

*Калинин Ф. Н.,
студент*

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

*Седова Д. Д.,
студентка*

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

*Мартынова М. О.,
студентка*

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

*Голованов К. И.,
студент*

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СЕПСИСЕ

Аннотация: Сепсис-ассоциированное повреждение почек у критически больных пациентов снижает выживаемость. Такие факторы как изменения в кровообращении, митохондриальная дисфункция и метаболические изменения, способствуют его развитию. Раннее распознавание и лечение сепсиса, включая антимикробные препараты и поддержку органов, важны

для улучшения результатов. Комплексный подход и мониторинг необходимы для уменьшения последствий и оптимизации лечения пациентов в реанимации.

Ключевые слова: острое почечное повреждение; сепсис-ассоциированное острое почечное повреждение; сепсис-индуцированное острое почечное повреждение; лечение; сепсис; септический шок.

Abstract: Sepsis-associated kidney injury in critically ill patients reduces survival. Factors such as circulatory changes, mitochondrial dysfunction and metabolic alterations contribute to its development. Early recognition and treatment of sepsis, including antimicrobials and organ support, are important to improve outcomes. A comprehensive approach and monitoring is necessary to mitigate the effects and improve patient care in the ICU.

Keywords: acute kidney injury; sepsis-associated acute kidney injury; sepsis-induced acute kidney injury; treatment; sepsis; septic shock

Введение

Сепсис определяется как клинический синдром, характеризующийся угрожающей жизни дисфункцией органов вследствие дисрегуляции ответа организма на инфекцию [1]. При септическом шоке у пациентов проявляются клинические признаки, но, несмотря на адекватную жидкостную реанимацию, пациенты нуждаются в вазопрессорах для поддержания среднего артериального давления (САД) ≥ 65 мм рт. ст. и имеют уровень лактата в сыворотке крови > 2 ммоль/л. У таких больных существенно повышается смертность [2].

Эти варианты соответствуют определениям Третьего международного консенсуса 2016 года (Sepsis-3), целью которого было дать более точную классификацию для характеристики сепсиса. Это стало возможным благодаря более глубокому представлению изменений в функции органов, морфологии, биологии и иммунологии, вызываемых сепсисом [2].

За последние два десятилетия критерии определения острого повреждения почек (ОПП) изменились. В настоящее время наиболее распространенное определение ОПП основано на рекомендациях Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Согласно этим рекомендациям, ОПП определяется наличием любого из следующих критериев: повышение уровня креатинина сыворотки крови (SCr) не менее чем на 0,027 ммоль/л в течение 48 ч; увеличение SCr в $\geq 1,5$ раза по сравнению с исходным уровнем, которое известно или предположительно произошедшее в течение предшествующих 7 дней; или объем выделяемой мочи $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч [3]. В дальнейшем тяжесть ОПП классифицируется на основании критериев, представленных в таблице 1, которые учитывают значения SCr и/или объем выводимой мочи [3].

У критически больных пациентов сепсис связан с 25-75% зарегистрированных случаев ОПП [4]. Хотя в настоящее время не существует универсального единого мнения относительно определения сепсис-ассоциированного острого повреждения почек (СА-ОПП), было предложено, чтобы оно включало в себя наличие как сепсиса (согласно критериям Sepsis-3) и ОПП (согласно критериям KDIGO) [4,5].

Таблица 1.

Стадирование ОПП в соответствии с рекомендациями KDIGO.

	Критерии сывороточного креатинина	Выделение мочи
Этап 1	SCr в 1,5-1,9 раза выше исходного значения ИЛИ SCr $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	$< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6-12 ч
Этап 2	SCr в 2,0-2,9 раза больше исходного уровня	$< 0,5$ мл/кг/ч в течение ≥ 12 ч
Этап 3	SCr повышается до 3,0 раз от исходного уровня	$< 0,3$ мл/кг/ч в течение ≥ 24 ч

ИЛИ Повышение SCr до $\geq 4,0$ мг/дл (≥ 354 мкмоль/л) ИЛИ Необходимость начала заместительной почечной терапии	ИЛИ Анурия в течение ≥ 12 ч
--	-------------------------------------

Это охватывает широкий спектр гетерогенных патофизиологических механизмов, включая прямые последствия самой инфекции или нарушения регуляции реакции организма, и непрямые механизмы, развивающиеся как следствие сепсиса или терапии сепсиса (например, ОПП, вызванная антимикробными препаратами) [4]. В этих условиях был предложен суб-фенотип СА-ОПП, при котором сепсис является доминирующим фактором повреждения тканей, тем самым исключая повреждение как косвенное следствие сепсиса или его лечения. Этот суб-фенотип назван сепсис-индуцированной ОПП [4].

Хотя СА-ОПП часто встречается у критически больных пациентов, оценить истинную частоту и распространенность этого заболевания довольно сложно, в первую очередь из-за отсутствия стандартизированного определения СА-ОПП и использования различных критериев сепсиса и ОПП в разных исследованиях, что ставит под угрозу обобщение данных.[7].

В целом, СА-ОПП связана со значительным увеличением риска смертности во время госпитализации (от двух до шести раз) и повышает вероятность последующего прогрессирования до хронической болезни почек (ХБП) [3]. В частности, СА-ОПП несет в себе больший риск внутрибольничной смертности и более длительной госпитализации по сравнению с ОПП, обусловленным другими причинами. [6].

Патофизиология

СА-ОПП возникает в результате сложных и гетерогенных механизмов, приводящих к повреждению. Эти механизмы могут быть прямым следствием инфекции и связанного с ней ответа хозяина, а могут быть косвенными последствиями сепсиса или его лечения.

Несколько патофизиологических механизмов могут взаимодействовать и приводить к ОПП у септических пациентов, включая системное и почечное воспаление, микроциркуляторную дисфункцию и макроциркуляторные нарушения, митохондриальную дисфункцию, метаболическое перепрограммирование и дисрегуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [4].

Начальный ответ врожденного иммунитета при сепсисе запускается воздействием DAMPs, которые представляют собой эндогенные молекулы, высвобождающиеся из поврежденных клеток, и PAMPs (таких как небольшие молекулярные мотивы, включая липополисахарид (ЛПС) и двухцепочечную РНК), служащих лигандами для рецепторов, находящихся либо на поверхности клетки, таких как Toll-подобные рецепторы, либо в цитозоле, таких как нуклеотидный домен олигомеризации (NOD)-подобные рецепторы. Активация этих рецепторов инициирует транскрипцию и высвобождение интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин (IL)-1 и IL-6 [7].

При сепсисе дисрегуляция врожденного иммунного ответа хозяина на патоген характеризуется усилением системного и почечного воспаления. Наблюдается гиперэкспрессия маркеров воспаления, усиление окислительного стресса и активация коагуляционного каскада. Провоспалительные медиаторы активируют как систему комплемента, так и реакцию врожденного иммунитета [7].

Ранее считалось, что основной движущей силой начального повреждения при СА-ОПП являются макроциркуляторные нарушения, возникающие при сепсисе и обусловленные несоответствием спроса и

перфузии. Повышенный синтез оксида азота, индуцированный цитокинами, приводит к генерализованной вазодилатации артерий и снижению системного сосудистого сопротивления, увеличивая риск нарушения перфузии органов в условиях повышенного метаболического спроса [5]. Однако, по-видимому, здесь задействовано гораздо больше сопутствующих факторов.

Дисфункция эндотелия, вызванная воспалительными и окислительными медиаторами, наряду с нарушениями свертывания крови и нарушением гликокаликса, может способствовать развитию микроциркуляторной дисфункции даже при сохраненном состоянии макрососудов [5]. Функциональные исследования с использованием интравитальной видеомикроскопии при ЛПС-индуцированном сепсисе у мышей продемонстрировали нарушение перитубулярного капиллярного кровотока, что способствовало стрессу канальцев и повреждению почек [8]. Снижение функциональной активности капилляров предшествовало почечной дисфункции [8]. Более поздние исследования с использованием многопараметрической фотоакустической микроскопии (измерение в реальном времени изменений концентрации гемоглобина (Hb), насыщения Hb кислородом и кровотока в перитубулярных капиллярах *in vivo*) показали, что сепсис вызывает значительное снижение насыщения Hb кислородом в перитубулярных капиллярах и снижение уровня АТФ в почках, что подтверждает роль микроциркуляторной дисфункции в СА-ОПП [9].

При СА-ОПП несколько механизмов вовлечены в дисрегуляцию структуры митохондрий (например, потеря и набухание митохондрий из-за ишемии и открытие пор переходной проницаемости митохондрий, которые высвобождают проапоптотические медиаторы), динамики (изменение баланса между слиянием и делением) и биогенеза [10].

Повреждение тканей при сепсисе происходит как в результате прямого патогенного повреждения, так и в результате дисрегуляции воспалительного ответа хозяина на инфекцию. При СА-ОПП раннее перепрограммирование

метаболических путей иммунных и неиммунных клеток может влиять на степень острой и/или хронической дисфункции органов [5]. Предполагается, что при сепсисе тубулярные эпителиальные клетки на ранних этапах метаболизма переходят от окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу (через комплекс Akt/mTOR1/hypoxia inducible factor 1 α), что приводит к анаболической, провоспалительной стадии. Позже происходит переключение на окислительное фосфорилирование, что приводит к противовоспалительной, катаболической стадии.

Первоначальный переход к аэробному гликолизу обеспечивает перераспределение энергии на критические процессы, включая синтез макромолекул, и при этом гарантирует достаточное количество энергии для жизненно важных функций клетки. Это также снижает генерацию реактивных форм кислорода и, как следствие, повреждение митохондрий [7]. Кроме того, сдвиг в сторону аэробного гликолиза необходим для тренированного иммунитета, позволяя врожденной иммунной системе развивать память и изменять ответ на будущие повреждения.

С другой стороны, сохранение провоспалительного ответа приводит к циклической тенденции к повреждению тканей и дисфункции органов. Способность возвращать метаболизм к окислительному фосфорилированию имеет огромное значение для адекватной деэскалации воспаления, помогая предотвратить хроническое воспаление, которое может привести к фиброзу почек и ХБП [7].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важнейшую роль в регулировании артериального давления, гомеостазе жидкости и электролитов, а также в регуляции скорости гломерулярной фильтрации. Считается, что эта система нарушается при критических заболеваниях, таких как сепсис.

В дальнейшем траектория восстановления после ОПП зависит от нескольких факторов, включая генетическую предрасположенность,

предшествующие сопутствующие заболевания, основную ХБП и тяжесть ОПП [4,5].

Возможность восстановления физиологических процессов в почках зависит от перехода к адаптивным механизмам репарации, которые включают восстановление эндотелия, а также пролиферацию и редифференцировку тубулярных эпителиальных клеток [4]. Если же, напротив, происходит переход эндотелия в мезенхиму, потеря плотности перитубулярных капилляров, интерстициальный фиброз и атрофия канальцев, то возникает дезадаптивный механизм восстановления. Последний сценарий повышает риск развития ХБП, особенно при повторном повреждении.

Лечение

Профилактика СА-ОПП является сложной задачей, так как на момент поступления у большинства пациентов уже имеется СА-ОПП. Риск развития СА-ОПП повышают несколько факторов, таких как предшествующие хронические заболевания (например, гипертония и диабет), источник и тяжесть, которых не могут быть изменены. Поэтому основные задачи заключаются в раннем распознавании сепсиса, оказании неотложной медицинской помощью и начале лечения [1,5].

Наиболее распространенные мероприятия включают своевременное назначение соответствующих антимикробных препаратов для контроля или устранения источника инфекции, наряду с жидкостной реанимацией, вазоактивными препаратами и другими мерами поддержки органов (например, механическая вентиляция легких или заместительная почечная терапия), если это необходимо.

Назначение противомикробных препаратов

При подозрении на сепсис необходимо собрать посев и немедленно назначить антибактериальные препараты, в идеале - в течение часа после поступления [1]. Выбор антибиотиков должен основываться на нескольких факторах, включая историю болезни и сопутствующие заболевания,

симптомы указывающие на вероятный очаг инфекции, имеющиеся иммунные дефекты, наличие инвазивных устройств, а также местные особенности распространенности и резистентности микроорганизма.

По возможности следует избегать нефротоксичных препаратов (например, аминогликозидов). В каждом конкретном случае следует тщательно учитывать конкретные клинические условия и оценивать соотношение риска и пользы.

Рекомендуется мониторинг уровня препаратов в плазме крови с учетом их фармакокинетических/фармакодинамических свойств, чтобы избежать неоправданно высоких, токсичных уровней [1].

Жидкостная реанимация

Немедленное введение внутривенных жидкостей является важнейшим шагом в лечении сепсиса и обеспечивает восстановление внутрисосудистого объема, поддержание адекватной перфузии и доставки кислорода в ткани [1]. Современные рекомендации по лечению сепсиса предписывают начать реанимацию с болюсного введения жидкости (не менее 30 мл/кг в течение первых трех часов) [1]. Также необходим непрерывный мониторинг за реакцией пациента на жидкостную реанимацию, в идеале с использованием динамических показателей для предотвращения чрезмерной или недостаточной реанимации, которые могут повлечь неблагоприятный исход [1].

В ряде исследований было показано, что положительный баланс жидкости во время и после ОПП является важным фактором, связанным с увеличением смертности. Считается, что это происходит из-за дисфункции эндотелия, увеличения преднагрузки на сердце, что ухудшает сердечный выброс и почечную перфузию, а также из-за усиления внутрибрюшного отека тканей, который может нарушить почечный венозный дренаж [11].

Руководство Sepsis-3 рекомендует использовать кристаллоиды в качестве жидкости первой линии для реанимации [1]. Однако несмотря на то,

что сбалансированные кристаллоиды часто используются в этих условиях, не было выявлено клинических преимуществ сбалансированных растворов перед 0,9% раствором хлорида натрия в исследованиях BaSICS и PLUS, а также в мета-анализе [12].

Протокольный подход к ведению больных, включающий 6-часовую жидкостную реанимацию: введение внутривенных жидкостей, вазопрессоров, инотропов и переливание эритроцитов для достижения заранее определенных целей, был предложен в качестве систематического подхода к лечению пациентов с септическим шоком. Тем не менее, три крупных рандомизированных клинических исследования, в которых сравнивалось ведение по протоколу со стандартным лечением, не продемонстрировали по сравнению со стандартным лечением улучшения исходов у пациентов с септическим шоком в отношении смертности или необходимости переливания цельной крови [13].

Вазоактивные препараты

Несколько вазоактивных препаратов применяются в тех случаях, когда среднее артериальное давление (САД) остается неадекватным, несмотря на реанимационные мероприятия, например, при септическом шоке. В ходе нескольких крупномасштабных исследований была предпринята попытка определить, какому подмножеству пациентов может помочь применение таких препаратов, как норадреналин, эпинефрин, вазопрессин и допамин, а также ангиотензина II и левосимендана. Международные руководства рекомендуют использовать норадреналин в качестве препарата первой линии; при неэффективности рекомендуется добавлять вазопрессин вместо увеличения дозы норадреналина [1].

Эта рекомендация основана на результатах нескольких клинических исследований, показавших лучшие результаты и/или меньшее количество нежелательных явлений при использовании норэпинефрина по сравнению с другими вазоактивными препаратами [14].

Современные рекомендации Surviving Sepsis Campaign рекомендуют начальное целевое значение САД не менее 65 мм рт. ст. у пациентов с септическим шоком [1]. Однако у пациентов с предсуществующей гипертензией оптимальное значение САД является предметом дискуссий, поскольку ожидается сдвиг кривой ауторегуляции давления-потока в органах вправо, и более высокое САД, что теоретически может лучше обеспечить перфузию тканей [15].

Другие руководства подчеркивают это, рекомендуя индивидуально подбирать целевое артериальное давление. И хотя они сохраняют первоначальную рекомендацию касательно значений АД ≥ 65 мм рт. ст., но предлагают более высокие целевые значения АД у септических пациентов с гипертензией в анамнезе и у пациентов, которые демонстрируют клиническое улучшение при повышении артериального давления [16].

Заместительная почечная терапия (ЗПТ)

Пациентам с тяжелой острой почечной недостаточностью (ОПП) может потребоваться ЗПТ, причем показания к ее началу не различаются между острым повреждением почек, связанным с сепсисом (СА-ОПП) и другими типами острого повреждения почек [3,4].

В рандомизированном клиническом исследовании ELAIN (Early versus late Initiation of RRT in Critically ill patients with AKI) 231 тяжелобольной пациент со 2-й стадией ОПП и уровнем нейтрофил-желатиназа-ассоциированного липокалина в плазме выше 150 нг/мл были рандомизированы на раннее или отсроченное начало ЗПТ. Стратегия раннего начала ЗПТ позволила снизить 90-дневную смертность, а также продолжительность пребывания в стационаре [17]. Напротив, в исследовании Artificial Kidney Initiation for Kidney Injury (AKIKI), в котором 620 пациентов с тяжелой ОПП, требующей механической вентиляции и/или инфузии катехоламинов, были рандомизированы на раннюю или отсроченную

стратегию ЗПТ, не было выявлено существенной разницы в 60-дневной смертности [18].

Недавно в исследовании IDEAL-ICU (Initiation of Dialysis Early Versus Delayed in the Intensive Care Unit) с участием 477 пациентов с септическим шоком и тяжелой ОПП не было выявлено существенной разницы в 90-дневной смертности между стратегиями ранней и отсроченной ЗПТ [19]. Аналогичным образом, в многонациональном RCT с участием 2927 критически больных пациентов с тяжелым острым повреждением почек (STARRT-AKI), более половины из которых страдали сепсисом, не было выявлено преимуществ в смертности в течение 90 дней при использовании стратегии ускоренной ЗПТ по сравнению со стандартной стратегией [20].

Слишком раннее начало ЗПТ может неоправданно подвергнуть пациентов, которые могли бы восстановить функцию почек только при консервативном лечении, потенциальным побочным эффектам [18]. В IDEAL-ICU 29% пациентов в группе с отсроченной стратегией не нуждались в ЗПТ, поскольку у них произошло спонтанное восстановление функции почек [19]. В группах с ранним началом ЗПТ было зарегистрировано больше побочных эффектов, таких как гипотензия, гипофосфатемия и связанные с катетером нозокомиальные инфекции [18,20].

Таким образом, что касается сроков начала ЗПТ, то, по-видимому, нет никаких доказательств пользы и потенциального вреда от более раннего начала.

Доза ЗПТ в условиях СА-ОПП была изучена, и в настоящее время доказано, что рекомендуемая доза составляет 20-25 мл/кг/ч при непрерывной ПЗТ [21]. В нескольких исследованиях не удалось продемонстрировать преимущества увеличения дозы ЗПТ [22].

Что касается выбора между интермиттирующей и непрерывной ЗПТ, то здесь различий не выявлено. Поэтому при СА-ОПП можно использовать оба метода при условии, что доставляемая доза составляет 20-25 мл/кг/ч

(непрерывная ЗПТ) или Kt/V 3,9 в неделю (прерывистый диализ) [23].

Важными факторами могут быть доступность техники и опыт персонала.

Экстракорпоральные методы лечения

Использование экстракорпоральных методов лечения для удаления циркулирующего эндотоксина изучалось в условиях септического шока. Теоретически, удаление таких веществ, как циркулирующий эндотоксин и/или цитокины, может благоприятно повлиять на снижение частоты развития септических механизмов, однако в настоящее время нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать их использование в условиях септического шока или СА-ОПП [24].

Механическая вентиляция

Механическая вентиляция может быть необходима некоторым пациентам с сепсисом и септическим шоком для обеспечения адекватной оксигенации, вентиляции и/или проходимости дыхательных путей. В таких условиях риск развития ОПП возрастает до трех раз [33]. В этом процессе участвуют несколько факторов: механические, нейрогормональные и воспалительные механизмы.

Механические факторы возникают при использовании вентиляции с положительным давлением (PPV), которая повышает внутригрудное давление, вызывая снижение сердечного выброса за счет уменьшения венозного возврата. Во время механической вентиляции пагубные нейрогормональные медиаторы действуют через симпатическую стимуляцию и ренин-ангиотензиновую систему, что приводит к изменению внутрипочечного кровотока от коры к продолговатому мозгу. Это приводит к снижению скорости гломерулярной фильтрации и увеличению реабсорбции натрия, что требует повышенного потребления кислорода, ухудшая баланс кислородного снабжения и спроса [25].

Третьим фактором является системный выброс медиаторов воспаления из легких в условиях вентиляторно-индуцированного повреждения легких (ВИПЛ) [26]. Повреждение легочного эпителия и эндотелиальных клеток активирует каскад врожденного иммунитета, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α . Это усугубляет воспалительный каскад, уже присутствующий в возникновении и развитии СА-ОПП.

В частности, использование больших приливных объемов при PPV, по-видимому, повышает риск баротравмы и/или волюмотравмы и, следовательно, риск ВИПЛ. В экспериментах с использованием сыворотки кроликов, подвергшихся травмирующей механической вентиляции с высоким приливным объемом, удалось вызвать *in vitro* апоптоз эпителиальных клеток в почке [27].

У многих критически больных септических пациентов механическая вентиляция неизбежна. Такие меры, как отказ от использования высоких приливных объемов при PPV, если это возможно в соответствии с клиническим статусом пациента, позволяют снизить риск ОПП, связанный с механической вентиляцией.

Выводы

СА-ОПП может быть определена по одновременному наличию критериев сепсиса и ОПП и имеет сложный патофизиологический фундамент, который до сих пор до конца не изучен. Сообщалось о таких факторах, как системное и почечное воспаление, дисрегуляция митохондрий, микроциркуляторная дисфункция, микроциркуляторные изменения, метаболическое перепрограммирование и дисфункция РААС. Оперативная диагностика и лечение в соответствии с передовыми практическими рекомендациями имеют решающее значение, поскольку своевременных и эффективных мер профилактики обычно не существует. Рекомендуется раннее назначение антимикробных препаратов, контроль источника и

жидкостная реанимация, а также вазоактивные препараты и меры по поддержке органов по необходимости.

Дальнейшее изучение основных механизмов может помочь прояснить наличие индивидуальных различий, возникающий в процессе ответа на лечение с целью эффективного лечения СА-ОПП и улучшения прогноза.

Использованные источники

1. Evans, L.; Rhodes, A.; Alhazzani, W.; Antonelli, M.; Coopersmith, C.M.; French, C.; Machado, F.R.; McIntyre, L.; Ostermann, M.; Prescott, H.C.; et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit. Care Med.* 2021, 49, E1063–E1143.
2. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.-D.; Coopersmith, C.M.; et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA—J. Am. Med. Assoc.* 2016, 315, 801–810.
3. KDIGO Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012, 2, 1–138.
4. Zarbock, A.; Nadim, M.K.; Pickkers, P.; Gomez, H.; Bell, S.; Joannidis, M.; Kashani, K.; Koyner, J.L.; Pannu, N.; Meersch, M.; et al. Sepsis-associated acute kidney injury: Consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat. Rev. Nephrol.* 2023, 19, 401–417.
5. Peerapornratana, S.; Manrique-Caballero, C.L.; Gómez, H.; Kellum, J.A. Acute kidney injury from sepsis: Current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* 2019, 96, 1083–1099.
6. Bagshaw, S.M.; Uchino, S.; Bellomo, R.; Morimatsu, H.; Morgera, S.; Schetz, M.; Tan, I.; Bouman, C.; Macedo, E.; Gibney, N.; et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: Clinical characteristics and outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 2, 431–439.

7. Kuwabara, S.; Goggins, E.; Okusa, M.D. The Pathophysiology of Sepsis-Associated AKI. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2022, 17, 1050–1069.
8. Wu, L.; Tiwari, M.M.; Messer, K.J.; Holthoff, J.H.; Gokden, N.; Brock, R.W.; Mayeux, P.R. Peritubular capillary dysfunction and renal tubular epithelial cell stress following lipopolysaccharide administration in mice. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007, 292, F261–F268.
9. Sun, N.; Zheng, S.; Rosin, D.L.; Poudel, N.; Yao, J.; Perry, H.M.; Cao, R.; Okusa, M.D.; Hu, S. Development of a photoacoustic microscopy technique to assess peritubular capillary function and oxygen metabolism in the mouse kidney. *Kidney Int.* 2021, 100, 613–620.
10. Zhang, X.; Agborbesong, E.; Li, X. The role of mitochondria in acute kidney injury and chronic kidney disease and its therapeutic potential. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 11253.
11. Patil, V.P. Fluid overload and acute kidney injury. *Indian J. Crit. Care Med.* 2020, 24, S94–S97.
12. Zampieri, F.G.; Machado, F.R.; Biondi, R.S.; Freitas, F.G.R.; Veiga, V.C.; Figueiredo, R.C.; Lovato, W.J.; Serpa-Neto, A.; Paranhos, J.L.R.; Guedes, M.A.V.; et al. Effect of Intravenous Fluid Treatment with a Balanced Solution vs. 0.9% Saline Solution on Mortality in Critically Ill Patients: The BaSICS Randomized Clinical Trial. *JAMA—J. Am. Med. Assoc.* 2021, 326, 818–829.
13. Yealy, D.M.; Kellum, J.A.; Huang, D.T.; Barnato, A.E.; Weissfeld, L.A.; Pike, F.; Terndrup, T.; Wang, H.E.; Hou, P.C.; LoVecchio, F.; et al. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* 2014, 370, 1683–1693.
14. Gordon, A.C.; Mason, A.J.; Thirunavukkarasu, N.; Perkins, G.D.; Cecconi, M.; Cepkova, M.; Pogson, D.G.; Aya, H.D.; Anjum, A.; Frazier, G.J.; et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: The VANISH randomized clinical trial. *JAMA—J. Am. Med. Assoc.* 2016, 316, 509–518.

15. Leone, M.; Asfar, P.; Radermacher, P.; Vincent, J.L.; Martin, C. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: A critical reappraisal of the literature. *Crit. Care* 2015, 19, 101.
16. Cecconi, M.; De Backer, D.; Antonelli, M.; Beale, R.; Bakker, J.; Hofer, C.; Jaeschke, R.; Mebazaa, A.; Pinsky, M.R.; Teboul, J.L.; et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014, 40, 1795–1815.
17. Zarbock, A.; Kellum, J.A.; Schmidt, C.; Van Aken, H.; Wempe, C.; Pavenstädt, H.; Boanta, A.; Gerß, J.; Meersch, M. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinical trial. *JAMA—J. Am. Med. Assoc.* 2016, 315, 2190–2199.
18. Gaudry, S.; Hajage, D.; Schortgen, F.; Martin-Lefevre, L.; Pons, B.; Boulet, E.; Boyer, A.; Chevrel, G.; Lerolle, N.; Carpentier, D.; et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 122–133.
19. Barbar, S.D.; Clere-Jehl, R.; Bourredjem, A.; Hernu, R.; Montini, F.; Bruyère, R.; Lebert, C.; Bohé, J.; Badie, J.; Eraldi, J.-P.; et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 1431–1442.
20. STARRT-AKI Investigators. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 240–251.
21. Palevsky, P.M.; Zhang, J.H.; Star, R.A.; Smith, M.W. Design of the VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network (ATN) Study: Intensive versus Conventional Renal Support in Acute Renal Failure. *Clin. Trials* 2005, 2, 423–435.
22. Park, J.T.; Lee, H.; Kee, Y.K.; Park, S.; Oh, H.J.; Han, S.H.; Joo, K.W.; Lim, C.-S.; Kim, Y.S.; Kang, S.-W.; et al. High-Dose Versus Conventional-Dose Continuous Venovenous Hemodiafiltration and Patient and Kidney Survival and

Cytokine Removal in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2016, 68, 599–608.

23. Zarbock, A.; Koyner, J.L.; Gomez, H.; Pickkers, P.; Forni, L. Sepsis-associated acute kidney injury—Treatment standard. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2023, 39, 26–35.

24. Dellinger, R.P.; Bagshaw, S.M.; Antonelli, M.; Foster, D.M.; Klein, D.J.; Marshall, J.C.; Palevsky, P.M.; Weisberg, L.S.; Schorr, C.A.; Trzeciak, S.; et al. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients with Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA—J. Am. Med. Assoc.* 2018, 320, 1455–1463.

25. van den Akker, J.P.C.; Egal, M.; Groeneveld, J.A.B. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* 2013, 17, R98.

26. Hepokoski, M.; Englert, J.A.; Baron, R.M.; Crotty-Alexander, L.E.; Fuster, M.M.; Beitler, J.R.; Malhotra, A.; Singh, P. Ventilator-induced lung injury increases expression of endothelial inflammatory mediators in the kidney. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2017, 312, F654–F660.

27. Imai, Y.; Parodo, J.; Kajikawa, O.; de Perrot, M.; Fischer, S.; Edwards, V.; Cutz, E.; Liu, M.; Keshavjee, S.; Martin, T.R.; et al. Injurious Mechanical Ventilation and End-Organ Epithelial Cell Apoptosis and Organ Dysfunction in an Experimental Model of Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2003, 289, 2104–2112.