

## Режимы высокообъемной гемофильтрации в интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока

А.Н. Кудрявцев, В.В. Кулабухов, А.Г. Чижов

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России;  
Россия, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

Контакты: Антон Николаевич Кудрявцев [katerpillar74@gmail.com](mailto:katerpillar74@gmail.com)

**Введение.** В статье представлены результаты клинического исследования применения различных режимов высокообъемной гемофильтрации у пациентов хирургического профиля с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

**Цель исследования** — улучшение клинических исходов у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком за счет включения в комплексную интенсивную терапию различных режимов высокообъемной гемофильтрации.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 46 больных. В 24 случаях проводили интермиттирующую сверхвысокообъемную гемофильтрацию (intermittent very high-volume hemofiltration, IHVH) с объемом замещения 100 мл/кг/ч в течение 4 ч, в 22 — продолженную гемофильтрацию большого объема (continuous high-volume hemofiltration, CHVH) — доза 50 мл/кг/ч, длительность 48 ч.

**Результаты.** В группе IHVH 28-дневная летальность составила 29,2 %, что значительно отличалось от группы CHVH (40,9 %). В ходе исследования были выявлены противопоказания к проведению IHVH у пациентов с индексом массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>.

**Ключевые слова:** тяжелый сепсис, септический шок, высокообъемная гемофильтрация, компоненты системы комплемента, доза ультрафильтрации, режимы гемофильтрации, летальность

DOI: 10.17650/2408-9613-2015-2-2-40-45

### High-volume hemofiltration regimens in the intensive therapy of severe sepsis and septic shock

A.N. Kudryavtsev, V.V. Kulabukhov, A.G. Chizhov

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of Russia; 27 Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

**Background.** The paper gives the results of a clinical trial using different high-volume hemofiltration regimens in surgical patients with severe sepsis and septic shock.

**Objective:** to improve clinical outcomes in patients with severe sepsis and septic shock, by incorporating high-volume hemofiltration regimens into combination intensive therapy.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 46 patients. Twenty-four patients underwent intermittent very high-volume hemofiltration (IHVH) with a replacement volume of 100 ml/kg/h for 4 hours and 22 had continuous high-volume hemofiltration (CHVH) with a dose of 50 ml/kg/h for 48 hours.

**Results.** In the IHVH group, 28-day mortality was 29.2 %, which significantly differed from that in the CHVH group (40.9 %). The investigation revealed contraindications to IHVH in patient with a body mass index of more than 25 kg/m<sup>2</sup>.

**Key words:** severe sepsis, septic shock, high-volume hemofiltration, complement system components, ultrafiltration dose, hemofiltration regimens, mortality

#### Введение

Сепсис объединяет в себе все универсальные механизмы критического состояния: необратимые расстройства метаболизма, интоксикационное повреждение органов и тканей, глобальный иммунологический конфликт. Синдром эндотоксикоза признается в настоящее время ведущим в патогенезе сепсиса [1]. В качестве наиболее характерных токсических субстанций при сепсисе выделяют: продукты жизнедеятельности микрофлоры (экзо- и эндотоксины), миметики регуляторных систем организма, биогенные амины, нейромедиаторы, тиреоидные и стероидные гормоны, антитела, иммун-

ные комплексы, простагландины, факторы свертывающей и фибринолитической систем. Только соединений, объединенных под понятием «цитокины», можно выделить более 30: интерлейкины, интерфероны, колоние-стимулирующие факторы, факторы некроза опухолей и др. [2]. К данной группе веществ относится и система комплемента — группа белков плазмы крови, которая состоит из 9 компонентов, обозначенных буквой «С». Функция системы комплемента — активация процессов фагоцитоза и лизиса клеток (бактериальных и животных), которые атакуются антителами. В норме комплемент находится в неактивном состоянии. При сепсисе

он играет существенную повреждающую роль и характеризуется как один из активных провоспалительных цитокинов. Компоненты системы комплемента C3, C4 образуются в печени, макрофагах, фибробластах, лимфоидной ткани и коже. В ходе системного ответа на воспаление инфекционного генеза запускается альтернативный путь активации комплемента. Он отличается тем, что не нуждается в комплексе антиген—антитело и стимулируется бактериальными антигенами, например липополисахаридами. Активация завершается образованием мембраноатакующего клеточного комплекса, что определяет массовый лизис не только бактериальных, но и собственных клеток человека, находящихся в зонах активного инфекционного процесса. Молекулярная масса формы C3a около 10 000 Да, C4a — 11 200 Да. Учитывая уровень молекулярной массы C3a и C4a, описана их удовлетворительная элиминация при высокообъемной гемофильтрации. Нормальные значения в крови здоровых добровольцев для C3a составляют 0,9–1,8 г/л, для C4a — 0,1–0,4 г/л [3].

Несостоятельность естественных путей элиминации токсинов, синдром «капиллярной утечки» и кардиодепрессивный синдром при сепсисе не позволяют в полной мере использовать традиционную дезинтоксикационную инфузионную терапию [4]. Экстракорпоральное очищение крови способствует коррекции нарушений гомеостаза у данной категории больных. По данным некоторых исследований, от 67 до 84 % больных в отделениях интенсивной терапии требуется проведение экстракорпоральной детоксикации [5–7]. С 1993 г. гемофильтрация рассматривается как патогенетический метод лечения сепсиса и септического шока. В настоящее время сформулированы 2 наиболее эффективные стратегии гемофильтрации: 1) непрерывное лечение с объемом замещения (дозой ультрафильтрации) 50–70 мл/кг/ч, 24–72 ч — продолженная гемофильтрация большого объема (continuous high-volume hemofiltration, CHVH); 2) интермиттирующая сверхвысокообъемная гемофильтрация (intermittent very high-volume hemofiltration, IHVH) с дозой ультрафильтрации до 100–120 мл/кг/ч в течение 4–8 ч [8]. В последнее время накапливаются данные, указывающие на высокую клиническую эффективность указанных режимов гемофильтрации, что соотносится с повышением выживаемости пациентов с сепсисом [9–12]. В ходе исследований возник ряд вопросов, касающихся практического применения данных режимов у больных сепсисом. Для их разрешения было проведено рандомизированное проспективное клиническое исследование, оценивающее эффективность включения процедур CHVH и IHVH в комплексную терапию сепсиса у пациентов хирургического профиля.

Задачи работы:

1) исследовать динамику системного ответа на воспаление, ассоциированное с бактериальной ин-

фекцией, у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком в ходе проведения CHVH и IHVH;

2) оценить степень изменения концентрации провоспалительных цитокинов (компоненты комплемента C3a и C4a) на фоне проведения экстракорпоральной детоксикации изучаемыми методиками;

3) выявить закономерности изменения основных клинических показателей органной дисфункции на фоне высокообъемной гемофильтрации;

4) описать технические особенности проведения CHVH и IHVH;

5) выработать рекомендации к применению различных режимов высокообъемной гемофильтрации у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

### Материалы и методы

В исследование были включены 46 больных. Критерием включения являлось наличие у пациентов тяжелого сепсиса. Критерии исключения: агональное состояние больного, неконтролируемое наружное или внутреннее кровотечение, возраст пациента до 18 лет.

Гемофильтрацию осуществляли вено-венозным доступом, преимущественно через бедренную вену, с диаметром двухпросветного диализного катетера 13,5–14F. Больным проводились всестороннее клиническое, лабораторное и инструментальное обследования. Прямым критерием эффективности служило статистически значимое снижение прогнозируемой летальности в данной группе пациентов.

Для регистрации полученных данных использовали базу данных Microsoft Access. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Все пациенты (15 женщин, 31 мужчина, средний возраст  $63,2 \pm 11,8$  года) были рандомизированы на 2 группы с использованием генератора случайных чисел. В 1-й группе ( $n = 24$ ) стартовая терапия сочеталась с IHVH (доза фильтрации 100 мл/кг/ч) в течение 4 ч. Пациентам 2-й группы ( $n = 22$ ) на фоне комплексной интенсивной терапии проводили CHVH (доза фильтрации 50 мл/кг/ч) в течение 48 ч от момента поступления в отделение интенсивной терапии.

В большинстве случаев в качестве источника бактериальной инфекции выступал интраабдоминальный очаг. У 22 (47,8 %) больных он сформировался в ходе осложненного течения исходов оперативных вмешательств, а у 16 (34,8 %) — по причине развития панкреонекроза в фазе гнойно-септических осложнений. У 8 (17,4 %) пациентов источником сепсиса являлся инвазивный инфекционный процесс в зоне ожогового поражения. Всем поступившим пациентам до момента перевода в отделение реанимации были выполнены санлирующие оперативные вмешательства

Таблица 1. Интегральная оценка органной дисфункции по шкале SOFA (баллы)

Среднее значение в группе IHVH	Среднее значение в группе СНВН	<i>P</i>
7,5 ± 1,37	7,4 ± 0,01	0,10

различной степени сложности. На момент поступления в реанимацию средние показатели упрощенной шкалы оценки острых расстройств физиологических параметров III (Simplified Acute Physiology Score III, SAPS III) составили 72,9 ± 11,0 балла. Прогноз летальности достигал 67,6 ± 17,4 %.

Средняя оценка по шкале органной недостаточности, связанной с сепсисом (Sepsis-Related Organ Failure, SOFA), составила 7,4 ± 0,9 балла (табл. 1).

Все участвующие в исследовании пациенты получали комплексную интенсивную терапию в соответствии с рекомендациями Surviving Sepsis Campaign (2008–2012) [13]. Микробиологическому исследованию подверглось отделяемое предполагаемого источника инфекции. В 46,4 % случаев выявлялись микробные ассоциации, в которых преобладала грамотрицательная микрофлора. Ведущее место занимала *Pseudomonas aeruginosa* в высоком диагностическом титре (10<sup>7</sup>–10<sup>9</sup> КОЕ/г). Наличие метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* отмечали в 17 случаях. Грибковая флора была выделена также в 17 случаях, преобладали микроскопические грибы *Candida albicans*, в 3 случаях были обнаружены *Candida non-albicans*.

Определение компонентов комплемента С3 и С4 проводили в пробах плазмы крови, взятых до гемофильтра, после и в эффлюенте перед началом экстракорпоральной детоксикации и каждый час в течение 4 ч от начала процедуры. Исследование происходило иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе OLYMPUS AU 640. По стандартным методикам определяли эффективность работы гемофильтра. В качестве маркера элиминации низкомолекулярных веществ использовали мочевины. Мониторинг параметров проведения гемофильтрации осуществляли за счет аппаратных средств гемопроцессора. Показатели трансмембранного давления в исследовании фиксировали ежедневно.

### Результаты и обсуждение

Гипертермия, тахикардия и артериальная гипотензия занимали наиболее значимое место в клинической картине у исследованных пациентов. К моменту начала гемофильтрации средние значения уровня лактата составляли 2,4 ± 1,6 и 2,6 ± 0,5 ммоль/л в группах IHVH и СНВН соответственно. При этом показатели сердечного индекса были низкими и составляли 2,4 ± 0,1 и 2,4 ± 0,3 л/мин/м<sup>2</sup> соответственно. Это опреде-

ляло критически сниженные показатели индекса потребления кислорода до 74,7 ± 14,5 и 75,8 ± 15,9 мл/мин/м<sup>2</sup> соответственно. В обеих группах на фоне проводимой вазопрессорной поддержки (норадреналин в дозах от 0,08 до 0,43 мкг/кг/мин) отмечали достаточно высокие уровни индекса общего периферического сопротивления: 2700,7 ± 62,9 дин/с/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup> в группе IHVH и 2653,5 ± 196,2 дин/с/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup> у пациентов в группе СНВН. Индекс глобального конечно-диастолического объема как показателя преднагрузки определялся ниже нормального уровня и не отличался в исследуемых группах (585,3 ± 15,6 мл/м<sup>2</sup> в группе IHVH и 590,9 ± 50,5 мл/м<sup>2</sup> в группе СНВН). Отмечали повышение индекса внесосудистой воды в легких до уровня 10,02 ± 0,52 в группе IHVH и 10,2 ± 0,6 в группе СНВН. Инфузионная терапия у всех пациентов была продолжена на фоне сеанса экстракорпоральной детоксикации. Через 4 ч проведения высокообъемной гемофильтрации в обеих группах наблюдали статистически значимое достижение целевых показателей преднагрузки (индекс глобального конечно-диастолического объема составил 662,6 ± 11,2 мл/м<sup>2</sup> в группе IHVH и 668,3 ± 30,3 мл/м<sup>2</sup> в группе СНВН), удовлетворительных значений сердечного индекса и стабилизации кислородного статуса. Различия в представленных критериях между группами подтверждены не были. К концу первых суток снизились показатели индекса внесосудистой воды в легких в группе IHVH до уровня 8,5 ± 0,4 мл/кг, а в группе СНВН – до 8,4 ± 0,3 мл/кг.

Стартовая концентрация компонента комплемента С3а в группе IHVH составляла 2,1 ± 0,4 г/л, в группе СНВН – 2,2 ± 0,4 г/л, С4а – 0,6 ± 0,1 и 0,7 ± 0,1 г/л соответственно. В ходе гемофильтрации отмечено снижение названных концентраций на уровне входящего тракта гемофильтра уже к первому часу от начала процедуры, оказавшееся статистически значимым. Достоверных различий между группами зарегистрировано не было. Тенденция уменьшения концентрации исследованных медиаторов сохранялась вплоть до третьего часа гемофильтрации. С этого момента скорость падения уровней компонентов комплемента С3а и С4а резко замедлилась. На уровне третьего часа концентрации указанных цитокинов в эффлюенте предложенными методами не регистрировались ни в группе IHVH, ни в группе СНВН. Вне зависимости от типа проводимой процедуры (IHVH или СНВН) у всех пациентов к 48 ч терапии удалось достигнуть стабилизации состояния с увеличением на 50 % сердечного индекса (3,4 ± 0,1 и 3,3 ± 0,2 л/мин/м<sup>2</sup> соответственно), нормализации показателей индекса потребления кислорода (134,4 ± 17,0 и 128,4 ± 17,3 мл/мин/м<sup>2</sup> соответственно), отмены вазопрессорной и инотропной поддержки.

Все пациенты наблюдались в условиях одного и того же отделения интенсивной терапии с точным соблюдением плана исследования, различий в общих подходах к лечению не было. Величина трансмембранного давления гемофильтра, скорость и объем образуемого ультрафильтрата оказались единственными дискретными факторами проводимой программы лечения в исследуемых группах. При СНВН в среднем за процедуру получали до 176 л ультрафильтрата, в группе ИВН – 29,7 л, но скорость образования ультрафильтрата в группе ИВН была практически в 2 раза выше (7,4 против 3,6 л/ч соответственно). Это определяло более высокий стартовый показатель фильтрационного клиренса для компонентов системы комплемента С3а и С4а в группе ИВН.

В ходе исследования были выявлены особенности проведения гемофильтрации у пациентов с индексом массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>. У 5 больных группы ИВН скорость кровотока пришлось увеличивать до 322,2 ± 26,4 мл/мин, что было достоверно выше, чем у пациентов с повышенной массой тела в группе СНВН (n = 4). Несмотря на это при проведении ИВН фракция фильтрации превышала рекомендуемые 25 % и достигала в среднем 27,1 ± 1,18 %, что значимо превышало показатели в группе СНВН. Дальнейшее увеличение скорости кровотока приводило к значительным проблемам с сосудистым доступом и паузам в проведении сеанса экстракорпоральной детоксикации. Вышеперечисленные обстоятельства определили значительную гемоконцентрацию в выходящем тракте гемофильтра с повышением гематокрита до 38,6 ± 4,6 % через час после начала процедуры, что в 3 случаях привело к тромбированию гемофильтра и потребовало его замены.

В группе ИВН стартовые показатели фильтрационного клиренса компонентов комплемента С3а и С4а превышали таковые в группе СНВН. В дальнейшем скорости элиминации исследуемых веществ уменьшались в обеих группах. При этом концентрации указанных веществ в крови пациентов убавлялись параллельно, не имея достоверного различия между группами, и не коррелировали с величиной трансмембранного давления. Ко второму часу гемофильтрации клиренс маркерных цитокинов в исследовании не имел достоверных отличий между методиками ИВН и СНВН. К третьему этапу исследования при обеих методиках коэффициент просеивания для компонентов комплемента С3а и С4а приобретал нулевые значения. Также к третьему часу процедуры при обеих методиках сохранялся только адсорбционный клиренс изучаемых цитокинов (рис. 1).

При этом в крови у всех пациентов в исследовании компоненты комплемента С3а и С4а продолжали определять в субнормальных концентрациях (0,6 ± 0,1 и 0,2 ± 0,1 г/л соответственно), что свидетельствовало

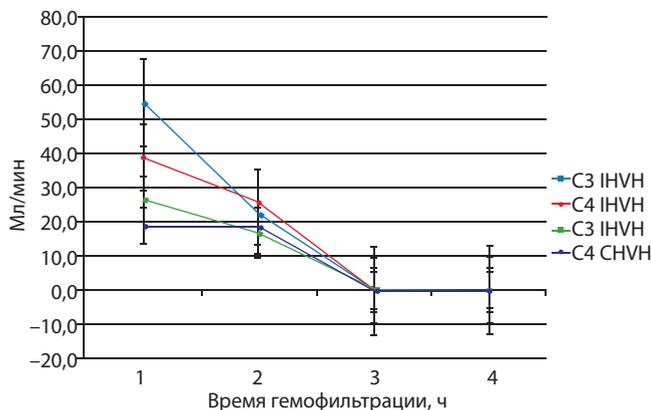


Рис. 1. Фильтрационный клиренс компонентов комплемента С3а и С4а на этапах исследования

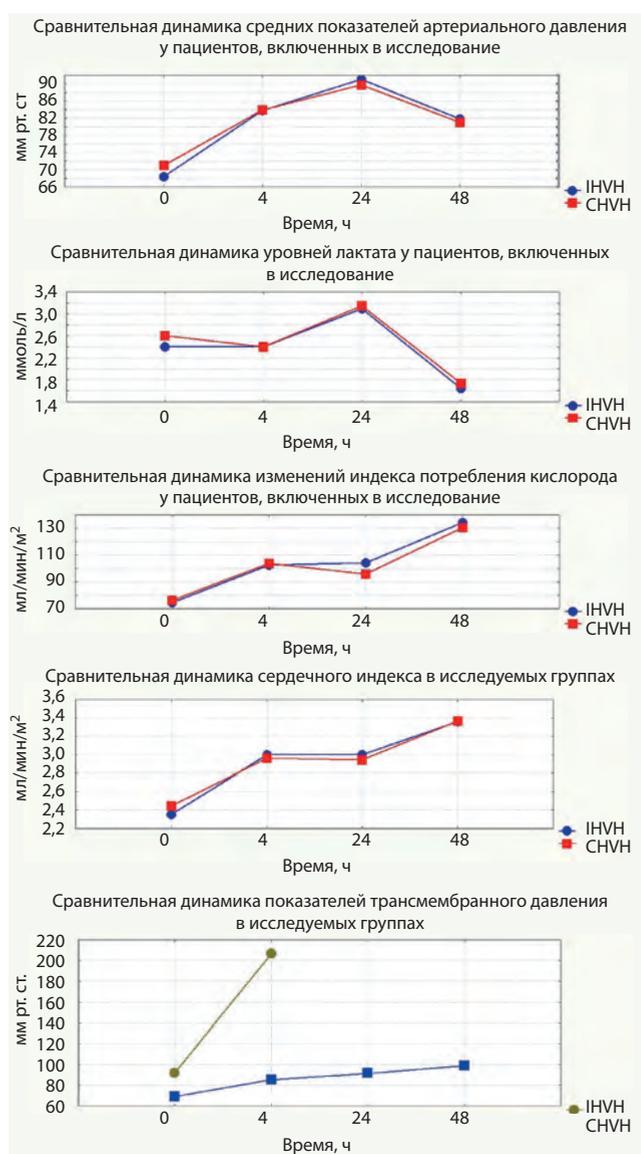


Рис. 2. Графики сравнительной динамики основных клинических эффектов и показателей трансмембранного давления у пациентов в исследовании

Таблица 2. Соотношение количества умерших и выживших пациентов в исследуемых группах

Группа	Общее число больных, n	Число умерших, n (%)	Число выживших, n (%)
ИНВН	24	7 (29,17)	17 (70,83)
СНВН	22	9 (40,91)*	13 (59,09)

\*Различия достоверны по U-критерию Манна–Уитни ( $p < 0,05$ ).

о сохраняющейся генерации веществ данной группы в ходе системной воспалительной реакции. Скорость элиминации низкомолекулярных веществ (мочевины) оставалась относительно постоянной и не имела отличий в обеих группах.

Примечательным является то, что динамика клинических изменений в группе ИНВН не отличалась от значений в группе СНВН даже тогда, когда сверхвысокообъемная гемофильтрация была прекращена (рис. 2).

Таким образом, в ходе исследования было отмечено, что, несмотря на прекращение сверхвысокообъемной гемофильтрации в группе ИНВН, позитивные изменения в гемодинамике, азотовыделительной функции почек и концентрации маркеров воспаления имели равнозначный с группой СНВН характер. Статистических различий между группами выявлено не было. Скорость образования ультрафильтрата, уровень трансмембранного давления, соответствующие условиям проведения ИНВН, оказались определяющими в отношении основного клинического критерия эффективности сравниваемых методик экстракорпоральной детоксикации.

Среднее время пребывания больных в отделении реанимации составило  $13,9 \pm 13,4$  дня. В течение

90-дневного периода наблюдения выжили 30 человек, умерли 16. У пациентов группы ИНВН 28-дневная летальность была достоверно ниже прогнозируемой по SAPS III и летальности у больных, которым проводили СНВН (табл. 2).

### Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что СНВН и ИНВН в комплексной терапии пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком оказывают равнозначное ограничивающее влияние на течение системного воспалительного ответа. ИНВН более эффективна в отношении удаления компонентов комплемента С3а и С4а. Положительные изменения в состоянии пациентов связаны со стабилизацией показателей системы кровообращения и нормализацией кислородно-транспортной функции. При проведении ИНВН они сохранялись и после ее прекращения, имели сходный характер с наблюдаемыми на фоне непрерывной гемофильтрации большого объема (СНВН). Кроме того, в исследовании было обнаружено, что у пациентов с индексом массы тела более  $25 \text{ кг/м}^2$  проводить ИНВН необходимо на скорости кровотока в пределах 320–350 мл/мин для поддержания фракции фильтрации 25 % и предотвращения тромбирования гемофильтра. На основании полученных в исследовании данных можно говорить, что проведение ИНВН показано пациентам с индексом массы тела менее  $25 \text{ кг/м}^2$  с септическим шоком. При проведении ИНВН у больных с индексом массы тела более  $25 \text{ кг/м}^2$  обязательным условием выполнения процедуры является возможность обеспечения фракции фильтрации менее 25 %. СНВН показана больным с тяжелым сепсисом и органной дисфункцией по SOFA более 5,3 балла.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунной терапии. Киев: Анна-Т, 2007. 296 с. [Kozlov V.K. Sepsis: etiology, immunopathogenesis, concept of the modern immune therapy. Kiev: Anna-T, 2007. 296 p. (In Russ.)].
2. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. СПб.: Гиппократ, 1998. 156 с. [Ketlinsky S.A., Kalinina N.M. Immunology for physician. Saint-Petersburg: Gippokrat, 1998. 156 p. (In Russ.)].
3. Cole L., Bellomo R., Hart G. et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous haemofiltration in sepsis. Crit Care Med 2002;30(1):100–6.
4. Саидханов Б.А., Гутникова А.Р., Абдуллаева М.А., Зиямудинов Н.А. Влияние окислительной модификации гемосорбента на эффективность очищения крови у больных с полиорганной недостаточностью. Эфферентная терапия 2009;15(3–4): 28–31. [Saidhanov B.A., Gutnikova A.R., Abdullaeva M.A., Ziyamuddinov N.A. Influence of the hemosorbent oxidative modification on the blood purification efficiency at patients with polyorganic insufficiency. Efferentnaya terapiya = Efferent therapy 2009;15(3–4):28–31. (In Russ.)].
5. Lee K.H., Wendon J., Lee M. et al. Predicting the decrease of conjugated bilirubin with extracorporeal albumin dialysis MARS using the predialysis molar ratio of conjugated bilirubin to albumin. Liver Transpl 2002;8(7):591–3.
6. Macias W.L., Mueller B.A., Scarim S.K. et al. Continuous venovenous hemofiltration: an alternative to continuous arteriovenous hemofiltration and hemodiafiltration in acute renal failure. Am J Kidney Dis 1991;18(4):451–8.
7. Neveu H., Kleinknecht D., Brivet F. et al. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. Nephrol Dial Transplant 1996;11(2):293–9.
8. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. Critical care nephrology. Elsevier Health Sciences, 2008. 1791 p.

9. Ronco C., Tetta C., Mariano F. et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 2003;27(9):792–801.
10. Яковлева И.И., Тимохов В.С., Ляликова Г.В. и др. Высокообъемная гемодиализация в лечении сепсиса и полиорганной недостаточности: два способа элиминации TNF- $\alpha$ . *Анестезиология и реаниматология* 2001;(2):46–8. [Yakovleva I.I., Timohov V.S., Lyalikova G.V. et al. High volume hemodiafiltration in the treatment of sepsis and polyorganic insufficiency: two methods of TNF- $\alpha$  elimination. *Anesteziology i reanimatologiya = Anesthesiology and Reanimatology* 2001;(2):46–8. (In Russ.)].
11. Хорошилов С.Е. Предупреждение и лечение острой почечной недостаточности при критических состояниях. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 47 с. [Horoshilov S.E. Prevention and treatment of the acute renal failure in critical conditions. Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2007. 47 p. (In Russ.)].
12. Девнозашвили Ш.Ш. Применение низкопоточной пролонгированной веновенозной гемодиализации в комплексном лечении хирургического эндотоксикоза. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 122 с. [Devnozashvili Sh.Sh. Low flux prolonged vein-vein hemodiafiltration in comprehensive treatment of surgical endotoxycosis. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2007. 122 p. (In Russ.)].
13. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):296–327.