

СЕПСИС: СТАРЫЕ ДОГМЫ И ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

Алиев С.А., Алиев Э.С.*, Гумматов А.Ф.

Азербайджанский медицинский университет, Баку,
Азербайджан

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.32.34.023

Резюме. В обзоре проведен критический анализ данных литературы, посвященной современным представлениям о генерализованной хирургической инфекции. В хронологической последовательности изложены эволюционные этапы формирования научных концепций о природе сепсиса с учетом идентификации узловых вопросов проблемы. Представлены унифицированные дефинитивные критерии и классификационные категории сепсиса с учетом поправок, внесенных в рекомендациях международных форумов, состоявшихся в 2001; 2012; 2016 гг., предусматривающих лаконичность определений и доступность диагностических критериев. Подробно изложены ключевые положения, адаптированные к рекомендациям международного консенсуса «Сепсис-3», согласно которым в отличие от прежних рекомендаций, вместо принятых ранее категорий, предлагается использовать только две – сепсис и септический шок. В соответствии с консенсусом «Сепсис-3», сепсис идентифицирован как угрожающая жизни органная дисфункция вследствие дисрегуляции ответной реакции организма на инфекцию, дезадаптации и депрессии иммунной системы, последствием которых является повреждение собственных органов и тканей.

Ключевые слова: сепсис, синдром системного ответа организма на воспаление, тяжелый сепсис, септический шок, органная дисфункция, дефиниция, консенсус.

Современные достижения клинической хирургии, молекулярной биологии и иммунологии делают проблему сепсиса более чем актуальной, в связи с появлением новых научных концепций, касающихся сущности понятия, дефинитивных критериев терминологии и классификационных категорий генерализованной хирургической инфекции [1–10]. По данным литературы, темп роста распространенности сепсиса в мире ежегодно составляет 1,5%, а частота повторной госпитализации пациентов этой категории достигает 20–23,4%. Летальность составляет при тяжелом сепсисе — 26–40%, при септическом шоке — 50–85% [11–18].

Исторические вехи формирования теоретических аспектов учения о генерализованной инфекции и современный уровень научной методологии по проблеме сепсиса, свидетельствует, что хирургическая инфектология прошла трудные, порой противоречивые этапы своего развития [4; 9; 11; 12; 19].

Согласно научным представлениям, укоренившимся до начала 90-х годов XX века, наличие в организме инфекционного очага и бактериемии едва ли не считалось догмой. За последние десятилетия произошли коренная трансформация традиционно устоявшихся концепций о патогенезе сепсиса и кардинальные изменения научных взглядов на ключевые аспекты проблемы сепсиса, что связано с непризнанием мировым сообществом незбытого постулата — бактериемии, как обязательного

SEPSIS: OLD DOGMAS AND THE EVOLUTION OF CONCEPTION

Aliiev S.A., Aliev E.S.*, Hummatov A.F.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract. In the review conducted a critical analysis of literature data devoted to modern views of generalized surgical infection. Chronologically outlined the evolutionary stages of formation of scientific concepts about the nature of sepsis, given the identification of most important questions, concerning the definition, unification of terminology and classification of sepsis since the resolution of the consensus conference ACCP/SCCM (1991). In this and subsequent conciliation conferences (2001; 2012; 2016) presents a unified criteria for definition and classification sepsis with taking in co account all modifications, providing concise definitions and availability of diagnostic criteria. In review were given key provisions of the recommendations of the «Sepsis-3», according to which in contrast to previous recommendations and instead of the previously accepted categories of generalized surgical infection, it is proposed to use only two is a sepsis and septic shock. In accordance with the consensus «Sepsis-3» sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction due to dysregulation of the response to infection, the key symptom of which is that the way in which the body damages its own organs and tissues.

Keywords: sepsis, systemic inflammatory response syndrome, severe sepsis, septic shock, organ dysfunction, definitions, consensus.

диагностического маркера, поскольку бактериемия констатируется лишь в 45–75% случаев [3; 6; 7; 20–23]. И в этом выдающаяся заслуга принадлежит R.Bone [24–27], подвергнутому тщательной научной «ревизии» представлений о хирургической инфектологии, основоположнику цитокиновой теории патогенеза сепсиса и создателю нового направления в здравоохранении — медицины критических состояний.

На протяжении последних более чем двух десятилетий проблема сепсиса широко обсуждалась на различных международных форумах.

Начало «эволюционной эпохи научной реформы» в идентификации сепсиса связано с концепцией, принятой в 1991 г. (Чикаго), в которой сформулированы оригинальные градации критериев дефиниции, классификации и диагностики сепсиса. В соответствии с консенсусом ACCP/SCCM, под термином «сепсис» предлагается понимать наличие доказанного инфекционного очага, ассоциирующегося признаками эндогенной интоксикации и синдрома системного ответа организма на воспаление (ССОВ), дисфункции и/или недостаточности органа (органов). Согласно рекомендациям консенсуса ACCP/SCCM, диагностика сепсиса должна базироваться на приоритетных критериях генерализованной хирургической инфекции, включающих в себя ССОВ (SIRS), сепсис, тяжелый сепсис и септический шок, представляющих сложные звенья цепи патологи-

* e-mail: emil_aliyev_85@mail.ru

ческих реакций организма на микробную агрессию или альтерацию тканей.

В литературе последних десятилетий опубликованы довольно большое количество работ, посвященных определению сущности понятия, критериев дефиниции терминологии и классификационных градаций сепсиса [3; 4; 8–11; 15–17; 20; 22; 23; 25–32].

Вершиной эволюционного этапа развития хирургической инфектологии стало создание Международного движения специалистов «Переживем сепсис», представляющего позицию исследователей в дальнейшем развитии учения о сепсисе [18; 33–41].

В 2001 г. на форуме International Sepsis Definitions Conference концепция, принятая на Чикагской Согласительной конференции ACCP/SCCM, была признана недостаточно совершенной, ввиду неспецифичности критериев ССОВ (SIRS) и было рекомендовано внедрение в клиническую практику расширенных клинико-лабораторных маркеров сепсиса, включающих в себя общие критерии, критерии воспаления, гемодинамические критерии, показатели тканевой гипоперфузии и критерии органной дисфункции (ПОН) [9; 10].

Судьбоносным хронологическим этапом эволюции научного воззрения о генерализованной хирургической инфекции стала очередная международная конференция, проводимая под эгидой «Движение за эффективное лечение сепсиса – Surviving Sepsis Campaign — SSC», состоявшаяся в 2012 г. [32]. В резолюции данного форума была признана целесообразность использования в клинической практике критериев ACCP/SCCM, дополненных рекомендациями, принятыми на «Международной конференции по дефиниции сепсиса» (2001 г.) с ориентацией на расширенные клинико-лабораторные критерии сепсиса.

Многие авторы [9; 10; 12; 16; 21; 22; 37; 38; 42–48] выражая свои скептические отношения к некоторым рекомендациям консенсуса ACCP/SCCM, высказывают возражения относительно целесообразности, правомочности и практической значимости выделения ССОВ (SIRS) в самостоятельную дефинитивную категорию сепсиса, мотивируя свои доводы тем, что интегральные клинико-лабораторные показатели ССОВ (SIRS) неспецифичны и не могут быть интерпретированы в качестве диагностических критериев.

Принимая во внимание неспецифичность и низкую практическую значимость интегральных критериев ССОВ (SIRS), А.Б. Ларичев [12] постулирует, что наличие доказанного очага инфекции и формирование SIRS, квалифицируемое как сепсис по сути своей является предсепсисом, а не сепсисом и представляет собой лишь клинико-лабораторное отображение «гиперцитокинемии» [11; 14]. Выступая против отождествления определений «SIRS» и «сепсис» с позиции систематизации представлений о генерализованной инфекции и унификации терминологии, автор с методологической точки зрения так же считает неправомочным включение в формулировку диагноза

определение «тяжелый сепсис», представляющий собой совокупность первичного очага инфекции, ССОВ (SIRS) и органной дисфункции (ПОН). По обоснованной логике автора, «тяжелый сепсис» полностью отражает сущность всей полноты и глубины понятия «сепсис».

Учитывая отсутствие статистически значимой достоверной корреляции между тяжестью сепсиса и частотой летальных исходов в зависимости от исходного сочетания двух и более признаков ССОВ, М. Chugrek и соавт. [30] и К.-М. Kaukonen и соавт. [39] считают нецелесообразным использование критериев ССОВ — SIRS для верификации сепсиса. Некоторые оппоненты консенсуса ACCP/SCCM [49–52] считают, что в формулировке диагноза использование термина «септический шок» необязательно и с методологической точки зрения необоснованно, поскольку при прогрессировании сепсиса поражение носит генерализованный (мультиорганный) характер с нарушением функции жизненно-важных органов и систем, в том числе развитием несостоятельности сосудистой регуляции [49–52]. Подобный призыв за последнее время находит все больше сторонников [12; 53–56].

Выражая свое негативное отношение к использованию терминов «тяжелый сепсис» и «сепсис» как синонимы J.L. Vincent и соавт. [57; 58] для корректности обозначения и формулировки диагноза, кроме наличия инфекционного очага и признаков ССОВ, необходимо присутствие органной дисфункции (ПОН). Своим мнением авторы постулируют так: «Без органной дисфункции нет сепсиса».

Важную роль в формировании современной концепции по дефиниции сепсиса сыграли новые рекомендации, представленные в 2016 г. научному сообществу рабочей группой экспертов «Третьего международного консенсуса дефиниции сепсиса и септического шока» (Сепсис-3), в которых указано, что укоренившееся в научной концепции с 1991 г. деление сепсиса на SIRS, тяжелый сепсис и септический шок нельзя считать удачным, научно обоснованным и полезным для клинической практики. Консенсусом «Сепсис-3» сформулировано четкое определение понятий «сепсис» и «септический шок» [54]. В резолюции, изложенной в итоговом документе консенсуса «Сепсис-3», сепсис идентифицирован как угрожающая жизни органная дисфункция (ПОН) вследствие дисрегуляции ответной реакции организма на инфекцию, дезадаптации и депрессии иммунной системы, последствием которых является повреждение собственных органов и тканей [37; 41; 57–61]. Септический шок квалифицирован как подвид сепсиса, характеризующегося недостаточностью сосудистой регуляции, пусковыми механизмами которой являются не только несостоятельность гемодинамики и гипоперфузия, но и нарушение клеточного метаболизма. Заключительным «аккордом» консенсуса «Сепсис-3» является исключение из терминологии таких понятий, как ССОВ (SIRS) и «тяжелый сепсис» и обоснование правомочности только двух определений: «сепсис» и «септический шок». При-

знание органной дисфункции (ПОН) как безусловного приоритета сепсиса, составляет методологическую основу рекомендаций консенсуса «Сепсис-3».

Достижения современной иммунологии внесли существенные коррективы в сущность патофизиологических механизмов возникновения ССОВ (SIRS) и формирования сепсиса [11; 14]. Экспериментальными исследованиями ряда авторов [62; 63] доказана ключевая роль азот оксида (NO) — одного из наиболее активного медиатора воспаления в сложном патогенетическом механизме нарушения микроциркуляции при сепсисе и септическом шоке. Имеются также сведения о кардиотоксичности [63] и повреждающем эффекте NO на легкие [64].

Таким образом, проведение мировым сообществом научных форумов способствовало искоренению традиционно устоявшихся научных стереотипов и пересмотру существующих классификационных критериев генерализованной хирургической инфекции в наибольшей степени отвечающих практическим требованиям.

На сегодняшний день концепция по дефиниции сепсиса, обновленная и адаптированная к новым рекомендациям консенсуса «Сепсис-3», базируется на следующих принципах:

- наличие очага инфекции и СООБ-SIRS не должно квалифицироваться как сепсис;
- СООБ (SIRS) и сепсис — не синонимы и не должны отождествляться в трактовке и идентификации сепсиса;
- в формулировку диагноза «сепсис» не должны включаться определения «SIRS» и «тяжелый сепсис»;
- дополнение к диагнозу термина «септический шок» не обязательно, поскольку он отражает одно из звеньев сложной цепи патологической реакции организма на инфекцию;
- сепсис следует квалифицировать как дисфункцию жизненно важных органов и систем вследствие дисрегуляции ответной реакции организма на инфекцию, дезадаптации и депрессии иммунной системы, последствием которых является повреждение собственных органов и тканей.

Таким образом, резюмируя данные литературы, можно заключить, что предложенные за последний более чем 25 лет мировым научным сообществом протоколы и рекомендации по идентификации дефинитивных критериев и классификационных категорий генерализованной хирургической инфекции, внесли весомый вклад в обновления базовых составляющих концепции о сепсисе. Без преувеличения можно утверждать, что широкое внедрение в клиническую практику и методологию научных исследований критериев дефиниции сепсиса, обновленных и адаптированных к новым рекомендациям консенсуса «Сепсис-3» позволит не только повысить эффективность реализации данной концепции, но и систематизировать проведение согласованных эпидемиологических и клинических исследований по такой глобальной мультидисциплинарной проблеме, какой является сепсис.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bauman ZM, Killu KF, Rech MA, et al. Racial differences in vasopressor requirements for septic shock. *Shock*. 2014;41(3):188–192. Doi: 10.1097/SHK.000000000000103.
2. Вершинина М.Г., Кухтина Н.Б. Лабораторная диагностика сепсиса в условиях многопрофильного стационара // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2014. — №6 — С. 74–76. [Vershinina MG, Kukhtina NB. Laboratory sepsis diagnostic in multidisciplinary hospital. *Khirurgiya*. 2014;(6):74–76. (In Russ).]
3. Гельфанд Б.Р., Руднов В.А., Галстян Г.М., и др. Сепсис: терминология, патогенез, клинко-анатомическая концепция // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2017. — №1 — С. 64–72. [Gel'fand BR, Rudnov VA, Galstyan GM, et al. Sepsis: terminologiya, patogenez, kliniko-anatomicheskaya kontseptsiya. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017;(1):64–72. (In Russ).]
4. Лазанович В.А., Степанюк В.Н., Смирнов Г.А., и др. Биомаркеры воспаления в прогнозе исхода абдоминального сепсиса // *Фундаментальные исследования*. — 2012. — Т.4. — №2 — С. 311–315. [Lazanovich VA, Stepanyuk VN, Smirnov GA, et al. Biomarkery vospaleniya v prognoze iskhoda abdominal'nogo sepsisa. *Fundamental'nye issledovaniya* 2012;4(2):311–315. (In Russ).]
5. Iwashyna TJ, Govindan S. Did they just prove that a diagnosis of septic shock is meaningless? *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10):1156–1157. Doi: 10.1164/rccm.201404-0632.
6. Грачев С.В., Пак С.Г., Малов В.А., Городнова Е.А. Современные аспекты патогенеза сепсиса // *Терапевтический архив*. — 2003. — №11 — С. 84–89. [Grachev SV, Pak SG, Malov VA, Gorodnova EA. Sovremennye aspekty patogenez sepsisa. *Terapevticheskii arkhiv*. 2003;(11):84–89. (In Russ).]
7. Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Савченко З.И., и др. Абдоминальный сепсис, возможности антибактериальной и иммунокорректирующей терапии // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2002. — №4 — С. 69–74. [Briskin BS, Hachatrian NN, Savchenko ZI, et al. Abdominal'nyi sepsis, vozmozhnosti antibakterial'noi i immunokorrigiruyushchei terapii. *Khirurgiya*. 2002;(4):69–74. (In Russ).]
8. McPherson D, Griffiths C, Williams M, et al. Sepsis-associated mortality in England an analysis of multiple cause of death data from 2001 to 2010. *BMJ Open*. 2013;3(8):002586. Doi: 10.1136/bmjopen.2013.002586.
9. Карсанов А.М., Маскин С.С., Слепушкин В.Д., и др. Клинико-эпидемиологическое значение системного воспаления и сепсиса // *Вестник хирургии*. — 2015. — Т.174. — №4 — С. 99–103. [Karsanov AM, Maskin SS, Slepushkin VD, et al. Kliniko-epidemiologicheskoe znachenie sistemnogo vospaleniya i sepsisa. *Vestnik khirurgii*. 2015;174(4):99–103. (In Russ).]
10. Карсанов А.М., Ремизов О.В., Маскин С.С., и др. Диагностика сепсиса // *Вестник хирургии*. — 2016. — Т.175. — №6 — С. 98–103. [Karsanov AM, Remizov OV, Maskin SS, et al. Diagnostika sepsisa. *Vestnik khirurgii*. 2016;175(6):98–103. (In Russ).]
11. Кривопалов А.А., Янов Ю.К., Шаталов В.А., и др. Клинико-диагностические особенности оториносинусогенных внутричерепных гнойно-воспалительных заболеваний, осложнившихся сепсисом // *Вестник хирургии*. — 2016. — Т.175. — №6 — С. 13–19. [Krivopalov AA, Yanov YuK, Shatalov VA, et al. Kliniko-diagnosticheskie osobennosti otorinosinusogennykh vnutricherepnikh gnoino-vospalitel'nykh zabolevaniy, oslozhnivshikhsya sepsisom. *Vestnik khirurgii*. 2016;175(6):13–19. (In Russ).]
12. Ларичев А.Б. Снова о сепсисе: философия диалектического единства дефиниции и клинической практики // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2015. — №10 — С. 84–87. [Larichev AB. Snova o sepsise: filosofiya dialekтического edinstva definititsii i klinicheskoi praktiki. *Khirurgiya*. 2015;(10):84–87. (In Russ).]
13. Кочетков А.В., Гудилов М.С. Клинико-лабораторная диагностика гнойно-септических осложнений после операций на органах брюшной полости // *Новости хирургии*. — 2015. — Т.23. — №1 — С. 105–111. [Kochetkov AV, Gudilov MS. Kliniko-laboratornaya diagnostika gnojno-septicheskikh oslozhnenij posle operacij na organah brjushnoj polosti. *Novosti khirurgii*. 2015;23(1):105–111. (In Russ).]
14. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., и др. Хирургический сепсис. Часть I. Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции // *Вестник хирургии*. — 2002. — №3 — С. 101–107. [Ostanin AA, Lepkina OYu, Tikhonova MA, et al. Khirurgicheskii sepsic. Chast' I. Immunologicheskie markery sistemnoi vospalitel'noi reaktcii. *Vestnik khirurgii*. 2002;(3):101–107. (In Russ).]

15. Nessler N, Defontaine A, Lanney Y, et al. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):881–888. Doi: 10.1007/s00134.013-2815-1.
16. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис. Эволюция представлений, необходимость унификации терминологии и критериев диагнозов // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* — 2000. — №4 — С. 36–40. [Rudnov VA, Kulabukhov VV. Sepsis. Evolyutsiya predstavlenii, neobkhodimost' unifikatsii terminologii i kriteriev diagnoz. *Khirurgiia.* 2000;(4):36–40. (In Russ).]
17. Сажин В.П., Карсанов А.М., Маскин С.С., Ремизов О.В. Что такое сепсис: 25-летний опыт развития концепции // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* — 2017. — №1 — С. 82–87. [Sazhin VP, Karsanov AM, Maskin SS, Remizov OV. Chto takoe sepsis: 25-letnii opyt razvitiya kontseptsii. *Khirurgiia.* 2017;(1):82–87. (In Russ).]
18. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологическая диагностика. Практическое руководство. — М.: Литтерра; 2006. [Savel'ev VS, Gelfand BR. Sepsis v nachale XXI veka. Klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaja koncepcija i lechenie. *Patologicheskaja diagnostika.* Prakticheskoe rukovodstvo. Moscow: Litterra; 2006. (In Russ).]
19. Мишнев О.Д., Гринберг Л.М., Зайратьянц О.В. Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса // *Архив патологии.* — 2016. — Т.78. — №6 — С. 3–8. [Mishnev OD, Grinberg LM, Zairat'yants OV. Aktual'nye problemy patologii sepsisa: 25let v poiskakh konsensusa. *Arkhiv patologii.* 2016; 78(6):3–8. (In Russ).]
20. Назаретян В.В., Лукач В.Н., Куликов А.В. Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом // *Анестезиология и реаниматология.* — 2016. — Т.61. — №3 — С. 209–214. [Nazaret'yan VV, Lukach VN, Kulikov AV. Prediktory neblagopriyatnogo ishoda u pacientov s abdominal'nym sepsisom. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2016;61(3):209–214. (In Russ).]
21. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Хирургический сепсис // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* — 2000. — №3 — С. 44–46. [Eryukhin IA, Shlyapnikov SA. Khirurgicheskii sepsis. *Khirurgiia.* 2000;(3):44–46. (In Russ).]
22. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840–851. Doi: 10.1056/NEJMr1208623.
23. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288(7):862–871. Doi: 10.1001/jama.288.7.862.
24. Bone RC. Let's agree on terminology: definitions of sepsis. *Crit Care Med.* 1991;9(7):973–976.
25. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 1992;101(6):1644–1655. Doi: 10.1378/Chest.101.6.1644.
26. Bone RC, Balk RA, Cerra PB, et al. Definitions for sepsis and organ failure guidelines for use in innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864–874. Doi: 10.1161/01.CIR.0000023891.80661.
27. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest.* 1992;101(6):1481–1483.
28. Cuthbertson BH, Elders A, Hall S, et al. Mortality and quality of life in the five after severe sepsis. *Crit Care.* 2013;17(2):70–78. Doi: 10.1186/cc12616.
29. Chen YX, Li CS. Evaluation of community-acquired sepsis by PIRO system in the emergency department. *Int Emerg Med.* 2013;(6):521–527. Doi: 10.1007/s117390-013-0969-z.
30. Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, et al. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(8):958–964. Doi: 10.1164/rccm.201502-02750C.
31. Delaney A, Peake SL, Bellomo R, et al. Australasian resuscitation in sepsis evaluation trial statistical analysis plan. *Emerg Med Australas.* 2013;25(5):406–415. Doi: 10.1111/1742-6723.12116.
32. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580–637. Doi: 10.1097/CCM0000000000001664.
33. Donnelly JP, Hohmann SF, Wang HE. Unplanned readmissions after hospitalization for severe sepsis at academic medical center-affiliated hospitals. *Crit Care Med.* 2015;43(9):1916–1927. Doi: 10.1097/CCM0000000000001147.
34. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):259–272. Doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
35. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med.* 2013;41(5):1167–1174. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31827c0918.
36. Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in acutely hospitalized medical patients: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17:67. Doi: 10.1186/1757-7241-17-67.
37. Goodwin AJ, Rice DA, Simpson KN, Ford DW. Frequency, cost, and risk factors of readmissions among severe sepsis survivors. *Crit Care Med.* 2015;43(4):738–746. Doi: 10.1097/CCM.0000000000000859.
38. Horeczko T, Green JP, Panacek EA. Epidemiology of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in the emergency department. *West J Emerg Med.* 2014; 15(3):329–336. Doi: 10.5811/westjem.2013.9.18064.
39. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA.* 2014;311(13):1308–1316. Doi: 10.1001/jama.2014.2637.
40. Leigoldowicz A, Dodek PM, Norena M, et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(10):1204–1213. Doi: 10.1164/rccm.201310-1875OC.
41. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the surviving sepsis campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(12):919–924. Doi: 10.1016/S1473-3099(12)70239-6.
42. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA.* 2014;312(1):90–92. Doi: 10.1001/jama.2014.5804.
43. Lucas S. Sepsis definitions. *Lancet.* 2013;381(29):22–49. Doi: 10.1155/2016/4062829.
44. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(6):701–706. Doi: 10.1586/eri.12.50.
45. Moore LJ, McKinley BA, Turner KL, et al. The epidemiology of sepsis in general surgery patients. *J Trauma.* 2011;70(3):672–680. Doi: 10.1097/TA.0b013e31820e7803.
46. Ortego A, Gaieski DF, Fuchs BD, et al. Hospital-based acute care use in survivors of septic shock. *Crit Care Med.* 2015;43(4):729–737. Doi: 10.1097/CCM.0000000000000693.
47. Park DW, Chun BC, Kim JM, et al. Epidemiological and clinical characteristics of community-acquired severe sepsis and septic shock: a prospective observational study in 12 university hospitals in Korea. *J Korean Med Sci.* 2012;27(11):1308–1314. Doi: 10.3346/jkms.2012.27.11.1308.
48. Prescott HC. Toward a nuanced understanding of the role of infection in readmissions after sepsis. *Crit Care Med.* 2016;44(3):634–635. Doi: 10.1097/CM0000000000001508.
49. Rivers E, Nguyen D, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368–1377. Doi: 10.1056/NEJMoa010307.
50. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1699–1713. Doi: 10.1056/NEJMr043632.
51. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care – reasons for caution. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1673–676. Doi: 10.1056/NEJM.p1400276.
52. Shankar-Hari M, Bertolini G, Brunckhorst FM, et al. Inding quality of current septic shock definitions and criteria. *Crit Care.* 2015;19(1):445. Doi: 10.1186/s13054-015-1164-6.
53. Shankar-Hari M, Deutschman CS, Singer M. Do we need a new definition of sepsis? *Intensive Care Med.* 2015;41(5):909–911. Doi: 10.1007/S00134-015-3680-x.
54. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810. Doi: 10.1001/jama.2016.02.87.
55. Opal SM. Severe sepsis and septic shock: defining the clinical problem. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(9):529–534. Doi: 10.1080/00365540310015917.
56. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, et al. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;42(3):625–631. Doi: 10.1097/CCM0000000000000026.
57. Vincent JL, Rello J, Marshall JC, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323–2329. Doi: 10.1001/jama.2009.1754.
58. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013;29(381):774–775. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)61815-7.
59. Walkey AJ, Lagu T, Lindenauer PK. Trends in sepsis and infection sources in the United States. A population-based study. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(2):216–220. Doi: 10.1513/AnnalsATS.201411-498BC.
60. Wang HE, Szychowski JM, Griffin R, et al. Long-term mortality after community-acquired sepsis: a longitudinal population-based cohort study. *BMJ Open.* 2014; 17(4):121–126. Doi: 10.1136/bmjopen-2013-004283.1.

61. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, et al. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med.* 2014;29(2):87–95. Doi: 10.1177/0885066612467162.
62. Morel J, Li JY, Eyenga P, et al. Early adverse changes in liver microvascular circulation during experimental septic shock are not linked to an absolute nitric oxide deficit. *Microvasc Res.* 2013;90:187–191. Doi: 10.1016/j.mvr.2013.07.005.
63. Madonna R, Jiang J, Geng YJ. Attenuated expression of gelsolin in association with induction of aquaporin-1 and nitric oxide synthase in dysfunctional hearts of aging mice exposed to endotoxin. *Int Immunopathol Pharmacol.* 2012;25(4):911–922. Doi: 10.1177/039463201202500409.
64. Wang L, Taneja R, Razavi HM, et al. Specific role of neutrophil inducible nitric oxide synthase in murine sepsis-induced lung injury in vivo. *Shock.* 2012;37(5): 539–547. Doi: 10.1097/SHK.0b 013e31824dcbsa.