

## SOUHRN VÝSLEDKŮ

Prokázali jsme, že je možné vytvořit dobře fungující experimentální model, který věrně napodobuje klinickou praxi, umožňuje rozsáhlou chirurgickou instrumentací, extenzivní sledování a monitoraci na různých patofyziologických úrovních a dovoluje tak nejen lépe pochopit jednotlivé patofyziologické děje, ale zároveň detailní analýzu jednotlivých terapeutických intervencí. Věříme, že takto etablovaný model, může i v budoucnu napomáhat k poznání patogeneze kritických stavů a dovolí např. testování nových diagnostických či léčebných přístupů.

Na tomto modelu jsme dále přispěli do mozaiky patofyziologie akutního poškození ledvin v sepsi. Za podmínek adekvátně tekutinově resuscitované sepse a septického šoku se nejvíce snížení průtoku renální tepnou s následnou globální ischemií ledviny hlavním patogenetickým mechanismem AKI. Zajímavým zjištěním bylo navýšení renálního žilního tlaku. Tato renální žilní kongesce zasluhuje bezpochyby nadále pozornost v klinice i experimentu. Jednou ze známých interakcí v MODS je kardio-renální syndrom, který se může rozvinout nejen u septických pacientů, ale i např. u pacientů s chronickým srdečním selháváním a jak napovídají některé poslední studie, právě u takových pacientů renální žilní kongesce může významně ovlivňovat nejen vlastní renální funkce, ale i v konečném důsledku nepřímo ovlivňovat mortalitu. Lze tedy spekulovat, zda by posun v terapeutickém přístupu s příklonem k razantnější a včasější selektivní redukci žilního městnání, nepřinesl této skupině pacientů prospěch.

Z naší práce je zřejmé, že je-li zachována adekvátní perfúze ledviny, spočívá deteriorace ledvinných funkcí spíše v komplexní interakci mikrovaskulárních, tubulárních a zánětlivých faktorů. Z klinického pohledu nadále trvá v úvodní fázi septického šoku zásadní potřeba agresivní tekutinové resuscitace k udržení adekvátní volémie a perfúzního tlaku. Další kauzální léčebné možnosti však v tuto chvíli neexistují a snahou tedy musí být minimalizovat iatrogenní inzulty a včas odstranit vyvolávající příčinu, infekci. Vzhledem ke skutečnosti, že tubulární mikrocirkulace a navazující tubulární epiteliální dysfunkce se jeví časnou „obětí“ sepse, intenzivní výzkum se nyní obrací k farmakologickým možnostem ovlivnění renální mikrovaskulární, resp. tubulární epiteliální dysfunkce.

Absence histologických známek akutní tubulární nekrózy a přítomnost pouze mírných změn za stavu manifestního ledvinného selhávání by mohla podporovat nově formulovanou teorii orgánové dysfunkce, teorii buněčné hibernace. V této teorii hrají zásadní roli mitochondrie.

Působením oxidativního/nitrosativního stresu dochází k porušení procesu oxidativní fosforylace se snížením produkce vysokoenergetických fosfátů s navozením hypometabolického stavu, který připomíná zvířecí hibernaci. Orgánová dysfunkce by v takovém případě byla pouze odrazem snahy zabránit kompletnímu energetickému zhroucení v kritickém stavu a představovala by pouze adaptivní stav na těžký prozánětlivý stav. Pokud by tato teorie byla pravdivá, mohla by v budoucnu opět naprosto změnit terapeutický přístup.

Kromě výše zmíněných současných možností terapie septických pacientů s AKI se v souladu se stávajícími doporučeními a závěry velkých klinických studií, a s přihlédnutím k výsledkům našich experimentů, nepřikláníme k využití mimotělních očišťovacích metod v „non-renální“ indikaci k léčbě sepse. Vyšší dávky kontinuálních metod či hybridní metody jako je CPFA nepřinášejí pacientům žádný prospěch a z patofyziologického hlediska nevedou k příznivému ovlivnění jakéhokoli biologického systému. Léčebně by tak měly být využívány pouze ke kontrole vnitřního prostředí u pacientů v septickém šoku se současně přítomnou ledvinnou dysfunkcí.