

## NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA LIỆU PHÁP LỌC MÁU LIÊN TỤC Ở BỆNH NHÂN SUY ĐA TẠNG

*Trương Ngọc Hải\**; *Vũ Đình Hùng\*\**; *Đỗ Tất Cường và CS\*\*\**

### TÓM TẮT

Nghiên cứu mô tả cắt ngang 31 bệnh nhân (BN) suy đa tạng (SĐT) được điều trị lọc máu liên tục (LMLT) tại Khoa Hồi sức Cấp cứu, Bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi nhận thấy: bệnh lý cơ bản của BN đa dạng, bao gồm nội khoa, ngoại khoa, đa thương, bỏng, ngộ độc, trong đó, choáng nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn huyết nặng chiếm 61,3%. Số tạng bị suy chức năng là  $4,5 \pm 1,4$  tạng.

Thực hiện LMLT với thời gian  $43,8 \pm 22,3$  giờ, nồng độ BUN và creatinin giảm dần đều, từ  $73,4 \pm 38,7$  và  $5,68 \pm 3,29$  mg% xuống còn  $36,9 \pm 27,3$  và  $2,67 \pm 1,24$  mg% (lúc kết thúc LMLT). Nồng độ trong máu của các cytokine TNF- $\alpha$ , IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8 và IL-10 giảm so với trước LMLT. Thái trừ cytokine có lẽ liên quan đến cơ chế hấp phụ (hơn là do đối lưu), mức độ thanh thải nội sinh và tốc độ sản xuất các cytokine của cơ thể. Tương quan mức độ thanh thải cytokine với cải thiện về lâm sàng của BN SĐT chưa được thiết lập.

\* Từ khoá: Suy đa tạng; Cytokine; Lọc máu liên tục.

## REMARKS ON CLINICAL MANIFESTATIONS AND EFFECACY OF CONTINUOUS VENO-VENOUS HEMOFILTRATION ON PATIENT WITH MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME

Truong Ngoc Hai; Vu Dinh Hung; Do Tat Cuong et al

### SUMMARY

*We carried out a cross-sectional descriptive study in ICU of Cho Ray Hospital. Thirty-one MODS patients going on continuous venovenous hemofiltration (CVVH) were recruited. Underlying diseases were various (medical, surgical, multiple trauma, burn, intoxication), of which sepsis and septic shock accounted for 61.3%. The number of failed-organs were  $4.55 \pm 1.4$ .*

*After  $43.8 \pm 22.3$  hours on CVVH, patients' serum concentrations of BUN and creatinine were gradually decreased from  $73.4 \pm 38.7$  and  $5.68 \pm 3.29$  mg% to  $36.9 \pm 27.3$  and  $2.67 \pm 1.24$  mg%, respectively. The serum concentrations of TNF- $\alpha$ , IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8, and IL-10 also changed during CVVH and trended to decrease at the end of CVVH. Cytokines elimination was mainly related to adsorption mechanism (vs. convection), endogenous clearance and rate of production. However, the relation between this elimination and clinical outcome has not been established.*

\* Key words: Multiple organ dysfunction; Continuous venovenous hemofiltration.

\*Bệnh viện Chợ Rẫy

\*\*Trung tâm Huấn luyện, Nghiên cứu YHQS – HVQY

\*\*\* Bệnh viện 103

Phòng bệnh khoa h: PGS.TS. Hoàng Trung Vinh

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy đa tạng là biến chứng thường gặp tại Khoa Hồi sức cấp cứu, (chiếm 10 - 30% BN), tỷ lệ tử vong còn ở mức cao (43 - 100%). Trong bệnh cảnh SĐT, suy thận cấp rất phổ biến.

Nguyên nhân thường gặp nhất của SĐT là choáng nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết, đa chấn thương nặng. Các nguyên nhân này có thể tiến triển thành SĐT chủ yếu là do dòng thác cytokine (TNF, IL-1, IL-6...) và chemokine (IL-10) gây mất cân bằng giữa phản ứng tăng viêm và kháng viêm, tăng đông và kháng đông. Từ tháng 8 - 2005, Bệnh viện Chợ Rẫy được trang bị máy EVIDENCE sử dụng công nghệ biochips, có thể định lượng nồng độ cytokine trong huyết thanh BN, góp phần làm sáng tỏ hơn về cơ chế bệnh sinh của SĐT.

Ở Việt Nam, tuy đã có báo cáo về một số đặc điểm của biến chứng SĐT ở BN sốt rét ác tính, bỏng, viêm tụy hoại tử, nhiễm khuẩn huyết nặng, hiện vẫn chưa có nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng kết hợp với nồng độ các cytokine trong SĐT ở BN. Hơn nữa, hiệu quả của LMLT và thay đổi nồng độ cytokine trong quá trình lọc ở BN SĐT cũng chưa được nghiên cứu một cách hệ thống.

Xuất phát từ thực tiễn trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu quả điều trị của LMLT ở BN SĐT.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu.

BN điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 6 - 2005 đến

6 - 2007, đồng ý hợp tác nghiên cứu, đáp ứng các tiêu chuẩn sau:

- BN > 15 tuổi.
- SĐT: dựa theo tiêu chuẩn Knaus [8], trong đó có suy thận.
- BN được lọc máu liên tục theo chỉ định của Ronco [5, 6].

*\* Loại trừ khỏi nhóm nghiên cứu:*

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Bệnh thận mạn, bệnh ác tính.
- Suy thận cấp do tắc nghẽn sau thận.
- Xơ gan Child C.

### 2. Phương pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả, cắt ngang.

- BN nghiên cứu được lọc máu theo phương thức LMLT với máy Diapact (BBraun). Màng lọc HF-Diacap. Đường lấy máu từ catheter 2 nòng đặt vào tĩnh mạch (TM) đùi, hoặc TM dưới đòn hoặc TM cánh trong. Tốc độ máu 180 - 200 ml/phút. Dung dịch thay thế bicarbonate, tốc độ thay thế 2.000 ml/giờ, vị trí sau màng lọc. Kháng đông bằng heparin, khởi đầu bolus tĩnh mạch 800 - 1000 đơn vị, sau đó truyền tĩnh mạch duy trì 500 - 1000 đơn vị/giờ, giữ thời gian aPTT khoảng 45 - 80 giây.

- Phân tích cytokines: mẫu máu được rút ở phía trước quả lọc vào các thời điểm trước LMLT (T0), giờ thứ 6 (T6), giờ thứ 12 (T12), giờ thứ 24 (T24), và ngay sau khi ngưng LMLT (Tn). Phân tích nồng độ các cytokines TNF- $\alpha$ , IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8 và IL-10 trên máy Evidence (Randox Laboratories Ltd).

- Trị số bình thường của các cytokine: TNF- $\alpha$  < 11 pg/ml, IL-1a < 11 pg/ml, IL-1b < 14,5 pg/ml, IL-2 < 97 pg/ml, IL-6 < 1,23 pg/ml, IL-8 < 159,4 pg/ml, IL-10 < 1,9 pg/ml.

**3. Phân tích thống kê.**

Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng trị số trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn. Sử dụng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 15.0 thực hiện phép kiểm Student's t-test

cho các biến số liên tục giữa hai nhóm BN sống và tử vong và phép kiểm Fischer's test cho các biến số là nồng độ các cytokine. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN**

**1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu.**

*Bảng 1: Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu.*

SỐ LƯỢNG BN	31
Tuổi (năm)	44,0 $\pm$ 17,9 (21 - 81)
Giới (nam:nữ)	23 (74,2%): 8 (25,8%)
Số tạng bị rối loạn chức năng trước khi vào nghiên cứu	4,5 $\pm$ 1,4 (2 - 6)
Số ngày nằm viện trung bình trước khi LMLT	
Từ lúc vào viện	4,09 $\pm$ 4,55 (0 - 16)
Từ lúc vào hồi sức cấp cứu	1,13 $\pm$ 1,87 (2 - 6)
Thời gian nằm viện trung bình (ngày)	7,65 $\pm$ 7,74 (2 - 36)
Thời gian LMLT trung bình (giờ)	43,8 $\pm$ 22,3 (20 - 113)
Thời gian trung bình sử dụng màng lọc (giờ)	25,6 $\pm$ 20,7 (12 - 65)
Tỷ lệ tử vong	17/31 (54,84%)
Bệnh lý cơ bản	
Choáng nhiễm khuẩn	13 BN (41,9%)
Nhiễm khuẩn huyết	06 BN (19,4%)
Đa chấn thương	5 BN (16,1%)
Ngộ độc	3 BN (9,7%)
Bỏng	2 BN (6,5%)
Viêm tụy hoại tử	2 BN (6,5%)

**2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng BN SĐT.**

Bệnh lý cơ bản của BN nghiên cứu gồm nội khoa, ngoại khoa, bỏng, ngộ độc. Choáng nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn huyết nặng chiếm 61,3%. Theo các báo cáo trong và ngoài

nước, nhiễm khuẩn huyết nặng là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến SĐT. Nghiên cứu này có 5 BN SĐT do đa chấn thương, chủ yếu sau tai nạn giao thông (16,1%).

Trung bình số tạng suy chức năng khi vào nghiên cứu là 4,5, 7 BN (21,7%) suy 4 tạng, 11 BN (34,8%) suy 5 tạng và 5 BN (17,4%) suy 6 tạng theo tiêu chuẩn đánh giá SĐT của Knaus.

### 3. Biến đổi nồng độ của BUN, creatinine và một số cytokine trước và sau LMLT.

Bảng 2:

	T0	T6	T12	T24	Tn
BUN	73,4 ± 38,7	64,4 ± 24,3 <sup>†</sup>	60,4 ± 27,9 <sup>**</sup>	36,7 ± 14,9 <sup>**</sup>	36,9 ± 27,3 <sup>**</sup>
Sống	72,4 ± 35,2	55,0 ± 13,5 <sup>**‡</sup>	55,3 ± 50,0 <sup>**‡</sup>	26,8 ± 11,2 <sup>**‡‡</sup>	35,7 ± 36,3 <sup>**‡‡</sup>
Tử vong	74,4 ± 38,6	65,5 ± 31,3 <sup>†</sup>	64,0 ± 24,8 <sup>†</sup>	39,2 ± 16,1 <sup>**</sup>	39,5 ± 25,5 <sup>**</sup>
Creatinine	5,68 ( 3,29)	4,91 ( 1,99 <sup>*</sup> )	3,63 ( 2,01 <sup>**</sup> )	2,64 ( 1,14 <sup>**</sup> )	2,67 ( 1,24 <sup>**</sup> )
Sống	6,33 ( 3,10)	4,83 ( 2,23 <sup>*</sup> )	3,30 ( 2,66 <sup>**</sup> )	1,95 ( 1,01 <sup>**</sup> )	2,84 ( 1,66 <sup>**</sup> )
Tử vong	5,43 ( 3,01)	4,15 ( 1,25)	3,99 ( 1,85 <sup>*</sup> )	2,69 ( 1,20 <sup>**</sup> )	2,51 ( 1,02 <sup>**</sup> )

So sánh với thời điểm T0: \*p < 0,05; \*\*p < 0,001

So sánh ở từng thời điểm, giữa nhóm sống và tử vong, : †p < 0,05; ‡‡ p < 0,001

Nồng độ BUN và creatinine giảm dần và đều đặn sau khi được LMLT. Tốc độ giảm có ý nghĩa thống kê của BUN và creatinine bắt đầu từ giờ thứ 6 sau LMLT và giảm đều cho đến khi kết thúc LMLT. Lê Thị Diễm Tuyết [3] cũng ghi nhận nồng độ urê và creatinine giảm dần ở giờ thứ 12, 24 và lúc kết thúc LMLT.

Thời gian tiến hành LMLT chưa thống nhất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian LMLT trung bình 43,8 ( 22,3 giờ, với thời gian sử dụng màng lọc 25,6 ( 20,7 giờ. Theo Lê Thị Diễm Tuyết [3], nồng độ BUN, creatinine máu sau khi ngưng LMLT lần

lượt là 9,9 mmol/l (≈ 27,73 mg%) và 179,6 mmol/l (≈ 2,36 mg%), với thời gian LMLT trung bình 60,5 giờ.

Thời điểm chỉ định LMLT có liên quan với tiên lượng, BN được chỉ định LMLT sớm sẽ có tiên lượng tốt hơn [5, 9]. Tuy nhiên, hiện nay vẫn chưa có sự thống nhất lựa chọn thời điểm để tiến hành LMLT. Trong nghiên cứu này, thời điểm chỉ định LMLT sau khi nhập hồi sức cấp cứu là 1,13 ± 1,87 ngày (sau nhập viện là 4,09 ± 4,55 ngày) (bảng 1). Kết quả này phù hợp với báo cáo của các tác giả trong nước [3, 4].

Mặt khác, quan niệm chỉ định LMLT có sự khác biệt giữa 2 nhóm BN sống và tử vong về chỉ định ‘sớm’ và ‘muộn’.

BUN > 60 mg%, chúng tôi ghi nhận không

**Bảng 3:** Biến đổi nồng độ cytokine trước và sau LMLT.

	TRƯỚC LMLT (T <sub>0</sub> )	T6	T12	T24	Tn
TNF	28,00 ± 38,16	18,04 ± 11,65 <sup>††</sup>	23,65 ( 18,73	21,46 ( 12,2	26,66 ( 19,38
Sống	25,34 ± 16,18	23,09 ± 9,76	24,55 ( 14,92	31,91 ( 11,23	21,55 ( 17,32
Tử vong	34,27 ± 52,64 <sup>§</sup>	17,68 ± 9,99 <sup>††</sup>	29,64 ( 22,37	19,86 ( 9,33 <sup>†</sup>	30,63 ( 17,74
IL-1a	1,66 ( 5,49	0,66 ( 0,83 <sup>††</sup>	0,47 ( 0,50 <sup>††</sup>	0,39 ( 0,50 <sup>††</sup>	0,83 ( 1,59 <sup>††</sup>
IL-1b	29,53 ( 130,31	2,42 ( 1,95 <sup>††</sup>	4,30 ( 8,25 <sup>††</sup>	1,93 ( 1,36 <sup>††</sup>	2,68 ( 1,75 <sup>††</sup>
IL-2	12,60 ( 31,13	5,59 ( 3,19 <sup>†</sup>	5,14 ( 4,01 <sup>†</sup>	13,49 ( 22,89	4,36 ( 3,51 <sup>†</sup>
IL-6	507,8 ( 757,1	559,8 ( 790,7	618,5 ( 992,0	684,2 ( 1069,8	343,6 ( 332,0 <sup>†</sup>
Sống	191,9 ( 299,3	226,2 ( 322,3	212,4 ( 289,1	254,2 ( 365,2	84,75 ( 96,1
Tử vong	756,7 ( 1012,9 <sup>¶¶</sup>	745,8 ( 761,6	776,3 ( 860,2 <sup>¶¶</sup>	520,1 ( 422,7	616,7 ( 236,3
IL-8	1316,5 ( 3117,8	1072,3 ( 1390,7 <sup>†</sup>	1154,1 ( 2048,6	570,4 ( 818,0 <sup>††</sup>	1078,6 ( 1197,6 <sup>†</sup>
IL-10	486,1 ( 1132,7	152,4 ( 269,8	125,3 ( 238,3	108,2 ( 270,1	143,6 ( 323,0
Sống	23,9 ( 19,8	22,0 ( 15,0	23,2 ( 16,2	20,6 ( 15,9	13,5 ( 14,9
Tử vong	657,2 ( 1543,2 <sup>¶¶¶¶</sup>	106,7 ( 157,2 <sup>¶¶¶¶</sup> , ††	133,0 ( 140,7 <sup>¶¶¶¶</sup> , ††	45,7 ( 37,3 <sup>††</sup>	66,5 ( 38,1 <sup>††</sup>

So sánh với thời điểm T<sub>0</sub>: † p < 0,05; †† p < 0,001

So sánh ở từng thời điểm, giữa nhóm sống và tử vong, : ¶¶ p < 0,05; ¶¶¶ p < 0,001

Trọng lượng phân tử của chất tan là một trong những yếu tố quan trọng xác định khả năng thanh thải của LMLT. Cơ chế khuếch tán chủ yếu tác động lên các chất có trọng lượng phân tử nhỏ như urê, creatinine; cơ

chế đối lưu và hấp phụ tác động lên những phân tử có kích thước vừa, như cytokine. Nhiều năm qua, vẫn còn nhiều tranh luận về khả năng thải trừ các chất trung gian viêm của phương thức lọc máu. Một số

ngiên cứu trên thực nghiệm và ở người cho thấy màng lọc tổng hợp thường được dùng trong lọc máu có thể lọc được hầu hết các chất liên quan đến nhiễm khuẩn huyết với những mức độ khác nhau.

*\* Thải trừ yếu tố hoại tử u (TNF- $\alpha$ ):*

TNF- $\alpha$  được xem là một chất trung gian (mediator) quan trọng trong nhiễm khuẩn huyết. Theo De Vriese [7], dạng hoạt động sinh học của TNF- $\alpha$  là một trimer (có trọng lượng phân tử khoảng 52 kDa), hình thành bởi ba monomer, không có hoạt tính sinh học (có trọng lượng phân tử khoảng 17 kDa) và nói chung, phân tử TNF- $\alpha$  hoạt động không thể đi qua các màng lọc thường dùng, có ngưỡng lọc (cut off)  $\leq 30$  kDa. Nghiên cứu này cho thấy nồng độ TNF- $\alpha$  huyết tương giảm có ý nghĩa thống kê ở giờ thứ 6. Tuy nhiên, TNF- $\alpha$  trong huyết tương thay đổi không có ý nghĩa thống kê vào những giờ sau. Chúng tôi phát hiện có TNF- $\alpha$  trong dịch siêu lọc. Thải trừ TNF- $\alpha$  có lẽ liên quan đến hấp phụ (adsorption) của màng lọc và thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$  huyết tương liên quan với tốc độ sản xuất nội sinh TNF- $\alpha$  của cơ thể.

*\* Thải trừ interleukin-6 (IL-6):*

Do trọng lượng phân tử của IL-6 gần với ngưỡng lọc của các màng lọc và phản ứng giữa IL-6 với  $\alpha_2$ -microglobulin nên phân tử này cũng không được thải trừ hiệu quả bởi phương thức LMLT. Nghiên cứu ghi nhận IL-6 thay đổi không có ý nghĩa vào các

thời điểm T6, T12, T24 và Tn so với trước LMLT.

*\* Thải trừ interleukin-1a, interleukin-1b, interleukin-2 và interleukin-8:*

Về lý thuyết, các cytokine tiền viêm có trọng lượng phân tử tương đối thấp như IL-1a, IL-1b, IL-2 và IL-8 (trọng lượng phân tử 8 kDa) sẽ được lọc qua LMLT. Nghiên cứu cho thấy, nồng độ IL-1a, IL-1b, IL-2 và IL-8 trong máu giảm ở giờ thứ 6, 12, 24 và khi ngưng quá trình LMLT.

*\* Thải trừ interleukin-10:*

Do trọng lượng phân tử của IL-10 (MW 35 - 40 kD) lớn hơn ngưỡng lọc nên IL-10 sẽ không được lọc qua LMLT [7]. Trong nghiên cứu này, ở nhóm BN tử vong, nồng độ IL-10 huyết tương giảm có ý nghĩa thống kê kể từ giờ thứ 6. Đồng thời, khác biệt có ý nghĩa giữa nồng độ IL-10 máu giữa nhóm BN tử vong và BN sống ở 12 giờ đầu sau LMLT.

Nghiên cứu BN sống, Trần Ngọc Tuấn cũng nhận thấy LMLT có thể làm giảm rõ nồng độ TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6 và IL-8 [3].

## KẾT LUẬN

Qua 31 BN SĐT vào nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy, bệnh lý cơ bản của BN đa dạng, bao gồm bệnh lý nội khoa, ngoại khoa, đa thương, bỏng, ngộ độc. Choáng nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn huyết nặng chiếm đa số nguyên nhân gây SĐT (61,3%).

Số tạng bị suy chức năng nhiều (trung bình 4,5 tạng), tỷ lệ tử vong cao (54,84%), thời gian nằm viện dài (trung bình 7,65 ngày). Theo dõi diễn biến bệnh các BN SĐT bằng thang điểm SOFA có thể phát hiện bệnh diễn tiến nặng vào các ngày thứ 3 - 5.

BN SĐT có suy thận, trước khi được LMLT, có nồng độ BUN, creatinine và các cytokine máu TNF- $\alpha$ , IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8 và IL-10 rất cao so với trị số bình thường. Phương thức lọc máu tĩnh-tĩnh mạch liên tục có thể thanh thải không chọn lọc đồng thời các cytokine tiền viêm và kháng viêm. Tương ứng của mức độ thanh thải cytokine, cải thiện về lâm sàng của BN SĐT vẫn chưa được thiết lập.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phan Thị Danh. Sử dụng kỹ thuật biochip trong xét nghiệm và ứng dụng lâm sàng cytokines. 2005, <http://www.choray.org.vn/cnsinhhoa.asp>
2. Trương Ngọc Hải, Nguyễn Thị Thu Lành, Nguyễn Minh Tuấn. Áp dụng trị liệu thay thế thận liên tục tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Tạp chí Y học thực hành. 2005, số 7 (515), tr.85-88.
3. Trần Ngọc Tuấn, Nguyễn Tất Thắng, Lê Thế Trung. Đánh giá sự thanh thải các cytokine của kỹ thuật lọc máu liên tục trong điều trị bệnh nhân bỏng nhiễm độc nhiễm trùng. Tạp chí Y học thực hành. 2003, 12.
4. Lê Thị Diễm Tuyết, Giang Thục Anh, Vũ Minh Đức, Lương Quốc Chính, Nguyễn Gia Bình và CS. Kết quả bước đầu áp dụng biện pháp lọc máu liên tục ở bệnh nhân suy đa tạng tại Khoa Điều trị tích cực, Bệnh viện Bạch Mai (từ 12/2004 – 05/2005). Kỷ yếu Hội nghị chuyên đề Hồi sức cấp cứu và chống độc Toàn quốc lần thứ V. 2005, tr.235-245.
5. R. Bellomo, C. Ronco. Continuous haemofiltration in the intensive care unit. Critical Care. 2000, 4 (6), pp.339-345.
6. Rinaldo Bellomo, Vincenzo D'Intini, and Claudio Ronco. Renal replacement therapy in the ICU. In textbook of critical care, E.A. Michell P.Fink, JL Vincent, Patrick M.Kochanek., Elsevier Saunders: Philadelphia. 2005, pp.1151-1158.
7. An S. De Vriese, Francis A. Colardyn, Jan J. Philipp' E, Raymond C. Vanholder, Johan H. De Sutter. N.H. Lameire. Cytokine Removal during continuous hemofiltration in septic patients. J Am Soc Nephrol. 1999, 10, pp.846-853.
8. P. Loisa, T. Rinne, S. Laine, M. Hurme, S. Kaukinen. Anti-inflammatory cytokine response and the development of multiple organ failure in severe sepsis. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2003, 47 (3), pp.319-325.
9. Claudio Ronco, Ciro Tetta, Filippo Mariano, Mary Lou Wratten, Monica Bonello, Valeria Bordoni, Ximena Cardona, Paola Inguaggiato, Lidia Pilotto, Vince d'Intini. R. Bellomo. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: The peak concentration hypothesis. Artificial Organs. 2003, 27 (9), pp.792-801.
10. Vincent JL, Moreno R, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Medicine. 1996, 22, pp.707-710.

