svarbiausių mikroorganizmų atsparumas antibiotikams, o trečioje – kiekvienos tiriamųjų grupės pacientų sepsio baigtys.

Tiriamųjų grupių vaikų sepsio sukėlėjai ir jų pokyčiai per 4 metus

2012–2015 metais Vaikų ligoninėje, VŠĮ VULSK filiale, išanalizavus 1009 paimtus kraujo pasėlio tyrimus, sepsis buvo diagnozuotas ir patvirtintas kraujo pasėlyje išauginus sukėlėjus 232 vaikams – jiems iš kraujo išauginti iš viso 287 sukėlėjai. Pacientų amžiaus mediana – 2 metai. Iš visų pacientų 73 (31,47 %) buvo naujagimiai, 79 (34,05 %) – onkohematologiniai pacientai, o 80 (34,48 %) – kiti sepsiu sirgę vaikai. Bendroji tiriamųjų charak-



3 pav. Išaugintų mikroorganizmų skaičius ir pasiskirstymas pagal sukėlėjų grupes
Fig. 3. Occurance of microorganisms identified from positive blood culture samples

teristika ir jų pasiskirstymas skirtingose tiriamųjų grupėse kiekvienais metais pateikiamas 1 lentelėje.

Iš viso kraujo pasėliuose per tiriamąjį laikotarpį buvo išauginti 287 sukėlėjai. Daugiausia mikroorganizmų kraujo pasėliuose išaugo 2012 ir 2015 metais, mažiausiai – 2014 metais (1 pav.).

Iš visų išaugintų mikroorganizmų 76 (26,48 %) išaugo naujagimių kraujo pasėliuose, 123 (32,86 %) – onkohematologinių pacientų kraujo pasėliuose, o 88 (30,66 %) mikroorganizmai buvo išauginti kitų sepsiu sirgusių vaikų kraujo pasėliuose (2 pav.). Kaip matyti iš 2 paveikslų, sepsio atvejų skaičius visose grupėse pasiskirstė gana tolygiai, tačiau išaugintų mikroorganizmų pasiskirstymas grupėse labai skyrėsi – I (naujagimiai) ir III (kiti) grupėje sepsio atvejų skaičius ir išaugintų mikroorganizmų skaičius buvo gana panašus (sukėlėjų ir pacientų santykis atitinkamai 1,04 ir 1,1) – šių grupių tiriamiesiems dažniausiai būdavo išauginama po vieną sukėlėją, o II (onko-

hematologinių pacientų) grupėje kontrastas buvo daug didesnis – šioje grupėje sukėlėjų ir pacientų santykis buvo 1,56 ir tai rodo, jog tiriamiesiems dažniausiai būdavo išauginami keli mikroorganizmai.

Iš viso per nagrinėjamą laikotarpį tiriamųjų kraujo pasėliuose buvo išauginti 48 rūšių mikroorganizmai. Išaugintų mikroorganizmų pasiskirstymas pagal sukėlėjų grupes pavaizduotas 3 paveiksle.

Didžiausią dalį visų kraujo pasėliuose išaugintų mikroorganizmų sudarė *Staphylococcus spp.* genties bakterijos. Pagrindinės išaugintų mikroorganizmų grupės buvo: *Staphylococcus spp.* – iš viso išaugo 102 (35,4 %) šios genties sukėlėjai, *Streptococcus spp.* – 41 (14,2 %), *Neisseria spp.* – 35 (12,2 %), *Klebsiella spp.* – 27 (9,4 %), *Pseudomonas spp.* – 8 (2,8 %), *E. coli spp.* – 31 (10,8 %) ir *Enterococcus spp.* – 16 (3,5 %). Išaugintų sukėlėjų grupių pasiskirstymas skirtingais metais ir skirtingose tiriamųjų grupėse pateikiamas 2 lentelėje.

2 lentelė. Pagrindinės sukėlėjų grupės, jų pasiskirstymas 2012–2015 m. bei skirtingose tiriamųjų grupėse
Table 2. Occurance of species identified from positive blood culture samples in different patient groups, year 2012–2015

Sukėlėjas	Atvejų skaičius	2012 m.	2013 m.	2014 m.	2015 m.	Naujagimiai	Neutropeniniai pacientai	Kiti
Iš viso sukėlėjų, n (%)	287 (100)	81 (28,2)	64 (22,3)	57 (19,9)	85 (29,6)	76 (26,5)	123 (42,9)	88 (30,7)
<i>Staphylococcus spp.</i> , n (%)	102 (35,5)	28 (9,8)	20 (7)	21 (7,3)	33 (11,5)	31 (10,8)	45 (15,7)	26 (9,1)
<i>Streptococcus spp.</i> , n (%)	41 (14,3)	10 (3,5)	6 (2,1)	11 (3,8)	14 (4,9)	16 (5,6)	11 (3,8)	14 (4,9)
<i>Neisseria spp.</i> , n (%)	35 (12,2)	8 (2,8)	10 (3,5)	5 (1,7)	12 (4,2)	0	1 (0,3)	35 (12,2)
<i>Klebsiella spp.</i> , n (%)	27 (9,4)	10 (3,5)	9 (3,1)	5 (1,7)	3 (1)	10 (3,5)	16 (5,6)	1 (0,3)
<i>Pseudomonas spp.</i> , n (%)	8 (2,8)	1 (0,3)	3 (1)	1 (0,3)	3 (1)	0	6 (2,1)	2 (0,7)
<i>Escherichia coli spp.</i> , n (%)	31 (10,8)	9 (3,1)	10 (3,5)	6 (2,1)	6 (2,1)	11 (3,8)	16 (5,6)	4 (1,4)
<i>Enterococcus spp.</i> , n (%)	16 (5,6)	5 (1,7)	3 (1)	4 (1,4)	4 (1,4)	4 (1,4)	9 (3,1)	3 (1)
Kiti sukėlėjai, n (%)	27 (9,4)	10 (3,5)	3 (1)	4 (1,4)	10 (3,5)	4 (1,4)	19 (6,6)	3 (1)

3 lentelė. Išaugintų kokinių bakterijų skaičius ir jų atsparumas antibiotikams skirtingais metais

Table 3. Occurrence of cocci identified in positive blood culture samples and their resistance to antibacterial agents

Duomenys	Metai	2012	2013	2014	2015	Iš viso
Iš viso išauginta kokų, n		51	39	41	63	194
Klindamicinui atsparūs kokai, n (%)		9 (17,6)	4 (10,3)	10 (24,4)	9 (14,3)	32 (16,8)
Vankomicinui atsparūs kokai, n (%)		3 (5,9)	1 (2,6)	3 (7,3)	–	7 (3,6)
Išaugintų stafilokokų skaičius, n (% nuo tais metais išaugintų kokų skaičiaus)		28 (54,9)	20 (51,3)	21 (51,2)	33 (52,4)	102 (52,6)
Meticilinui atsparūs stafilokokai, n (%)		17 (60,7)	12 (60)	14 (66,7)	17 (51,5)	60 (58,8)
Vankomicinui atsparūs stafilokokai, n (%)		2 (7)	1 (5)	3 (14,3)	–	6 (5,9)
Išaugintų streptokokų skaičius, n (% nuo tais metais išaugintų kokų skaičiaus)		10 (19,6)	6 (15,4)	11 (26,8)	14 (22,2)	41 (21,1)
Penicilinui atsparūs ar mažai jautrūs streptokokai, n (%)		1 (10)	–	3 (27,2)	2 (14,3)	6 (14,6)
Išaugintų meningokokų skaičius, n (% nuo tais metais išaugintų kokų skaičiaus)		8 (15,7)	10 (25,6)	5 (12,2)	12 (19)	35 (18)
Penicilinui atsparūs ar mažai jautrūs meningokokai, n (%)		2 (25)	8 (80)	5 (100)	11 (91,7)	26 (74,3)
Išaugintų enterokokų skaičius, n (% nuo tais metais išaugintų kokų skaičiaus)		5 (9,8)	3 (7,7)	4 (9,8)	4 (6,3)	16 (8,2)
Vankomicinui atsparūs enterokokai, n		–	–	–	–	–

„–“ – sukėlėjų, atitinkančių kriterijų, neišauginta.

4 lentelė. Gramneigiamų lazdelių, *Klebsiella spp.* ir *E. coli spp.* atsparumas svarbiausiems antibiotikamsTable 4. Gram negative rods, *Klebsiella species.* and *E. coli species* resistance to antibacterial agents

Duomenys	Metai	2012	2013	2014	2015	Iš viso
Išaugintų lazdelinių bakterijų skaičius (n)		22	22	14	15	73
Amikacinui atsparūs ar mažai jautrūs mikroorganizmai, n (%)		1 (4,5)	1 (4,5)	3 (21,4)	1 (6,7)	6 (8,2)
Gentamicinui atsparūs mikroorganizmai, n		12 (54,5)	5 (22,7)	5 (35,7)	3 (20)	25 (34,6)
Imipenemui atsparūs mikroorganizmai, n (%)		–	–	–	–	–
Meropenemui atsparūs mikroorganizmai, n		–	–	–	–	–
Cefotaksimui atsparūs ar mažai jautrūs mikroorganizmai, n (%)		10 (45,5)	5 (22,7)	5 (35,7)	3 (20)	23 (31,5)
Ceftazidimui atsparūs ar mažai jautrūs mikroorganizmai, n (%)		10 (45,5)	6 (27,3)	4 (28,6)	4 (26,7)	24 (32,9)
Cefepimui atsparūs ar mažai jautrūs mikroorganizmai, n (%)		6 (27,3)	6 (27,3)	5 (35,7)	4 (26,7)	21 (28,7)
<i>Klebsiella spp.</i> , n (% nuo tais metais išaugintų gramneigiamų lazdelių skaičiaus)		10 (45,5)	9 (40,9)	5 (35,7)	3 (20)	27 (37)
ESBL <i>Klebsiella spp.</i> , n (%)		8 (80)	5 (55,6)	5 (100)	2 (66,7)	20 (74,1)
<i>Escherichia coli spp.</i> , n (% nuo tais metais išaugintų gramneigiamų lazdelių skaičiaus)		9 (40,9)	10 (45,5)	6 (42,9)	6 (40)	31 (42,5)
ESBL <i>Escherichia coli spp.</i> , n (%)		2 (22,2)	1 (11,1)	–	1 (6,7)	4 (13)

„–“ – sukėlėjų, atitinkančių kriterijų, neišauginta.

I ir II grupėse dažniausiai išauginti mikroorganizmai buvo stafilokokai (atitinkamai 40,8 % ir 36,6 % visų tose grupėse išaugintų mikroorganizmų), o III grupėje – meningokokai (39,8 %).

Bakterijų jautrumas antibiotikams

Kokinės bakterijos

Kokinės bakterijos sudarė 67,5 % visų kraujo pasėliuose išaugintų mikroorganizmų, iš kurių daugiau nei pusė (52,6 %) teko stafilokokams. Apie 60 % stafilokokų buvo atsparūs meticilinui, o 6 % atsparūs ir vankomicinui, per 4 metus stafilokokų atsparumas šiems antibiotikams nekito. Per tiriamąjį laikotarpį padaugėjo penicilinui atsparių ar mažai jautrių streptokokų. Taip pat nustatyta, jog atsparių ar penicilinui mažai jautrių meningokokų

skaičius labai didėjo – 2012 metais 25 % išaugintų meningokokų buvo atsparūs ar mažai jautrūs penicilinui, o 2014 metais visi kraujo pasėliuose išauginti meningokokai buvo atsparūs ar mažai jautrūs penicilinui. Visi išauginti enterokokai buvo jautrūs vankomicinui. Tačiau apie 17 % kraujo pasėliuose išaugintų kokinių bakterijų buvo atsparios klindamicinui (3 lentelė).

Lazdelinės bakterijos

Gramneigiamos lazdelės sudarė 25,5 % visų išaugintų mikroorganizmų. Apie 80 % išaugintų gramneigiamų lazdelių sudarė *Klebsiella* ir *E. coli* štamai. ESBL (gaminantiems plataus spektro beta laktamazės) sukėlėjams teko apie 33 % visų gramneigiamų lazdelių, panašus buvo ir cefalosporinams bei gentamicinui atsparių mikroorganizmų procentas, tačiau atsparumas amikacinui buvo daug mažes-

nis – apie 8 %. Karbapenemams atsparių mikroorganizmų per tiriamąjį laikotarpį neišauginta.

Pacientų sepsio baigtys

Iš visų 232 tirtų sepsių sirgusių pacientų, kurių kraujo pasėliuose išaugo sukėlėjai, 210 (90,52 %) buvo išgydyti, o 22 (9,48 %) – mirė. Daugiausia mirusiųjų buvo onkohematologinių pacientų grupėje – jie sudarė 45,5 % visų mirusiųjų. Pagal mirtingumą tiriamųjų grupėse rezultatai pasiskirstė taip: mirė 5,58 % (4) naujagimių (I grupė), 12,66 % (10) onkohematologinių pacientų (II grupė) ir 10 % (8) III grupės tiriamųjų. Mirusiųjų pacientų statistika pateikiama 5 lentelėje.

Iš mirusiųjų 22 tiriamųjų kraujo pasėliuose iš viso išaugo 31 sukėlėjas, daugiau nei pusei (72,73 %) visų mirusiųjų kraujo pasėlyje išauginti *Staphylococcus spp.* mikroorganizmai, iš ku-

5 lentelė. Mirusių pacientų pasiskirstymas tiriamųjų grupėse
Table 5. Lethal cases in different patient groups

Duomenys	Metai	Iš viso	2012	2013	2014	2015
Sepsio atvejai, n		232	58	56	42	76
Iš viso mirė, n (%)		22 (9,5)	9 (15,5)	6 (10,7)	3 (7,1)	4 (5,3)
Mirę naujagimiai, n (% nuo tais metai mirusių skaičiaus)		4 (18,2)	1 (11,1)	2 (33,3)	1 (33,3)	–
Mirę neutropeniniai pacientai, n (% nuo tais metai mirusių skaičiaus)		10 (45,5)	4 (44,4)	3 (50)	1 (33,3)	2 (50)
Mirę kiti, n (% nuo tais metai mirusių skaičiaus)		8 (36,4)	4 (44,4)	1 (16,7)	1 (33,3)	2 (50)

6 lentelė. Mirusių pacientų kraujo pasėliuose išauginti mikroorganizmai
Table 6. Occurance of bacteria identified from positive blood culture samples in lethal cases

Duomenys	Atveju skaičius, (n)	2012 metais (n)	2013 metais (n)	2014 metais (n)	2015 metais (n)	I grupėje (n)	II grupėje (n)	III grupėje (n)	Procentai nuo bendro mirčių skaičiaus (%)
Sukėlėjais									
<i>Staphylococcus spp.</i>									
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	2	1	0	1	0	1	3	18,18
<i>Staphylococcus epidermidis</i> MRS	3	2	0	0	1	1	1	1	13,64
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	0	1	1	0	0	2	0	9,09
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	0	0	1	0	1	0	0	4,55
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> MRS	4	3	1	0	0	1	3	0	18,18
<i>Staphylococcus spp.</i> plazm. nekoag.	1	0	0	1	0	0	0	1	4,55
<i>Staphylococcus warner</i>	1	0	0	0	1	0	1	0	4,55
Iš viso:									72,73
<i>Streptococcus spp.</i>									
<i>Streptococcus spp.</i>	1	0	0	1	0	0	1	0	4,55
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	0	1	0	0	0	0	1	4,55
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	0	0	0	0	0	1	4,55
<i>Streptococcus mitis</i>	1	0	0	1	0	0	1	0	4,55
Iš viso:									18,18
Kiti									
ESBL <i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	3	1	0	0	2	2	0	18,18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	1	0	0	0	1	0	4,55
<i>Candida spp.</i>	1	1	0	0	0	0	1	0	4,55
<i>Candida kefyr</i>	1	1	0	0	0	0	1	0	4,55
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	1	0	0	0	0	0	1	4,55
<i>Neisseria meningitidis</i> B	1	0	0	0	1	0	0	1	4,55
<i>Escherichia coli</i>	2	1	0	1	0	0	1	1	9,09
Iš viso:									45,46

rių 43,75 % buvo meticilinui atsparūs stafilokokai. Visų mirusių pacientų iš kraujo išaugintų mikroorganizmų analizė pateikiama 6 lentelėje.

REZULTATŲ APITARIMAS IR DISKUSIJA

Mūsų tyrimo metu iš 529 registruotų sepsio atvejų sukėlėjai buvo išauginti tik 232 vaikams ir tai sudarė 44 % tirtų atvejų. Šis santykis atitinka ir kitų šalių literatūros duomenis – tik 30–50 % pacientų, turinčių sepsio ar septinio šoko kliniką, yra identifikuojamas sukėlėjas, o tai gali būti nulemta įvairių priežasčių: antibiotikų pasiskirstymo prieš mėginio paėmimą kraujo pasėlio tyrimui, netinkamai paimtų

kraujo mėginių ar neįprastų mikroorganizmų, kuriuos yra sudėtinga identifikuoti kasdienėje praktikoje, sukeltose sepsio [18, 19].

Mūsų tyrimo rezultatai, analizuojant sepsi sergančių vaikų kraujo pasėliuose dažniausiai išauginamus sukėlėjus, buvo panašūs į Ruth ir bendraautorių gautus rezultatus: pastarajame tyrime *Staphylococcus spp.* rūšies mikroorganizmai taip pat buvo dažniausia vaikų sepsio priežastis [20]. Mūsų tyrime dažniausi ligoninėje įgyto sepsio sukėlėjai naujagimiams ir onkohematologinėmis ligomis sirgusiems pacientams buvo *Staphylococcus spp.* rūšies mikroorganizmai, o *N. meningitidis* buvo dažniausia visuomenėje įgyto sepsio priežastis. Šiuo metu didžiojoje dalyje pros-

pektyviųjų studijų teigiama, jog gramteigiamų mikroorganizmų sukeltas sepsis yra dažnesnis nei sukeltas gramneigiamų mikroorganizmų [21], tačiau meningokokinė infekcija išlieka labai pavojinga, o dažnai ir pražūtinga epideminio meningito ir sepsio priežastis visame pasaulyje, ypač vaikų ir jaunų suaugusiųjų [22].

Mūsų tyrimo metu buvo nustatytas reikšmingas dauginis mikroorganizmų atsparumas antibiotikams, ypač ligoninėje įgyto sepsio atvejais. Didžioji dalis (74,3 %) *N. meningitidis* sepsio sukėlėjų buvo atsparūs ar mažai jautrūs penicilino grupės antibiotikams, o didžioji dalis (58,8 %) *Staphylococcus spp.* rūšies mikroorganizmų buvo atsparūs meticilinui, dalis jų (5,9 %) – ir vankomicinui.

Literatūroje aprašomi dažniausi sepsio sukėlėjai yra *Escherichia coli* ir *Staphylococcus aureus*, tačiau dėl sparčiai besivystančio šių mikroorganizmų atsparumo antibiotikams šiuo metu taikoma pradinė empirinė antibiotikų terapija gali būti neveiksminga [23], todėl labai svarbu stebėti dažniausiai infekcijas sukeliančių mikroorganizmų paplitimą, jų atsparumą antimikrobiniais vaistams ir atsparumo kitimus konkrečioje ligoninėje bei, atsižvelgiant į turimus rezultatus, kuo dažniau koreguoti pradinės empirinės antibiotikų terapijos gaires.

Mokslinėje literatūroje skelbiama, kad vis dažnėjantys sepsio atvejai taip pat gali būti susiję su diagnostikos tobulėjimu ir ligų kodavimo sistemos pokyčiais, o ne su tikru ligos atvejų daugėjimu [24].

Mūsų tirtų pacientų mirtingumas sudarė 9,48 % visų tirtų pacientų, o kitų šalių intensyviosios terapijos skyriuose gydomų sepsių sergančių pacientų mirtingumas svyruoja nuo 3 % iki 29 % [25]. Didžiąją dalį (45,45 %) mirtinų baigčių lėmė onkohematologiniai pacientai. Panašius duomenis pateikia ir Weiss su bendraautorais: didžiausias sepsių sirgusių pacientų mirtingumas (37,7–48,2 %) buvo tų, kurie sirgo onkologinėmis ligomis, turėjo organų ar kaulų čiulpų transplantacijas, sirgo inkstų ligomis ar turėjo hematologinių arba imunologinių sutrikimų [26]. Taip pat didelę dalį mirusių tiriamųjų sudarė pacientai, kurie iki susirgdami sepsių buvo sveiki, neturėjo žinomų gretutinių ligų. Didžiosios dalies užsienio šalių studijų duomenimis, sepsių sirgusių jaunesnių pacientų mirtingumas buvo didesnis [27].

Skirtinguose geografiniuose regionuose vaikų, sergančių sepsių ir gydytų intensyviosios terapijos skyriuose, mirtingumas skiriasi labai ryškiai: Šiaurės Amerikoje jis siekia apie 21 %, Europoje – 29 %, Australijoje ir Naujojoje Zelandijoje – apie 32 %, Pietų Amerikoje – 11 %, o Azijoje ir Afrikoje – apie 40 %. Manoma, jog su sepsių susijusių pediatriinių pacientų mirčių skaičius yra nepakankamai įvertinamas, dėl to labai svarbu dėti kuo daugiau pastangų siekiant kuo tiksliau įvertinti sepsio įtaką vaikų mirtingumui visame pasaulyje [28].

Trečdalis mūsų analizuotų kraujų išaugintų gramneigiamų lazdelių buvo ESBL gaminantys mikroorganizmai. ESBL (angl. *Extended-spectrum-lactamase*) – tai bakterijų gaminamas fermentas, kuris padaro bakteriją atsparią didžiąjai daliai penicilinų ir cefalosporinų. Bakterijos, kurios turi šį fermentą, vadinamos ESBL gaminančiomis bakterijomis. ESBL gami-

nantys *Enterobacteriaceae* genties atstovai (*Klebsiella spp.*, *E. coli* ir kt.) yra atsparūs stipriems antibiotikams, taip pat ir plataus spektro cefalosporinams. Pacientai, sergantys sepsių, sukeltu ESBL gaminančių *Enterobacteriaceae spp.* mikroorganizmų, turi apie 57 % didesnę tikimybę mirti nuo šios infekcijos nei pacientai, kuriems infekciją sukėlė ESBL negaminantys štamai [14].

Antibiotikai yra priskiriami prie vieno iš dažniausiai išrašomų medicininių preparatų žmonių gydymui, tačiau net apie 50 % visų išrašytų antibiotikų yra išrašomi netinkamai arba skiriami gydyti ligoms, kurių gydymui jie nereikalingi, o tai didina bakterijų atsparumą ir atsparių štamų plitimą [14]. Pasaulyje plinta vankomicinui atsparūs *Enterococcus spp.* štamai – šių mikroorganizmų sukeltų infekcijų gydymas yra labai sudėtingas, nes nebėlika veiksmingų rezervinių antibiotikų, kurie veiktų šiuos sukėlėjus. Jungtinėse Amerikos Valstijose apie 30 % *Enterococcus spp.* infekcijų sukelia vankomicinui atsparūs sukėlėjai [14]. Per tiriamąjį laikotarpį Vaikų ligoninėje vankomicinui atsparių enterokokų nebuvo išauginta.

Mikroorganizmų jautrumas antimikrobiniais preparatais įvairiose šalyse, o dažniausiai net ir skirtingose tos pačios šalies ligoninėse gali labai skirtis, todėl svarbu žinoti vietinį, ypač konkrečioje ligoninėje paplitusių, mikroorganizmų jautrumą.

IŠVADOS

Naujagimių ir onkohematologinėmis ligomis sergančių pacientų kraujo pasėliuose dažniausiai išauginti stafilokokai, kitų tiriamųjų grupėje – meningokokai. Buvo nustatytas reikšmingas mikroorganizmų atsparumas antibiotikams. 60 % stafilokokų buvo MRS, o 6 % atsparūs ir vankomicinui, stafilokokų jautrumo antibiotikams kitimo per 4 metus nepastebėta. Daugėja penicilinui atsparių ar mažai jautrių streptokokų ir meningokokų. 17 % kokiinių bakterijų buvo atsparios klindamicinui. Apie 33 % visų gramneigiamų lazdelių buvo ESBL mikroorganizmai, atsparūs cefalosporinams ir gentamicinui. Atsparių karbapenemams gramneigiamų lazdelių neišauginta. Sepsių sergančių pediatriinių pacientų, kurių kraujo pasėliuose buvo išauginti mikroorganizmai, mirtingumas siekė 9,48 %. Didžiąją dalį mirusiųjų sudarė onkologinėmis arba hematologinėmis ligomis sirgę pacientai, dažniausiai mirusiųjų pacientų kraujo pasėliuose buvo išauginti *Staphylococcus spp.* rūšies

mikroorganizmai, iš jų 43,75 % sudarė meticilinui atsparūs stafilokokai.

REKOMENDACIJOS

Siekiant kontroliuoti mikroorganizmų atsparumo antibiotikams didėjimą, svarbu sukurti funkcionuojančią sistemą, kuri padėtų stebėti bakterijų atsparumo kitimus nacionaliniu, regioniniu ir vietiniu lygiu, bei pateikti nuolat atnaujinamas antibiotikų skyrimo rekomendacijas, kuriomis būtų siekiama kuo kokybiškesnio ir tikslesnio antibiotikų skyrimo:

- Numatant empirinį gydymą, labai svarbu žinoti visuomenėje ir ligoninės aplinkoje cirkuliuojančių mikroorganizmų atsparumą antibiotikams.

- Išauginus sukėlėją ir gavus jo antibiotikogramą, racionalizuoti skiriamą antibakterinę terapiją kuo labiau specifiniais sukėlėjui ir kiek įmanoma siauresnio spektro antibiotikais.

Labai svarbu ne tik stebėti atsparių mikroorganizmų paplitimą, bet ir kontroliuoti antibiotikų skyrimo tendencijas skirtingose ligoninėse bei remiantis gautais rezultatais daugiau dėmesio skirti tiems regionams ir ligoninėms, kuriuose antibiotikų vartojimas yra perteklinis ar yra nesilaikoma antibiotikų skyrimo rekomendacijų. Taip pat svarbu šviesti ir gydymo įstaigų darbuotojus, ir visuomenę dėl savarankiškai netinkamai vartojamų antibiotikų sukeliamos žalos ir didėjančio mikroorganizmų atsparumo turimiems preparatams bei stengtis kuo labiau sumažinti antibiotikų vartojimą.

Bakterijų atsparumo didėjimą gali sumažinti ir vakcinacija – tyrimais buvo įrodyta, jog įdiegus *S. pneumoniae* vakciną sumažėjo antibiotikams atsparių šių bakterijų paplitimas [16], todėl labai svarbu aktyviai skatinti žmones skiepytis.

Kadangi sepsis yra aprašomas kaip dažniausia vaikų mirties nuo infekcijos priežastis bei yra manoma, jog su sepsių susijusių pediatriinių pacientų mirčių skaičius yra nepakankamai įvertinamas, svarbu dėti kuo daugiau pastangų siekiant tiksliau įvertinti sepsio įtaką vaikų mirtingumui visame pasaulyje.

Interesų konfliktas

Vykdam tyrimą interesų konflikto nebuvo. Duomenys, reikalingi tyrimui vykdyti, gauti iš Vaikų ligoninės, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialo, sepsio duomenų bazės. ♦

Gauta: 2017 06 02
Priimta spaudai: 2017 09 25

Summary

PEDIATRIC SEPSIS: EPIDEMIOLOGY, ANTIBIOTIC RESISTANCE AND OUTCOME

Ieva Gailiūtė, Odeta Bobelytė, Virginija Žilinskaitė, Vytautas Zubka

Sepsis is the most common cause of children death in the world. It is important to know the etiology of sepsis in a particular hospital to improve the outcome.

Aim. Analyze the outcome of sepsis and their relations with patient's characteristics, causative microorganisms, antibiotic resistance, resistance changes and sepsis outcome.

Methods. Retrospective analysis of 232 children, treated at Children's Hospi-

tal, Affiliate of VULSK between 2012 and 2015, who had positive blood culture, antibiotic resistance and outcome. Three investigative groups were concluded: I – newborns, II – oncohematological patients and III – other patients who had sepsis.

Results. Between 2012 and 2015, sepsis was confirmed by positive blood culture for 232 children – in total 287 microorganisms were grown. Cocci bacteria accounted for 67.5% from the total microorganisms grown, out of which 52.6% were staphylococci. 60% of staphylococci were methicillin-resistant, 6% – vancomycin-resistant. During the investigated period, the number of penicillin-resistant streptococci and meningococci has increased. 17% of the grown cocci were clindamycin-resistant. Out of the total grown microorganisms, 25.5% were Gram negative rods. Around 80% of Gram negative rods consisted of

Klebsiella and *E. Coli* strains. 33% of Gram negative rods were ESBL, cephalosporin-resistant and gentamicin-resistant. There were no carbapenem-resistant Gram negative rods grown. 22 (9.5%) children died, 45.5% belonged to group II. Out of all dead 16 (72.7%) had staphylococci grown.

Conclusions. 60% of staphylococci were MRS and 6% were vancomycin-resistant, there were no changes noticed in their sensitivity during the 4-year period. The increase was noticed in penicillin-resistant streptococci and meningococci. 17% cocci were clindamycin-resistant. Out of all Gram negative rods, 33% were ESBL microorganisms, cephalosporin and gentamicin-resistant. 9.5% children died.

Keywords: sepsis, children, sepsis etiology, antibiotic resistance, sepsis outcome.

LITERATŪRA

- Randolph AG, McCulloh RJ. Pediatric sepsis. Important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence* 2014; 5(1): 179–89.
- Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, Argent A, Devictor D, et al. World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: global sepsis initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12(5): 494–503.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801–10.
- Society of critical care medicine. Sepsis definitions. Ilinojus, JAV 2017. [Cituo-ta 2017 m. kovo 30 d.]. Prieiga per internetą: www.sccm.org/Research/Quality/Pages/Sepsis-Definitions.aspx
- Shallcross LJ, Davies SC. The World Health Assembly resolution on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(11): 2883–5.
- Seboxa T, Amogne W, Abebe W, Tsegaye T, Azazh A, Hailu W, et al. High mortality from blood stream infection in Addis Ababa, Ethiopia, is due to antimicrobial resistance. *PLoS ONE* 2015; 10(12): e0144944.
- Shankar-Hari M, Deutschman CS, Singer M. Do we need a new definition of sepsis? *Intensive Care Med* 2015; 41: 909–11.
- Khilnani P, Singhi S, Lodha R, Santhanam I, Sachdev A, Chugh K, et al. Pediatric Sepsis Guidelines: summary for resource-limited countries. *Indian J Crit Care Med* 2010; 14: 41–52.
- World sepsis day. Sepsis facts. Germany: Global sepsis alliance. [Cituo-ta 2017 m. kovo 15 d.]. Prieiga per internetą: www.world-sepsis-day.org
- Khilnani P, Deopujari S, Carcillo J. Recent advances in sepsis and septic shock. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 821.
- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42(8): 1749–55.
- Sangare SA, Rondinaud E, Maataoui N, Maiga AI, Guindo I, Maiga A, et al. Very high prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in bacteremic patients hospitalized in teaching hospitals in Bamako, Mali. *PLoS ONE* 2017; 12(2): e0172652.
- Pedro T da CS, Morcillo AM, Baracat ECE. Etiology and prognostic factors of sepsis among children and adolescents admitted to the intensive care unit. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2015; 27(3): 240–6.
- Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. United States of America: U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, 2013; (1): 9.
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 597–602.
- Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2015; 5(1): 4–11.
- Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SA, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2483–95.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304–77.
- De Prost N, Razazi K, Brun-Buisson C. Unrevealing culture-negative severe sepsis. *Critical Care* 2013; 17(5): 1001.
- Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbard KB. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the pediatric health information systems database. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15(9): 828–38.
- De La Rica AS, Gilsanz F, Masada E. Epidemiologic trends of sepsis in Western countries. *Ann Transl Med* 2016; 4(17): 325.
- Takada S, Fujiwara S, Inoue T, Kataoka Y, Hadano Y, Matsumoto K, et al. Meningococemia in adults: a review of the literature. *Intern Med* 2016; 55(6): 567–72.
- Rodel J, Karrasch M, Edel B, Stoll S, Bohnert J, Löffler B, et al. Antibiotic treatment algorithm development based on a microarray nucleic acid assay for rapid bacterial identification and resistance determination from positive blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 84(3): 252–7.
- Rhee C, Murphy MV, Li L, Platt R, Klompas M. Comparison of trends in sepsis incidence and coding using administrative claims versus objective clinical data. *Clinical Infectious Diseases* 2015; 60(1): 88–95.
- Cvetkovic M, Lutman D, Ramnarayan P, Pathan N, Inwald DP, Peters MJ. Timing of death in children referred for intensive care with severe sepsis: implications for interventional studies. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 410–7.
- Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(10): 1147–57.
- Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO Child Health Epidemiology Reference Group: WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365: 1147–52.
- Kissoon N, Uyeki TM. Sepsis and the global burden of disease in children. *JAMA Pediatr* 2016; 170(2): 107–8.