

Kết quả điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết thứ phát sau tắc mật

Outcomes of treatment in patients with bacteria of secondary sepsis from cholestasis

Lê Thị Thu Hiền, Đồng Đức Hoàng

Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả kết quả điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết thứ phát sau tắc mật. **Đối tượng và phương pháp:** Gồm 38 bệnh nhân NKH thứ phát sau tắc mật điều trị tại Khoa Điều trị Gan Mật Tụy, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1/2020 đến tháng 8/2020. Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu. Sử dụng phương pháp cấy máu bằng máy BACTEC 9020 của hãng Becton Dickinson - Mỹ và định danh vi khuẩn bằng hệ thống Vitex II Compact của hãng Bio Merieux - Pháp để xác định tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết. Hoặc sử dụng phương pháp PCR đa mồi với bộ sinh phẩm Sepsis@quick để xác định tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết. **Kết quả:** Nam (63,2%) chiếm tỷ lệ cao hơn nữ (36,8%). Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $64,8 \pm 12,7$ năm. Hai tác nhân gây NKH chiếm tỷ lệ cao hơn cả là *Escherichia coli* (55,3%) và *Klebsiella pneumoniae* (31,6%). Số ca nằm điều trị 15 - 21 ngày có tỷ lệ cao nhất chiếm 39,5%, tiếp theo là 8 - 14 ngày chiếm 34,2%. Sử dụng kháng sinh nhóm aminoglycoside (86,8%) và nhóm beta lactam (84,2%) nhiều hơn các nhóm khác. Bệnh nhân được điều trị nội khoa chiếm 60,5%, tiếp đến là ERCP chiếm 36,8%. Số ca khỏi bệnh ra viện chiếm 89,5%, số ca tử vong chiếm 5,3%. **Kết luận:** Bệnh nhân chủ yếu được điều trị nội khoa. Sử dụng kháng sinh nhóm aminoglycoside và beta lactam là phù hợp làm rút ngắn thời gian nằm viện và nâng cao hiệu quả điều trị, số ca khỏi bệnh ra viện chiếm tỷ lệ cao.

Từ khóa: Kết quả điều trị, vi khuẩn, nhiễm khuẩn huyết, tắc mật.

Summary

Objective: To characterize outcomes of treatment in patients with bacteria of secondary sepsis from cholestasis. **Subject and method:** We conducted a prospective study of 38 patients with secondary sepsis from cholestasis at the 108 Military Central Hospital from January 2020 to August 2020. Using BACTEC 9020 machine of Becton Dickinson - USA and identification of bacteria by Bio Merieux's Vitex II Compact system - France to determine the agent causing sepsis. Or PCR-based Sepsis@Quick test is for identification of sepsis-causative pathogens. **Result:** Men (63.2%) was higher than women (36.8%). The mean age was 64.8 ± 12.7 years. Sepsis-causative pathogens: *Escherichia coli* (55.3%); *Klebsiella pneumoniae* (31.6%). Period of treatment in hospital from 15 to 21 days accounted for the highest rate of 39.5%, followed by 8 - 14 days, accounting for 34.2%. Aminoglycoside group (86.8%) and beta lactam group (84.2%) were used more than other groups. The patient received primary medical treatment (60.5%), followed by ERCP (36.8%). Patients who have recovered from the disease accounted for a high rate (89.5%), the number of deaths accounted for a low rate (5.3%). **Conclusion:** Patients receive mainly medical treatment. Using aminoglycoside and beta lactam groups is appropriate, leading to a shortened hospital stay and a high proportion of cases of cure.

Keywords: Outcomes, treatment, bacteria, sepsis, cholestasis.

Ngày nhận bài: 02/01/2021, ngày chấp nhận đăng: 15/01/2021

Người phản hồi: Lê Thị Thu Hiền, Email: hientuyen.tn2009@gmail.com - Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

1. Đặt vấn đề

Tình trạng tắc mật làm ức chế tác dụng kim khuẩn của muối mật, dễ có nguy cơ nhiễm khuẩn đường mật. Sự tắc nghẽn đường mật sẽ kích thích sự di chuyển của vi khuẩn cũng như độc tố ra khỏi ống dẫn mật và đi vào vòng hệ tuần hoàn dẫn đến nhiễm khuẩn huyết (NKH). Tại Mỹ, NKH là một trong 10 nguyên nhân gây tử vong hàng đầu (chiếm 23 - 46%), số bệnh nhân mới mắc NKH nặng gia tăng mỗi năm từ 750.000 năm 2001 đã chạm 900.000 năm 2010, tiêu tốn 17 tỷ USD/năm theo thống kê 2012. Tỷ lệ mắc NKH trong dân số nói chung là 51-206 ca trong 100.000 dân, tại Khoa Hồi sức tích cực là hơn 30% số bệnh nhân, tại Khoa Cấp cứu là 20,5% số bệnh nhân. Theo Phua J thống kê năm 2009 tại châu Á tỷ lệ tử vong do NKH chiếm 44,5%. NKH có nguy cơ tử vong cao do sốc nhiễm khuẩn và rối loạn chức năng nhiều cơ quan. Lâm sàng của NKH rất đa dạng, diễn biến thường nặng và không có chiều hướng tự khỏi nếu không được điều trị kịp thời. Tại Việt Nam đã có các đánh giá về kết quả điều trị NKH nói chung, nhưng chưa có nhiều đề tài về kết quả điều trị NKH thứ phát sau tắc mật. Chúng tôi tiến hành đề tài nhằm khảo sát tỷ lệ vi khuẩn thường gặp nhất gây NKH thứ phát sau nhiễm khuẩn đường mật, loại kháng sinh nhạy cảm để xử trí kịp thời giúp bệnh nhân tránh nguy cơ sốc nhiễm khuẩn làm giảm tỷ lệ tử vong. Trên cơ sở đó chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: *Mô tả kết quả điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết thứ phát sau tắc mật.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm những BN nhiễm khuẩn huyết thứ phát sau tắc mật điều trị tại Khoa Điều trị Gan Mật Tụy Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1/2020 đến tháng 8/2020.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân có biểu hiện tắc mật: Vàng da, ngứa, phân bạc màu, ...

Bệnh nhân có các triệu chứng của bệnh đã gây ra tắc mật: Ung thư đường mật, sỏi mật, ung thư gan, áp xe gan... (dựa vào các dấu hiệu khi khám lâm sàng, siêu âm và chụp CT ổ bụng).

Bệnh nhân có triệu chứng nhiễm khuẩn huyết được chẩn đoán theo hướng dẫn của đồng thuận Quốc tế lần thứ ba về nhiễm khuẩn huyết và Sốc nhiễm khuẩn (Sepsis-3) JAMA 2016.

Tiêu chuẩn loại trừ

Có NKH nhưng không phải thứ phát sau tắc mật.

2.2. Phương pháp

Phương pháp mô tả cắt ngang, tiến cứu.

2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu và thu thập số liệu

Lâm sàng: Vàng da, sốt, sụt cân, đau bụng, tiểu sẫm màu, ngứa, phân bạc màu.

Xét nghiệm sinh hóa:

Thời điểm lấy máu: Khi bệnh nhân có triệu chứng sốt và vàng da.

Thể tích máu lấy: Lấy 2ml máu chống đông bằng heparin.

Các chỉ số AST, ALT, bilirubin toàn phần và các xét nghiệm thăm dò chức năng gan được phân tích trên máy sinh hóa tự động AU5800, do nhân viên Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 thực hiện.

Procalcitonin (PCT): Là một xét nghiệm được sử dụng để chẩn đoán và theo dõi tình trạng viêm do nhiễm khuẩn.

Thời điểm lấy máu: Khi bệnh nhân có triệu chứng sốt và vàng da.

Thể tích máu lấy: Lấy 2ml máu, không chống đông hoặc chống đông bằng lithiheparin, EDTA.

Giá trị bình thường: PCT < 0,05ng/ml.

Định lượng PCT bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) trên các máy phân tích miễn dịch hoàn toàn tự động của Roche, do nhân viên Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 thực hiện.

Huyết học:

Thời điểm lấy máu: Khi bệnh nhân có triệu chứng sốt và vàng da.

Thể tích máu lấy: Lấy 2ml máu chống đông bằng EDTA.

Xét nghiệm các chỉ số bạch cầu, tiểu cầu, prothrombin,... bằng máy Cell Dyn 3700 (Abbot), do

nhân viên Khoa Huyết học, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 thực hiện.

Cấy máu để tìm các tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết.

Thời điểm lấy máu: Lấy máu khi bệnh nhân đang sốt. Lấy máu tĩnh mạch thao tác vô trùng tuyệt đối (khử trùng vị trí lấy máu 2 lần bằng cồn iod và sát khuẩn lại bằng cồn 70° theo hình xoay tròn ốc), nếu chọc tĩnh mạch một lần không lấy được máu, phải lấy lại bằng kim tiêm khác, tuyệt đối không để chạm kim tiêm vào bất cứ vật gì.

Thể tích máu lấy: 5 - 10ml.

Cấy máu bằng máy cấy máu tự động BACTEC 9020 của hãng Becton Dickinson - Mỹ và định danh vi khuẩn bằng hệ thống Vitex II Compact của hãng Bio Merieux - Pháp để xác định tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết, do nhân viên Khoa Vi sinh, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 thực hiện.

Sử dụng bộ sinh phẩm có tên Sepsis@quick là kit để chẩn đoán vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết, do nhân viên Khoa Sinh học Phân tử, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 thực hiện.

Sử dụng kỹ thuật PCR đa mồi trong chẩn đoán mầm bệnh gây nhiễm khuẩn huyết. Nó có thể phát hiện được tác nhân vi khuẩn ở những BN đã dùng kháng sinh mà kết quả cấy máu âm tính.

Thể tích máu lấy: 4ml chống đông bằng EDTA.

Chụp CT ổ bụng bằng máy Brivo CT 385 để chẩn đoán các khối u vùng bụng (gan, lách, tụy, thận,

ruột) chèn ép vào đường mật gây tắc nghẽn đường mật, do nhân viên Khoa Chẩn đoán Hình ảnh, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 thực hiện.

Để chẩn đoán ung thư đường tiêu hóa và tạng trong ổ bụng chèn ép vào đường mật gây tắc nghẽn đường mật, tiến hành xét nghiệm AFP, CA 19-9, CEA bằng phương pháp ELISA, do nhân viên Khoa Miễn dịch, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 thực hiện.

Đánh giá thời gian nằm viện, kháng sinh đã sử dụng, các biện pháp điều trị và kết quả điều trị của các đối tượng nghiên cứu.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Sử dụng toán thống kê y học.

3. Kết quả

Đặc điểm về tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu: Nam có 24 ca (63,2%) chiếm tỷ lệ cao hơn nữ có 14 ca (36,8%).

Các triệu chứng lâm sàng của đối tượng nghiên cứu: BN có triệu chứng sốt, vàng da và tiểu sẫm màu chiếm tỷ lệ cao nhất (100%), đau bụng chiếm 89,5%.

Đặc điểm vi khuẩn trong kết quả cấy máu của đối tượng nghiên cứu: Hai tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết chiếm tỷ lệ cao nhất là: *Escherichia coli* (55,3%) và *Klebsiella pneumoniae* (31,6%).

Các nguyên nhân dẫn đến tắc mật chiếm tỷ lệ cao nhất là ung thư đường mật (28,9%) và sỏi mật (28,9%), tiếp đến là ung thư gan (13,2%).

Bảng 1. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Xét nghiệm (n = 38)	$\bar{X} \pm SD$
Bạch cầu (thấp chiếm 1,5%, trung bình chiếm 53,1%, cao chiếm 45,4%)	18,79 ± 7,53 G/L
Tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính	87,76 ± 6,7%
Số lượng tiểu cầu	70 ± 45,5 G/L
Tỷ lệ prothrombin	42,3 ± 9,5%
AST	155,44 ± 151,02 U/L
ALT	131,48 ± 105,5 U/L
Bilirubin TP	148,99 ± 114,83 μmol/L
Creatinin	1,66 ± 2,12 mg/dl
Procalcitonin (không tăng: 19,7%, tăng > 0,5: 19%, tăng cao > 2: 61,3%)	22,18 ± 27,16 ng/ml
CRP (không tăng: 2,9%, tăng > 6: 35,7%, tăng cao > 100: 61,4%)	103,52 ± 2,33 mg/dl

Nhận xét: Procalcitonin tăng cao > 2: 61,3%, 22,18 ± 27,16 ng/ml. CRP tăng cao > 100: 61,4%, 103,52 ± 2,33 mg/dl.

Bảng 2. Thời gian nằm viện của đối tượng nghiên cứu

Số ngày	Số BN (n = 38)	Tỷ lệ %
2 - 7 ngày	3	7,9
8 - 14 ngày	13	34,2
15 - 21 ngày	15	39,5
> 21 ngày	7	18,4

Nhận xét: Số BN nằm 15 - 21 ngày chiếm tỷ lệ cao nhất 39,5%, tiếp theo là nằm 8 - 14 ngày chiếm 34,2%.

Bảng 3. Kháng sinh đã sử dụng cho đối tượng nghiên cứu

Kháng sinh	Số BN (n = 38)	Tỷ lệ %
Nhóm aminoglycoside (Selemycin, zilvit, amikacin)	33	86,8
Nhóm beta lactam, các cephalosporin thế hệ 2, 3, 4 (Meropenem, menzomi, invanz, auropennz, verapime, cefoxitin, gold cefo ...)	32	84,2
Nhóm quinolon (Levogold)	14	36,8
Nhóm nitroimidazol (Metronidazol)	5	13,2
<i>Khác</i>	<i>6</i>	<i>15,8</i>

Nhận xét: Sử dụng kháng sinh nhóm aminoglycoside (86,8%) và nhóm beta lactam (84,2%) nhiều hơn các nhóm khác.

Bảng 4. Lựa chọn kết hợp kháng sinh đã sử dụng cho đối tượng nghiên cứu

Kết hợp kháng sinh	Số BN (n = 38)	Tỷ lệ %
Kết hợp 3 loại kháng sinh	13	34,2
Kết hợp 2 loại kháng sinh	24	63,2
Chỉ 1 loại kháng sinh đơn độc	1	2,6

Nhận xét: 34,2% các trường hợp đã kết hợp 3 loại kháng sinh trong đợt điều trị, 63,2% các trường hợp sử dụng kết hợp 2 loại kháng sinh, 2,6% các trường hợp chỉ sử dụng 1 loại kháng sinh đơn độc.

Bảng 5. Các biện pháp điều trị cho các đối tượng nghiên cứu

Biện pháp điều trị	Số BN (n = 38)	Tỷ lệ %
Điều trị can thiệp	Dẫn lưu	1
	ERCP (can thiệp nội soi tụy mật ngược dòng)	14
Chỉ điều trị nội khoa	23	60,5

Nhận xét: Điều trị nội khoa chiếm tỷ lệ cao hơn cả (60,5%), ERCP chiếm 36,8% và chỉ 1 ca dẫn lưu ổ áp xe.

Bảng 6. Kết quả điều trị của các đối tượng nghiên cứu

Điều trị	Số BN (n = 38)	Tỷ lệ %
Bệnh nhân ổn định xuất viện	34	89,5
Bệnh nhân tạm ổn định chuyển tuyến dưới	2	5,3
Tử vong	2	5,3

Nhận xét: 89,5% bệnh ổn định xuất viện, tiếp đến là 5,3% bệnh nhân tạm ổn định chuyển tuyến dưới và có 2 ca tử vong chiếm 5,3%.

4. Bàn luận

Đặc điểm về tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu: Nam cao hơn có 24 ca chiếm tỷ lệ 63,2%, nữ có 14 ca chiếm tỷ lệ 36,8%. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ nam cao hơn Kubler A (2015) nam chiếm 58%, nhưng thấp hơn của Phạm Thị Ngọc Thảo nam chiếm 61,7%. Tuổi trung bình ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi là $64,8 \pm 12,7$ năm, nhóm tuổi 61 - 80 chiếm tỷ lệ cao hơn cả (55,3%). Theo Phạm Thị Ngọc Thảo (2011) tuổi trung bình 59,2 năm. Tuổi càng cao thì sức đề kháng giảm và kèm theo bệnh lý nền nên dễ có nguy cơ nhiễm khuẩn huyết và bệnh diễn biến nặng.

Các triệu chứng lâm sàng của đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân có triệu chứng sốt, vàng da và tiểu sẫm màu chiếm tỷ lệ cao nhất (100%), đau bụng chiếm 89,5%. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Quốc Vinh: Vàng da (98,2%), đau bụng (64,8%), sốt (12,7%) và ngứa (40%), và của Đoàn Thanh Tùng: Vàng da (93,3%), đau bụng (64,8%), sốt (22,6%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có procalcitonin tăng cao > 2 chiếm 61,3%, procalcitonin trung bình là $22,18 \pm 27,16$ ng/ml. Kết quả của Lê Xuân Trường, procalcitonin trong NKH và sốc nhiễm khuẩn lần lượt là 7,94 ng/ml và 43,19 ng/ml. Trong nghiên cứu của Heper Y, procalcitonin trong NKH và sốc nhiễm khuẩn lần lượt là 6,2 ng/ml và 21,3 ng/ml. Trong nhiều nghiên cứu cũng đã cho thấy vai trò của procalcitonin trong chẩn đoán và tiên lượng NKH.

Chúng tôi đã tiến hành cấy máu để tìm tác nhân gây NKH và định danh vi khuẩn. *Escherichia coli* được phân lập thường xuyên nhất trong nghiên cứu của chúng tôi (55,3%), tiếp theo là *Klebsiella pneumoniae* (31,6%). Phạm Thị Ngọc Thảo (2010) đã tìm thấy tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết thường gặp nhất là *Acinetobacter baumannii* và *Pseudomonas aeruginosa*, chiếm 40,5% các trường hợp. Theo Trần Ngọc Ánh (2015) bốn chủng vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết nhiều nhất là: *Escherichia coli* (26,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (22,8%),

Acinetobacter baumannii (21,8%) và *Staphylococcus aureus* (11,9%). NKH nguyên nhân từ đường tiêu hóa theo Phua J 2011 chiếm 21,1%, theo T.T.T. Trà là 34,5% (2014) và 16,6% (2015).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi: Các nguyên nhân dẫn đến tắc mật chiếm tỷ lệ cao nhất là ung thư đường mật (28,9%) và sỏi mật (28,9%), tiếp đến là ung thư gan (13,2%). Theo nghiên cứu của Đỗ Hữu Liệt: Ung thư đường mật (43,1%), túi mật (24,6%), ung thư tụy (20%), ung thư dạ dày (12,3%). của Brounzos EN: Ung thư đường mật (36,8%), ung thư túi mật (9,2%), ung thư gan (2,6%), ung thư tụy (22,4%), ung thư dạ dày (1,3%).

Thời gian nằm viện của đối tượng nghiên cứu: Số bệnh nhân nằm điều trị 15 - 21 ngày chiếm tỷ lệ cao nhất 39,5%, số ngày nằm viện trung bình là 11,26. Đây là những bệnh nhân nặng mang những bệnh lý phối hợp, sức đề kháng giảm. Kết quả nghiên cứu của Wang E (2014) bệnh nhân có số ngày nằm Khoa Hồi sức tích cực là $6,6 \pm 6,6$ ngày và số ngày nằm viện trung bình là $16,64 \pm 12,8$ ngày.

Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân được sử dụng kháng sinh nhóm Aminoglycoside (86,8%) và nhóm beta lactam (84,2%) chiếm tỷ lệ cao hơn cả. Qua đây cho thấy hai nhóm Aminoglycoside và beta lactam vẫn là những nhóm kháng sinh nhạy cảm với các vi khuẩn gây ra NKH. 34,2% các trường hợp đã kết hợp 3 loại kháng sinh trong đợt điều trị, 63,2% các trường hợp sử dụng kết hợp 2 loại kháng sinh, chỉ có 2,6% trường hợp dùng 1 loại kháng sinh đơn độc.

Điều trị nội khoa chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 60,5%, ERCP chiếm 36,8% và chỉ 1 ca dẫn lưu ổ áp xe. Kết quả điều trị cho thấy 89,5% bệnh ổn định xuất viện, 5,3% bệnh nhân tạm ổn định chuyển tuyến dưới và có 2 ca tử vong chiếm 5,3% và không có ca nào phải thở máy. Theo kết quả nghiên cứu của Phua J (2011) tỷ lệ tử vong bệnh viện là 56,9%, còn của Wang E (2014) có 65% số ca phải thở máy. Sở dĩ kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ tử vong thấp hơn hẳn, không có ca nào thở máy so với 2 tác giả này bởi vì đối tượng nghiên cứu của 2 tác giả đều là các bệnh nhân NKH nặng hơn và có sốc

nhễm khuẩn. Hơn nữa nhờ sử dụng bộ sinh phẩm có tên Sepsis@quick phát hiện nhanh định danh vi khuẩn và lựa chọn kháng sinh phù hợp nên số ca khỏi bệnh ra viện chiếm tỷ lệ cao và số ca tử vong chiếm tỷ lệ thấp.

5. Kết luận

Số BN nằm điều trị 15 - 21 ngày chiếm tỷ lệ cao nhất 39,5%, tiếp theo là nằm 8 - 14 ngày chiếm 34,2%. Sử dụng kháng sinh nhóm aminoglycoside (86,8%) và nhóm beta lactam (84,2%) là phù hợp giúp rút ngắn thời gian nằm viện và nâng cao hiệu quả điều trị. Bệnh nhân chủ yếu điều trị nội khoa (60,5%), tiếp đến là ERCP (36,8%). Số ca khỏi ra viện chiếm tỷ lệ cao (89,5%), số ca tử vong chiếm tỷ lệ thấp (5,3%).

Tài liệu tham khảo

1. Trần Thị Ngọc Ánh (2015) *Khảo sát tình trạng sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết điều trị tại Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện Quân y 103*. Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ - Trường Đại học Dược Hà Nội.
2. Đỗ Hữu Liệt và cộng sự (2014) *Phẫu thuật triệt để ung thư đường mật vùng rốn gan: 38 trường hợp*. Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh, Tập 18, Phụ bản của Số 2.
3. Hà Văn Mạo, Vũ Bằng Đình (2009) *Bệnh học gan mật tụy*. Nhà xuất bản Y học, tr. 772-789.
4. He-Bin Fan, Dong-Liang Yang, An-Shen Chen (2013) *Sepsis-associated cholestasis in adult patients: A prospective study*. J Med Sci 346(6): 462-466
5. Richard H Moseley (2004) *Sepsis and cholestasis*. Clin Liver Dis 8: 83-94.
6. Kubler A, Adamik B, Ciszewicz-Adamiczka B et al (2015) [Severe sepsis in intensive care units in poland a point prevalence study in 2012 and 2013](#). Anaesthesiol Intensive Ther 47(4): 315-319.
7. Nisha Chand and Arun J Sanyal (2007) *Sepsis-induced cholestasis*. Hepatology 45(1): 230-241.
8. Phua J, Koh Y, Du B (2011) *Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study*. BMJ 342: 3245.
9. Wang E, Szychowski M, Griffin R et al (2014) *Long-term mortality after community-acquired sepsis: A longitudinal population-based cohort study*. BMJ 4(1): 004283.