

Význam endoteliálního glykokalyxu v intenzivní péči

David Astapenko



20. 11. 2021

Konflikt zájmu

Honorovaná přednášková a publikační činnost pro firmu CSL Behring

Osnova sdělení

Fyziologie endoteliálního glykokalyxu (EG)

Biologická relevance EG v intenzivní péči

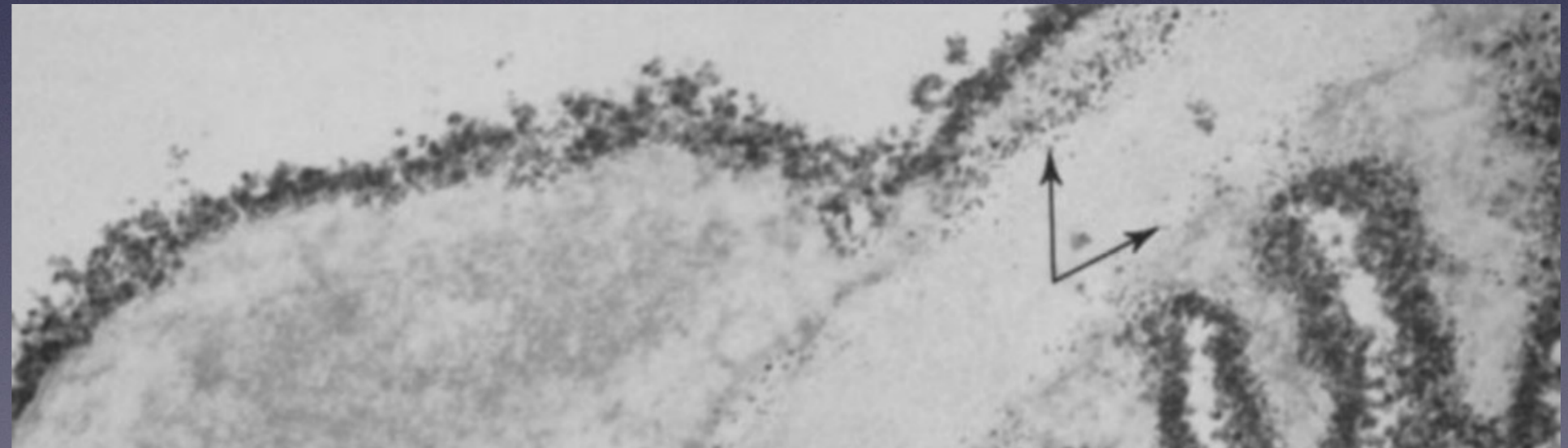
Tekutinová terapie a specifická role albuminu

Koncept endoteliopatie u kriticky nemocných

Postupy protekce a reparace EG

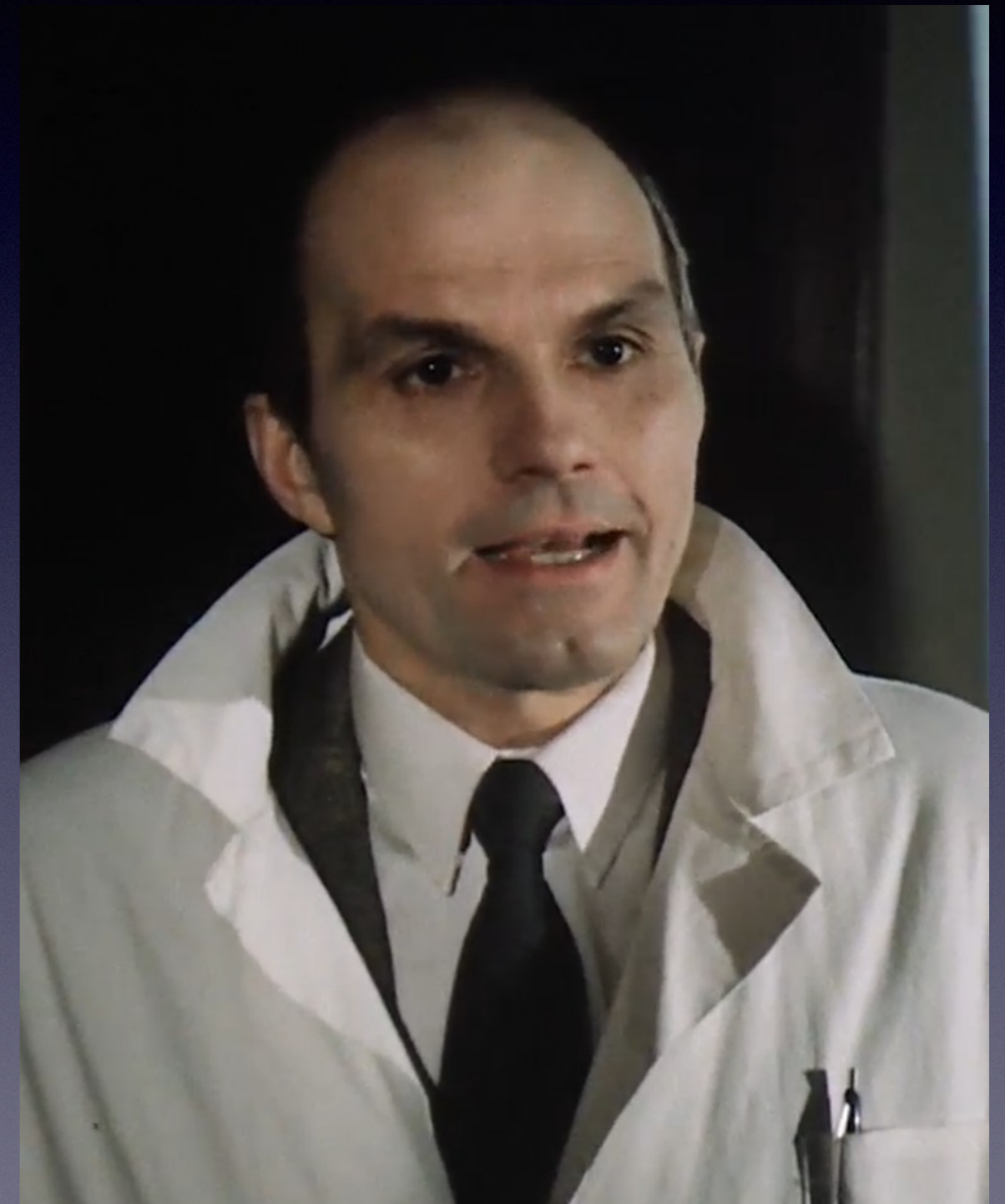
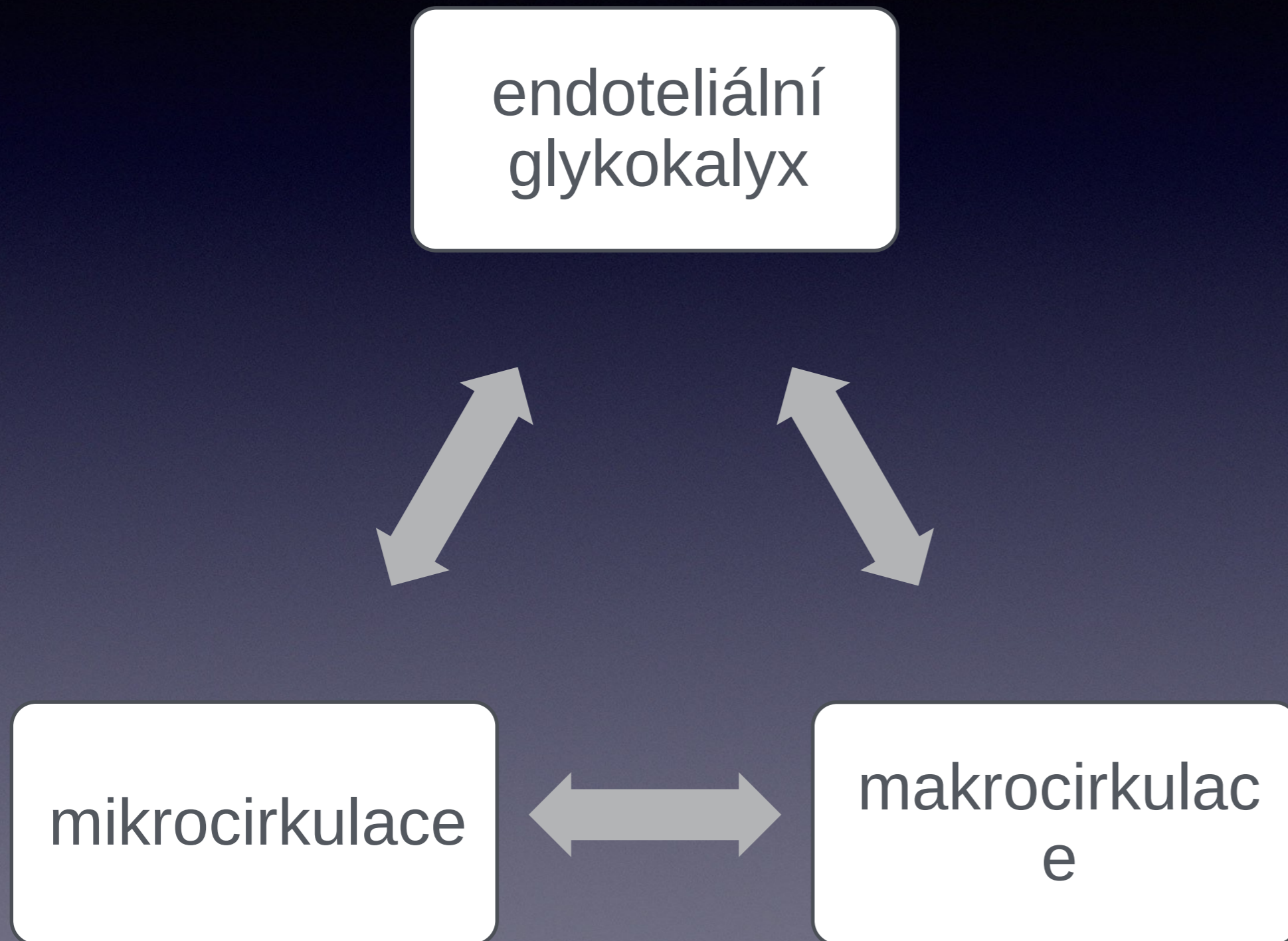


Boulevard du Temple
Paříž, 1838



Luft JH., Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red, Fed Proc, 1966, Nov-Dec; 25(6): 1773-83.

Fyziologie endoteliálního glykokalyxu





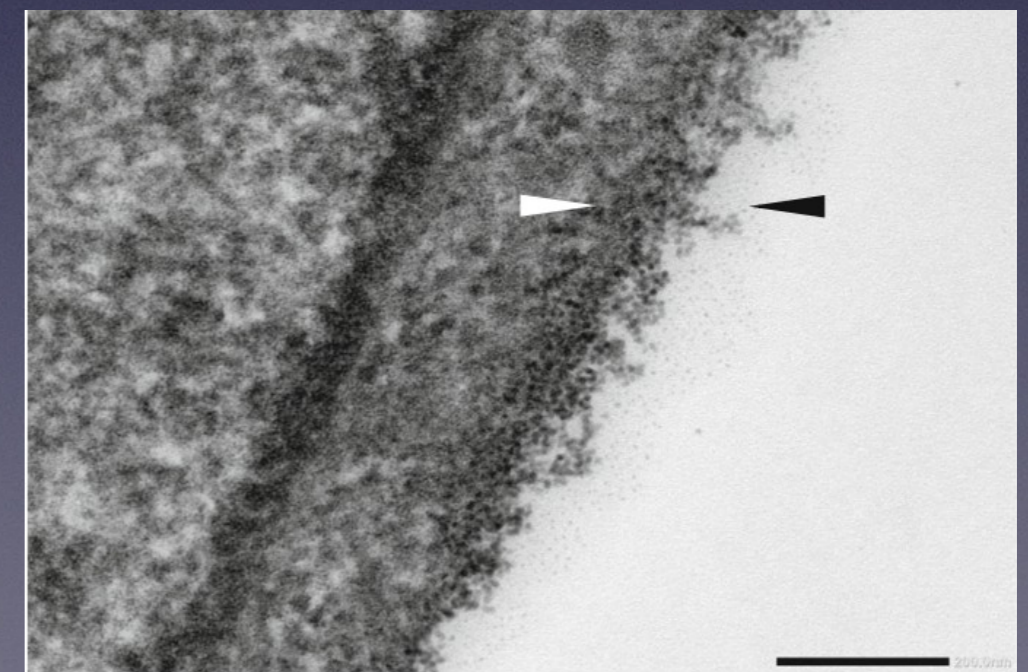
Fyziologie EG

Ubikviterní sacharidová struktura na endoluminální straně endoteliálních buněk

Důležité biologické funkce

Nutný pro správnou funkci mikrocirkulace - EG bez mikrocirkulace neexistuje

Ovlivnění v kritických stavech
i naší léčbou



Biologické funkce EG

Intravaskulární kompartment

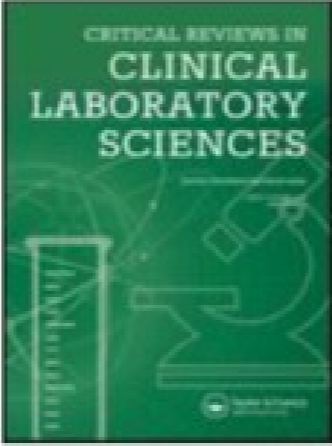
1 – 1,7 L plazmy

Fluidokoagulační rovnováha

Buněčná signalizace a zánět

Mechanotransdukce

Kapilární permeabilita



Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences

ISSN: 1040-8363 (Print) 1549-781X (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ilab20>

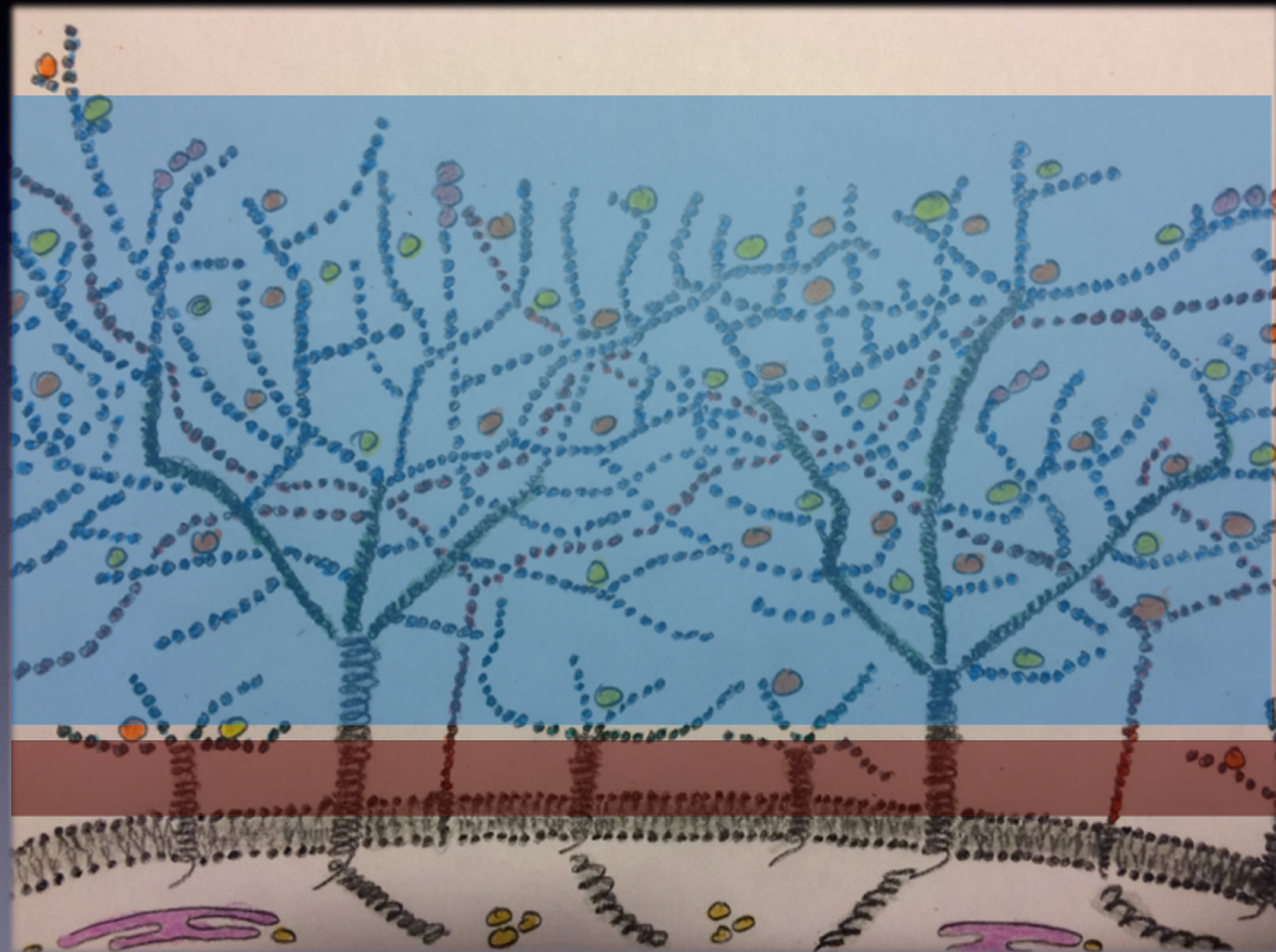
Targeting the endothelial glycocalyx in acute critical illness as a challenge for clinical and laboratory medicine

Vladimir Cerny, David Astapenko, Florian Brettner, Jan Benes, Radomir Hyspler, Christian Lehmann & Zdenek Zadak

Ultrastruktura EG

EG

sub – glykokalyx

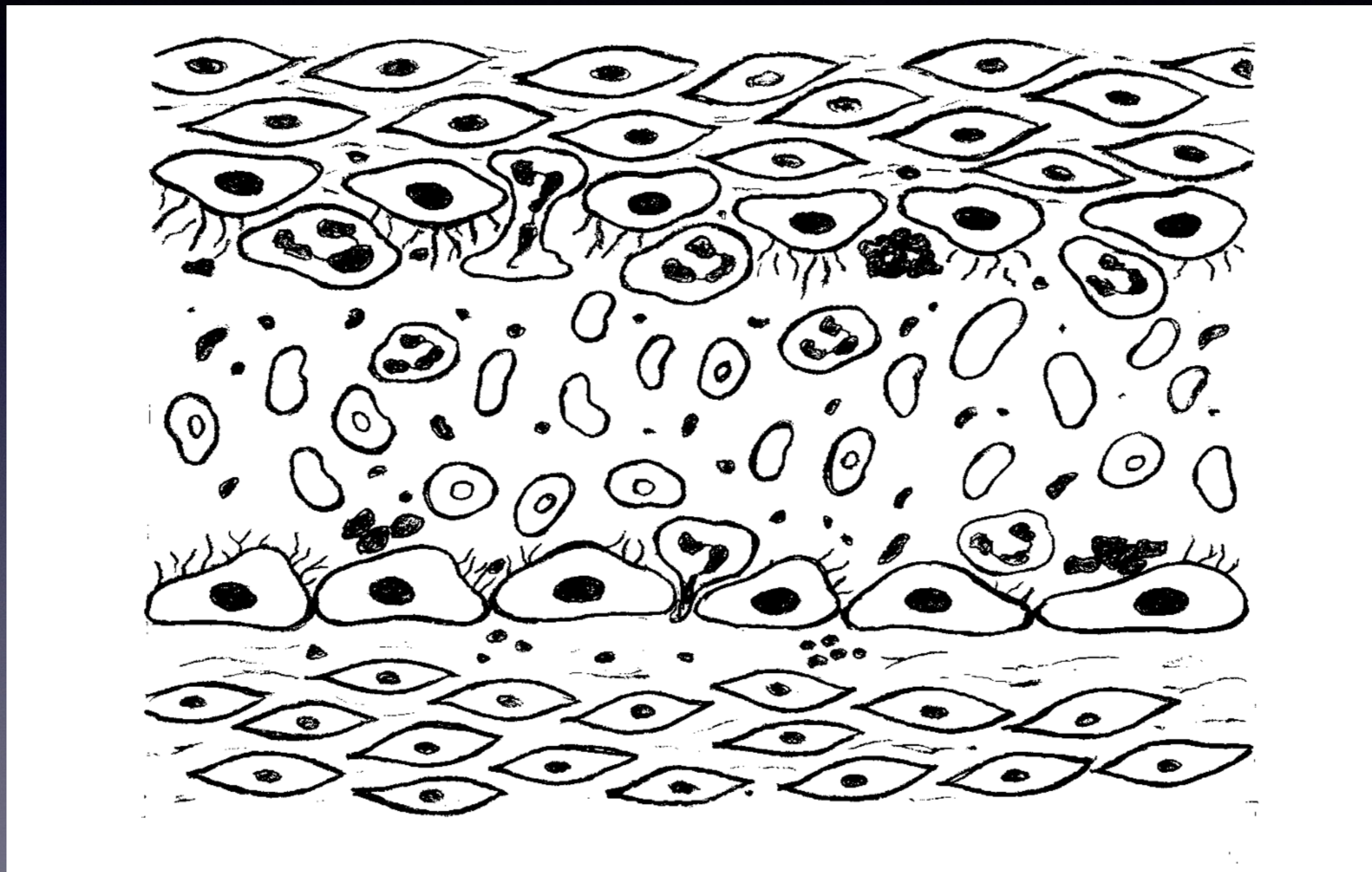


Tekutinová terapie ve vztahu k mikrocirkulaci



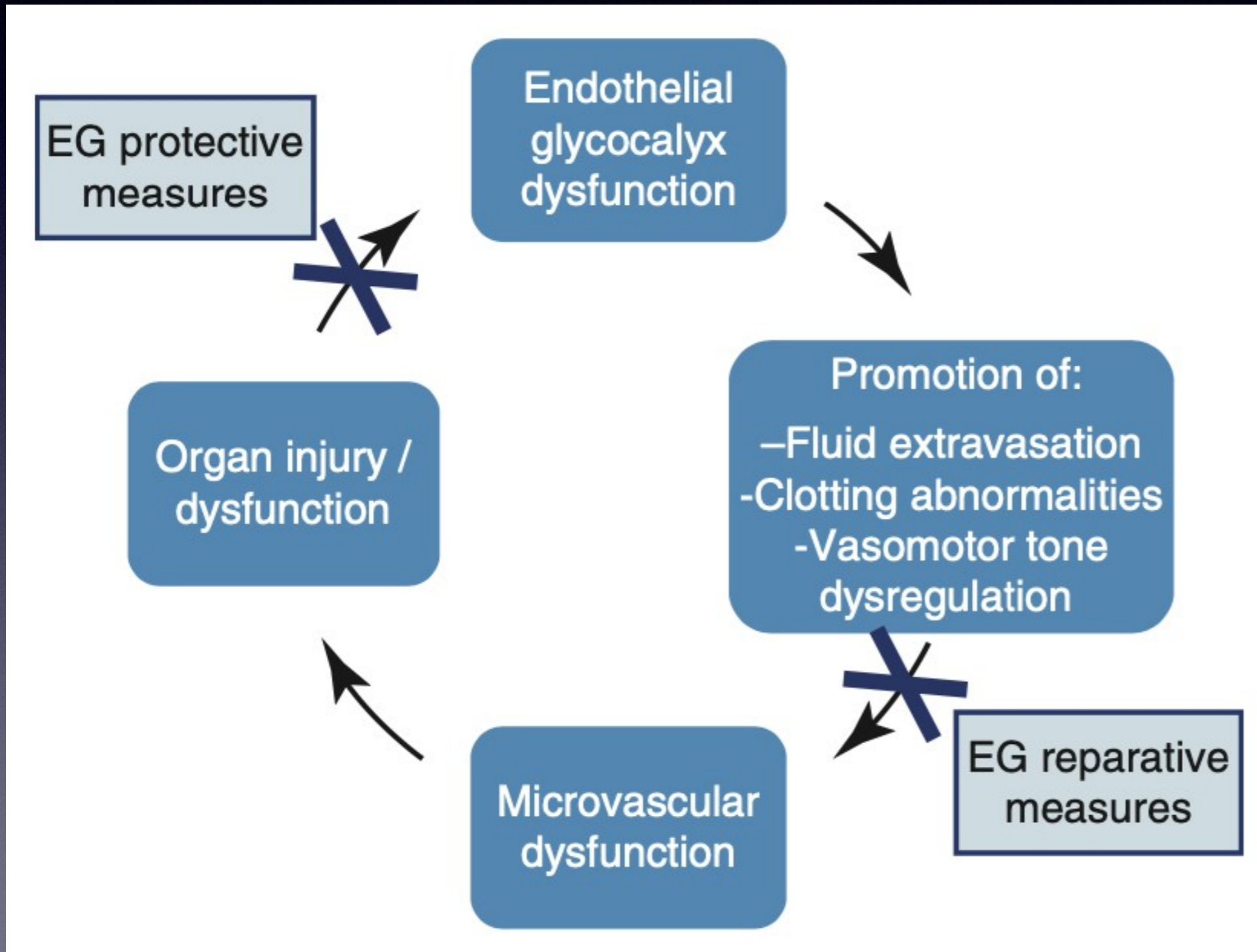
Výzkum fyzikálně chemických vlastností roztoků v kontextu tekutinové terapie (video s laskavým svolením ing. Jašíkové, TUL)

Biologická relevance EG v kritických stavech



Clinical Relevance of the Endothelial Glycocalyx in Critically Ill Patients

D. Astapenko, J. Benes, and V. Cerny



2020

Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2020

Edited by Jean-Louis Vincent

 Springer

Tekutinová terapie ve vztahu k mikrocirkulaci

Klinický efekt tekutin se zásadně odvíjí od stavu EG a mikrocirkulace

Významný patofyziologický faktor v rozvaze nad načasováním a volbou podávaných tekutin

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Endoteliální glykokalyx a tekutinová terapie v intenzivní a perioperační medicíně

Astapenko D.^{1,2}, Pouska J.^{3,4}, Černý V.^{1,2,5,8}, Beneš J.^{3,4,9}

Astapenko D, Pouska J, Černý V, Beneš J, Endoteliální glykokalyx a tekutinová terapie v intenzivní a perioperační medicíně, Anest intenziv Med. 2017; 28: 289–296.

Tekutinnová terapie ve vztahu k funkci EG

Astapenko *et al.* *BMC Anesthesiology* (2019) 19:238
<https://doi.org/10.1186/s12871-019-0896-2>


BMC Anesthesiology

REVIEW

Open Access

Endothelial glycocalyx in acute care surgery – what anaesthesiologists need to know for clinical practice



David Astapenko^{1,2,3}, Jan Benes^{4,5,6}, Jiri Pouska^{4,5}, Christian Lehmann^{7,8,9,10,11}, Sufia Islam¹² and Vladimir Cerny^{1,2,3,7,13*} 

→ Vyhnout se hypervolémii a hypernatrémii

The Effect of Fluid Loading and Hypertonic Saline Solution on Cortical Cerebral Microcirculation and Glycocalyx Integrity

Vlasta Dostalova¹, David Astapenko¹, Vlasta Dostalova Jr¹, Jaroslav Kraus¹,
Vladimir Cerny^{1 2 3 4}, Alena Ticha⁵, Radomir Hyspler⁵, Vera Radochova⁶, Jiri Paral⁶,
Pavel Dostal¹

30 ml/kg/h
(Sepsis guidelines)

Hypervolémie je asociovaná se
změnou PBR

Aktivace metaloproteináz přes
ANP a BNP

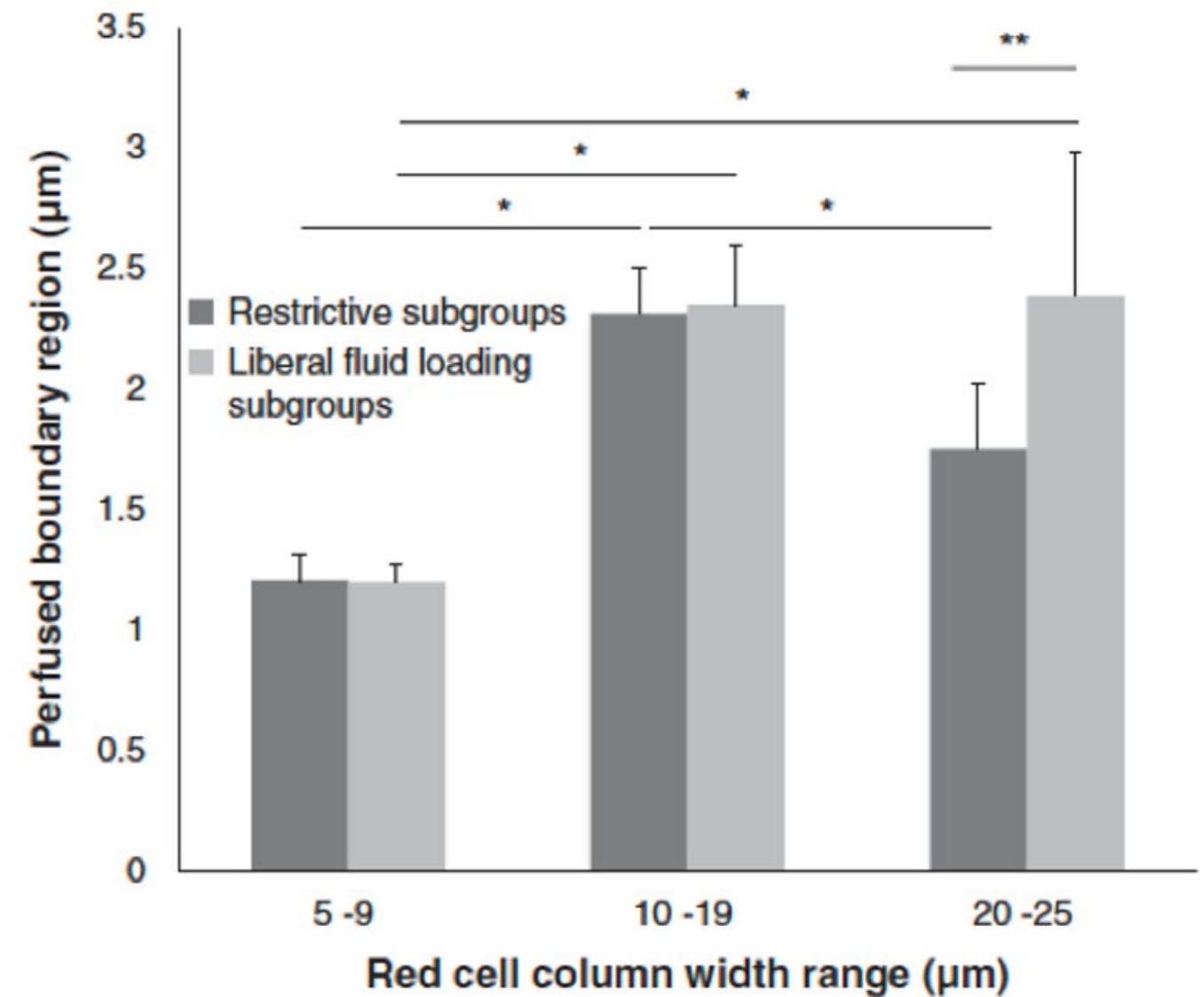


FIGURE 2. Microvascular perfused boundary region according to the red blood cell column width range. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

Effect of acute hypernatremia induced by hypertonic saline administration on endothelial glycocalyx in rabbits

David Astapenko¹, Vlasta Dostalova¹, Vlasta Dostalova¹, Jaroslav Kraus¹, Vera Radochova², Pavel Dostal¹, Alena Ticha³, Radomir Hyspler³, Christian Lehmann^{4 5}, Vladimir Cerny^{1 4 6 7}

	T1	T2	<i>p</i> value
Osmo [mmol/l]	297 (6.37)	329 (5.3)	<0.0001
Na [mmol/l]	140 (3.07)	157 (2.57)	<0.0001
Cl [mmol/l]	103 (4.6)	122 (3.21)	<0.0001
Gly [mmol/l]	12.7 (1.99)	11.4 (2.5)	0.001
pH	7.44 (0.06)	7.37 (0.04)	<0.0001
pCO ₂ [kPa]	5.4 (0.61)	5.8 (0.54)	0.0007
pO ₂ [kPa]	23.5 (2.6)	22.9	
BE [mmol/l]	3.3 (3.27)	-0.25	
HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	27 (2.96)	25	
Hb [g/l]	92 (8.27)	88	
Htc	0.29 (0.03)	0.27	

	T1	T2	<i>p</i> value
PBR [μm]	1.98 (0.3)	2.17 (0.18)	0.05
SDC-1 [ng/l]	1.23 (0.36)	1.31 (0.33)	0.3
PBR brain [μm]	1.88 (0.33)	1.85 (0.36)	0.55

PBR - perfused boundary region in sublingual microcirculation, SDC-1 - syndecan one, PBR brain - perfused boundary region in pial microcirculation.

Tekutinová terapie a cirkulační koherence

Cirkulační koherence: intervence ke zlepšení makrohemodynamických parametrů vede ke zlepšení mikrocirkulace

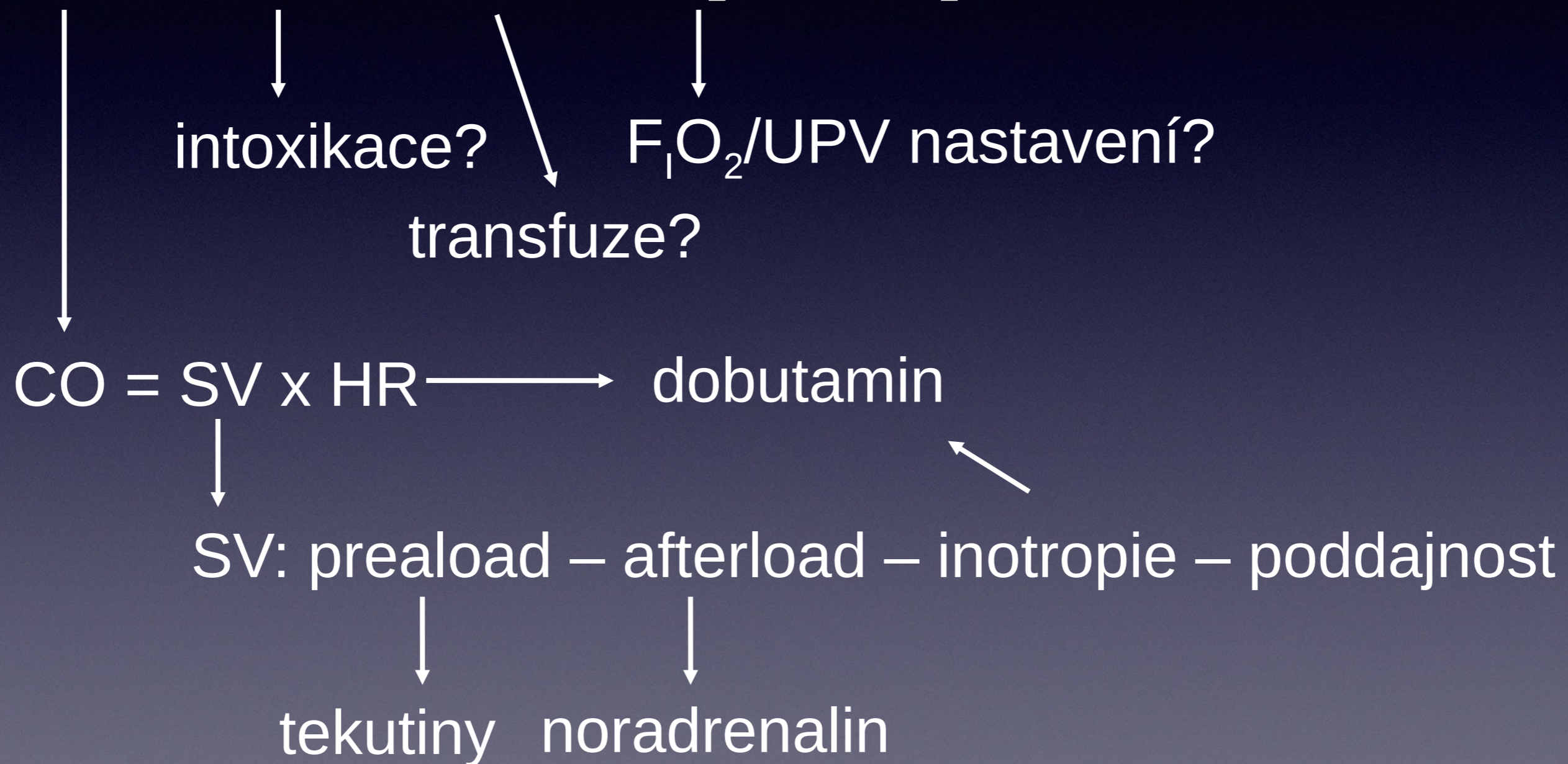
→ ztráta koherence např. u septického šoku

Vliv probíhající patologie (sepsy vs. trauma)

Vliv tekutinové terapie → fyzikálně – chemické vlastnosti podávaných infuzních roztoků

Cirkulační koherence

$$DO_2 = CO \times 1,34 \times [Hb] \times SpO_2 + (paO_2 \times 0,003)$$



Cirkulační koherence


SV: preaload – afterload – inotropie

↓ ↓ ↓
tekutiny noradrenalin dobutamin



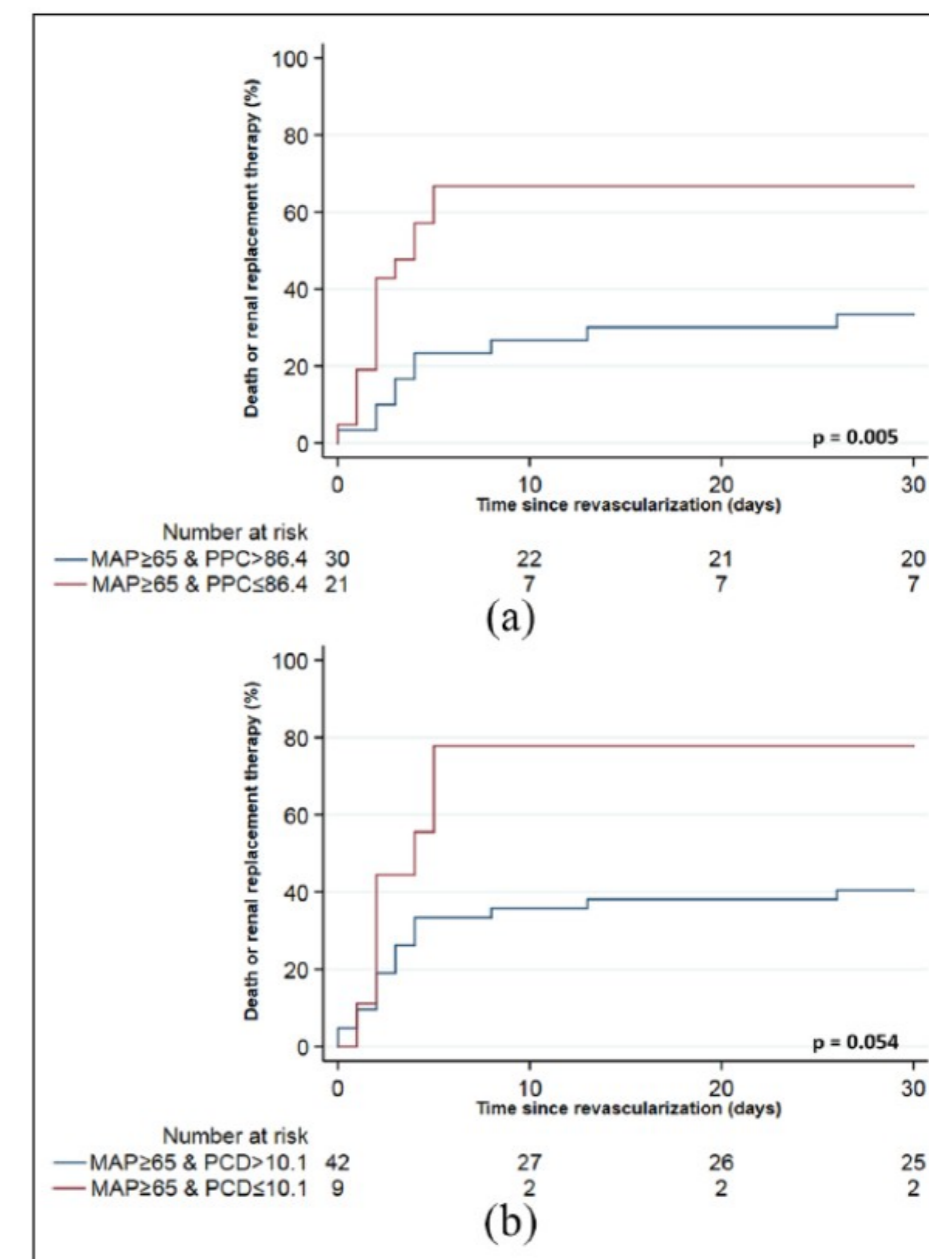
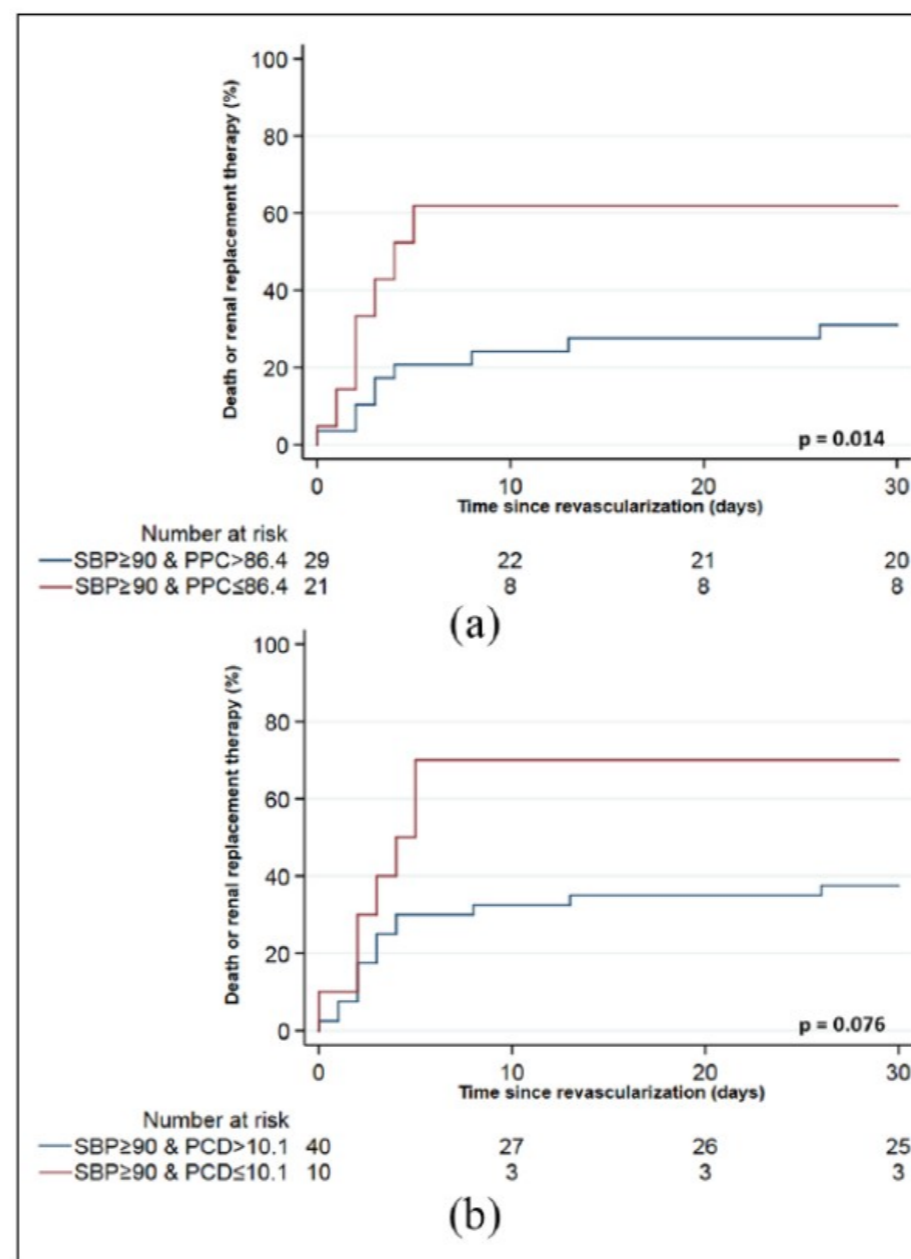
dysfunkce mikrocirkulace, poškození EG

Prognostic implications of microcirculatory perfusion versus macrocirculatory perfusion in cardiogenic shock: a CULPRIT-SHOCK substudy

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care
 2020, Vol. 9(2) 108–119
 © The European Society of Cardiology 2019
 Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
 DOI: 10.1177/2048872619870035
journals.sagepub.com/home/acc


Gilbert WM Wijntjens¹, Karl Fengler², Georg Fuernau³,
 Christian Jung⁴, Corstiaan den Uil^{5,6}, Sakir Akin^{6,7},
 Tim P van de Hoef¹, Rokas Šerpytis⁸, Roberto Diletti⁶, José PS Henriques¹
 Pranas Šerpytis⁸, Holger Thiele² and Jan J Piek¹

Ztráta cirkulační koherence zvyšuje mortalitu



Mikrocirkulací řízená tekutinová terapie

Současný stav odborného poznání zatím neumožňuje klinickou implementaci tohoto konceptu

- Vnímání podávání tekutin nejen z pohledu úpravy srdečního výdeje a krevního tlaku, ale i jako potenciálně účinný nástroj k ovlivnění cirkulační koherence a dodávky kyslíku na buněčné úrovni
- Destrukce EG je reálný fenomén, který může mít projevy nejen na úrovni biochemické, ale i v makroskopickém měřítku (progrese šoku)

> [Clin Hemorheol Microcirc.](#) 2020;75(2):243-253. doi: 10.3233/CH-190784.

Microcirculation-guided protection strategy in hemodynamic therapy

[Pan Pan](#)^{1, 2}, [Longxiang Su](#)¹, [Dawei Liu](#)¹, [Xiaoting Wang](#)¹

Review > [Front Vet Sci.](#) 2021 May 13;8:625708. doi: 10.3389/fvets.2021.625708.
eCollection 2021.

Fluid Therapy and the Microcirculation in Health and Critical Illness

[Edward S Cooper](#)¹, [Deborah C Silverstein](#)²

Albumin



1941 – Pearl Harbour



2018 – Soldiers' Field, MN

Funkce albuminu ve vztahu k EG

Intrakce s glykoproteinovou sítí EG – odpuzování

Stabilizace struktury

Mikroreologie

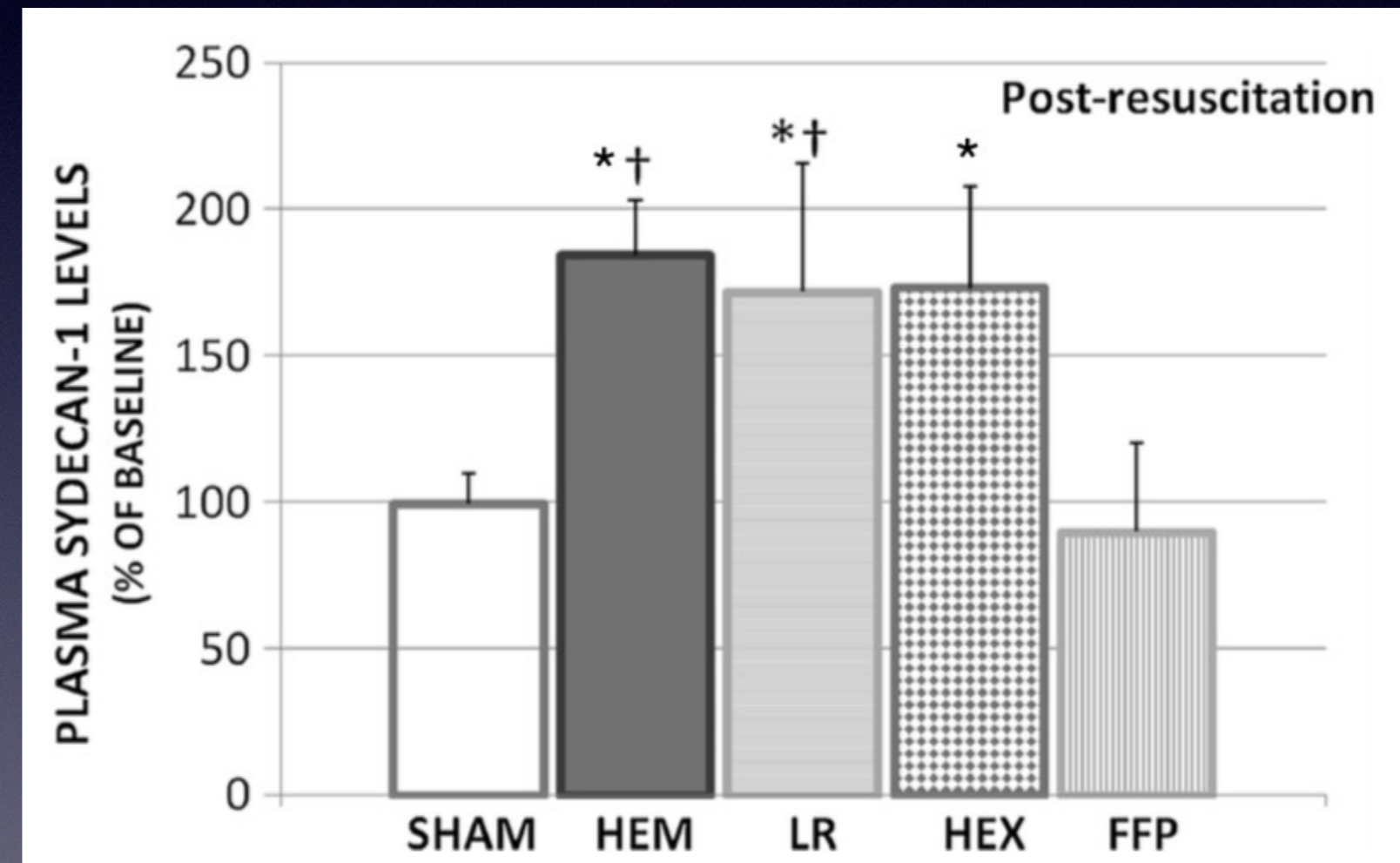
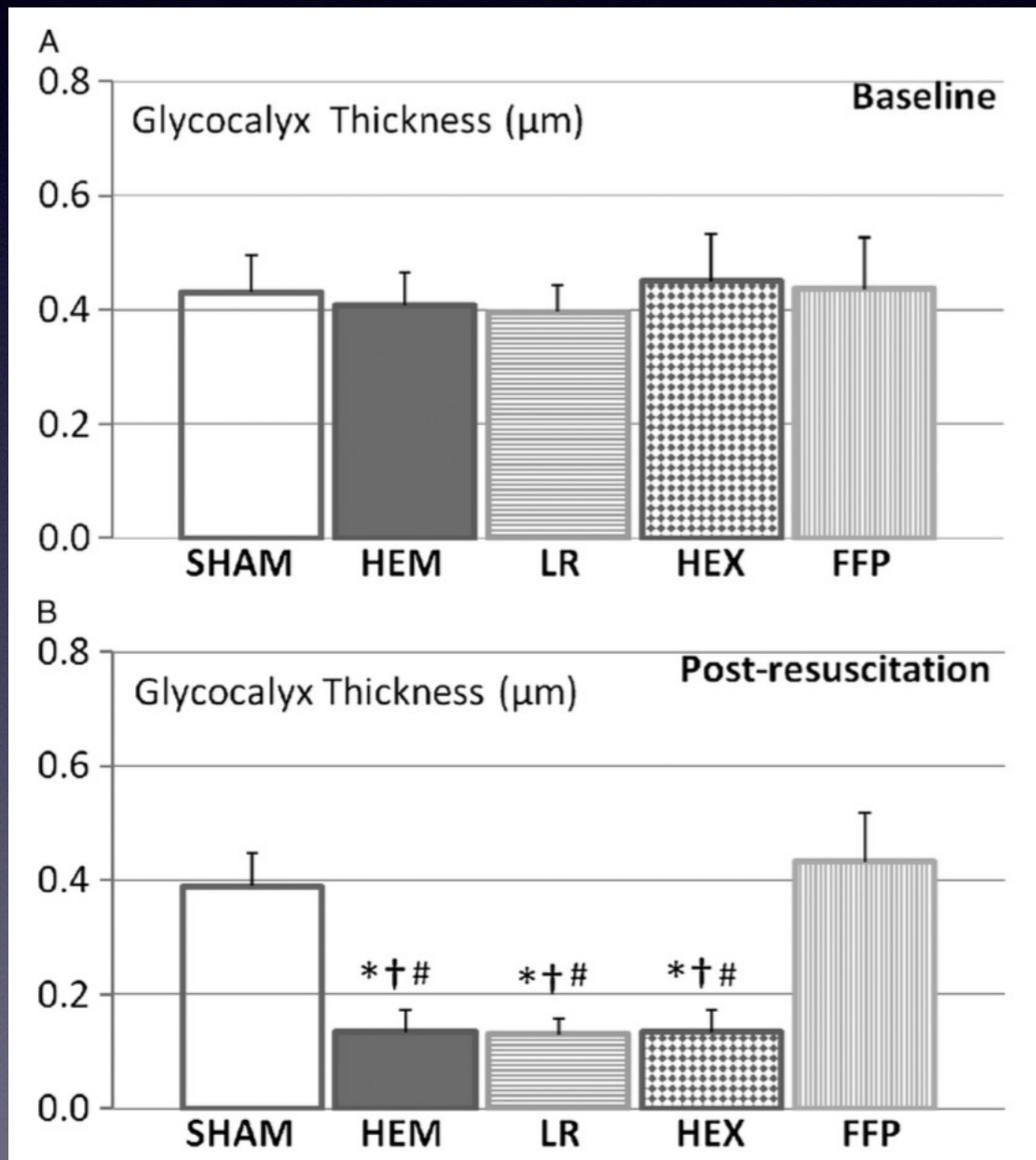
Sfingozin-1-fosfát

- Správná funkce endoteliálních buněk, metabolismus mitochondrií, inhibice EG degradujících enzymů
- Transport albuminem z erytrocytů a trombocytů



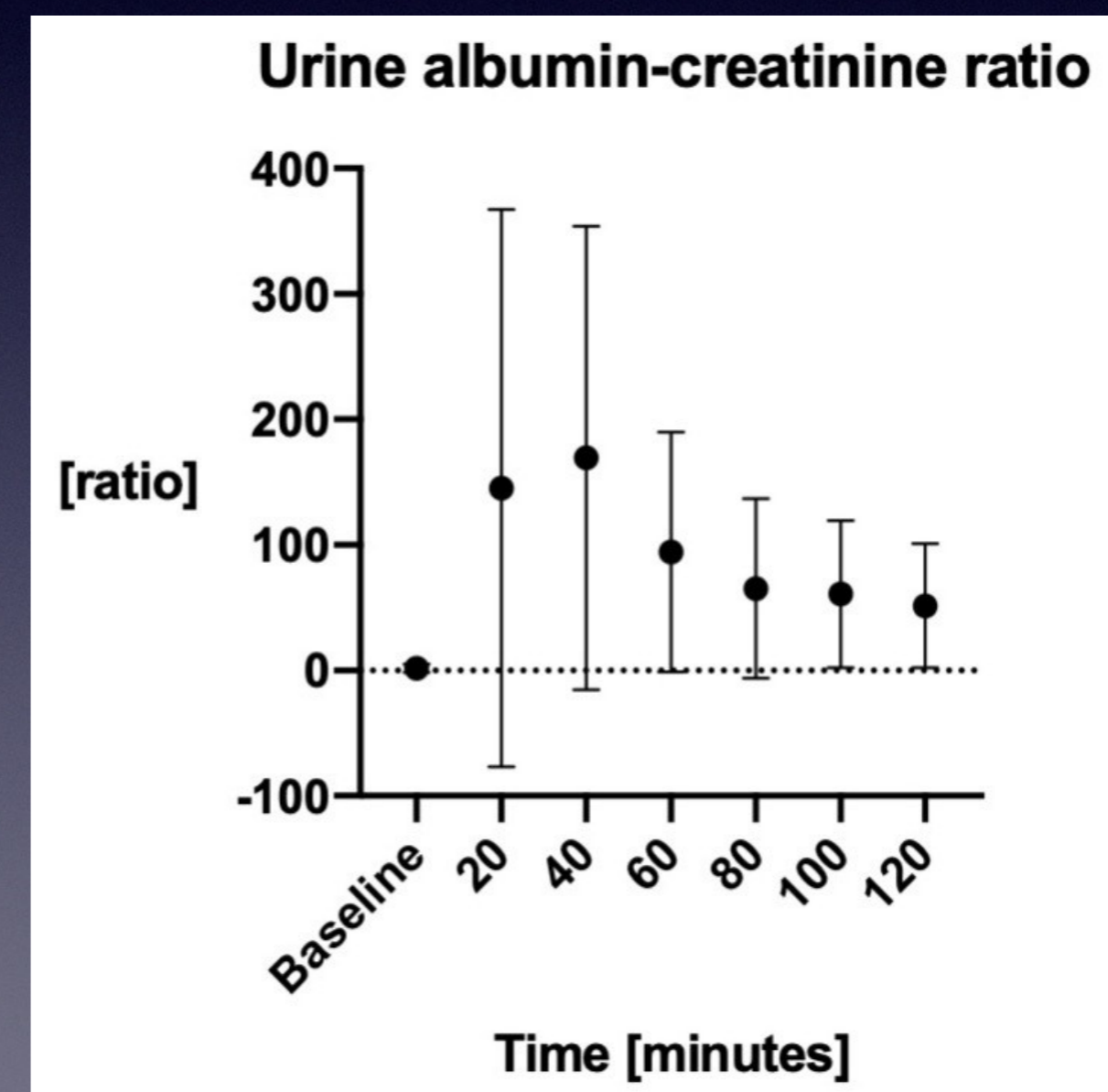
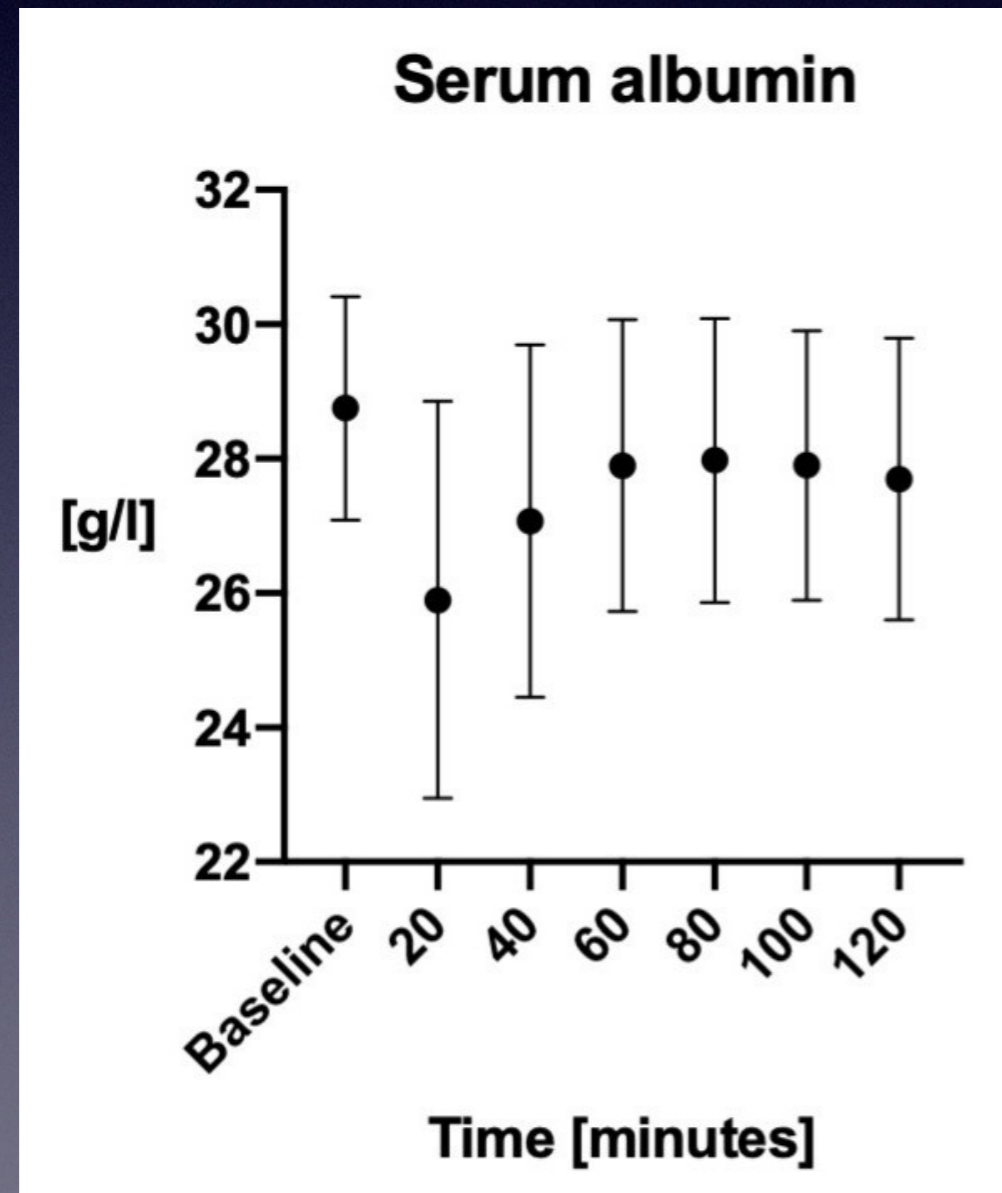
Evaluation of resuscitation fluids on endothelial glycocalyx, venular blood flow, and coagulation function after hemorrhagic shock in rats.

Torres LN¹, Sondeen JL, Ji L, Dubick MA, Torres Filho I.



A porcine model of endothelial glycocalyx damage by enzymatic digestion: A pilot study

David Astapenko^{1 2}, Alena Ticha³, Radomir Hyspler^{2 3}, Adela Tomasova³, Pavel Navratil^{2 4}, Ondrej Maly^{2 5 6}, Renata Cerna Parizkova^{1 2}, Dana Cizkova⁷, Shin Chua Huey², Christian Lehmann⁸, Manu L N G Malbrain^{9 10}, Vladimir Cerny^{1 2 11 12 8}





Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Critical Care

journal homepage: www.jccjournal.org



Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin[☆]

Jean Louis Vincent, MD, PhD^{a,*}, Daniel De Backer, MD, PhD^b, Christian J. Wiedermann, MD^c



Protekcce EG na modelu ischemie – reperfuze

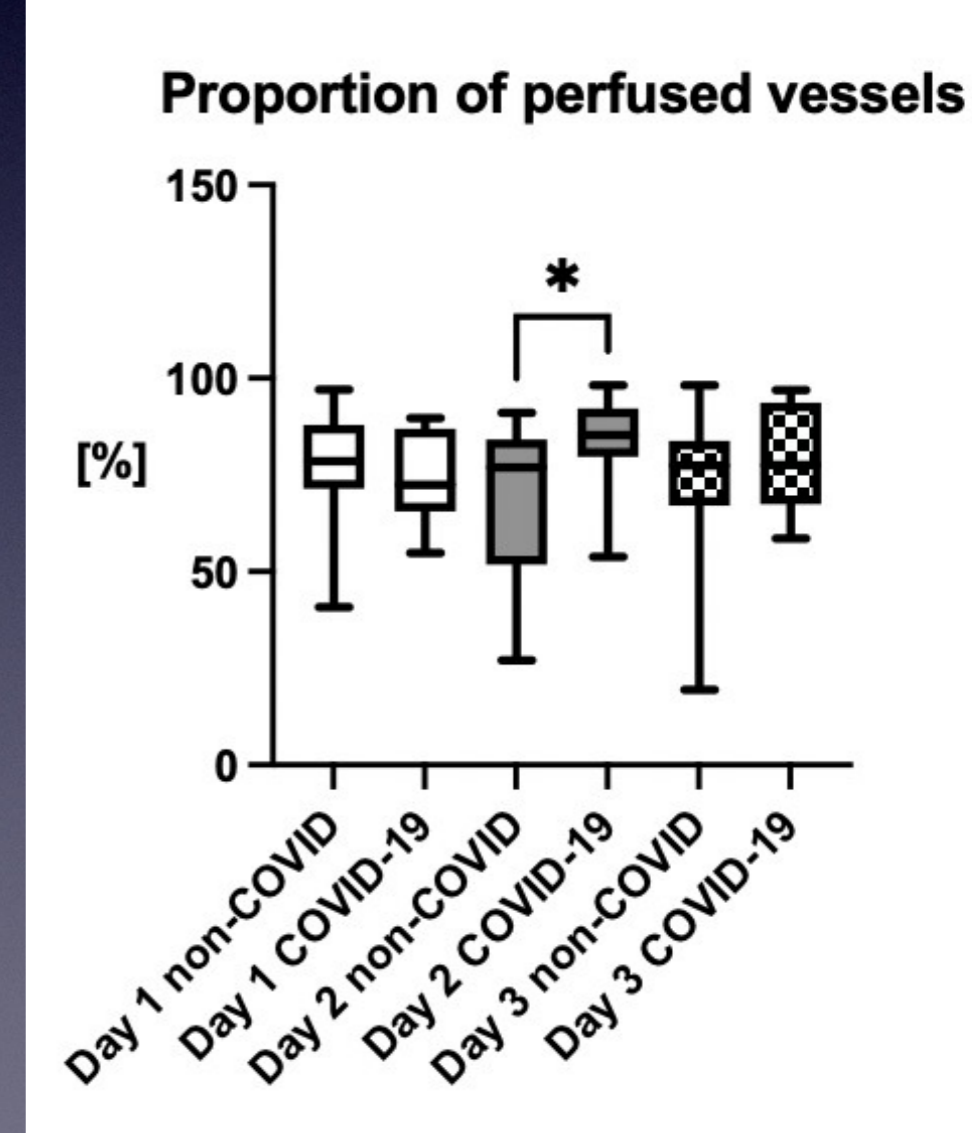
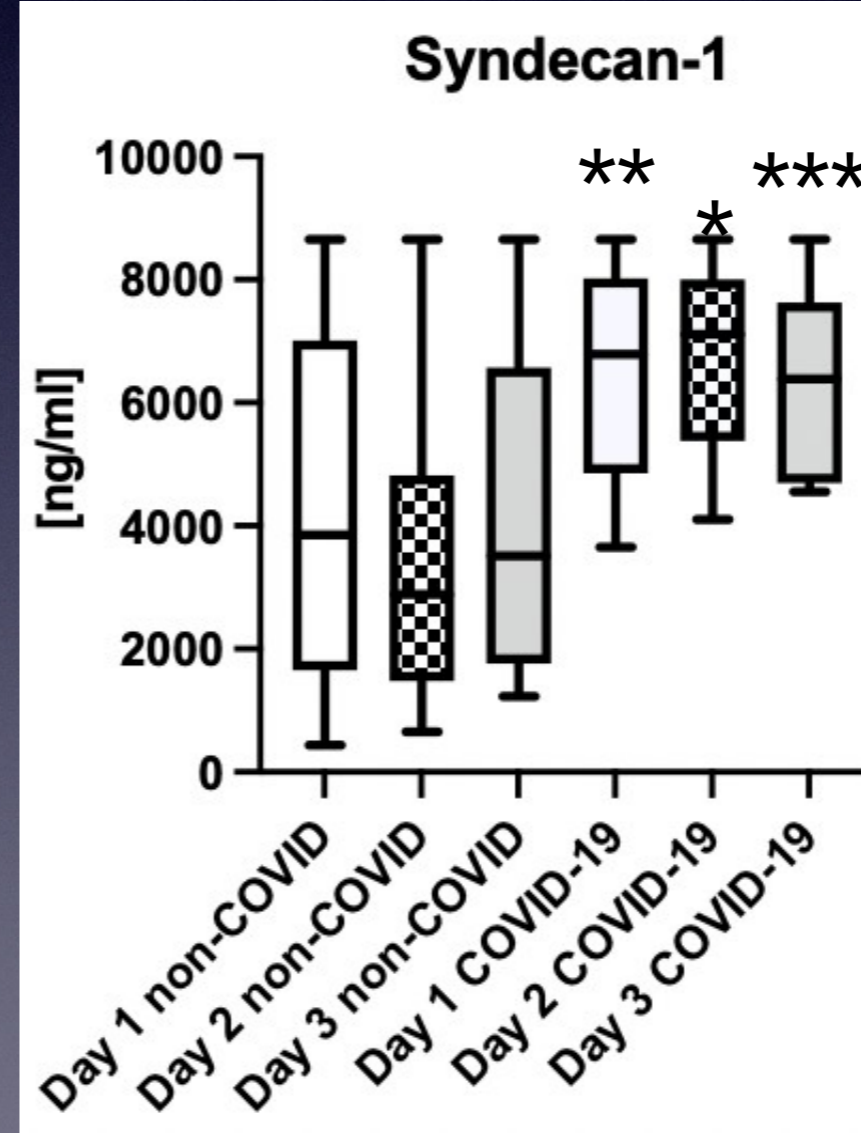
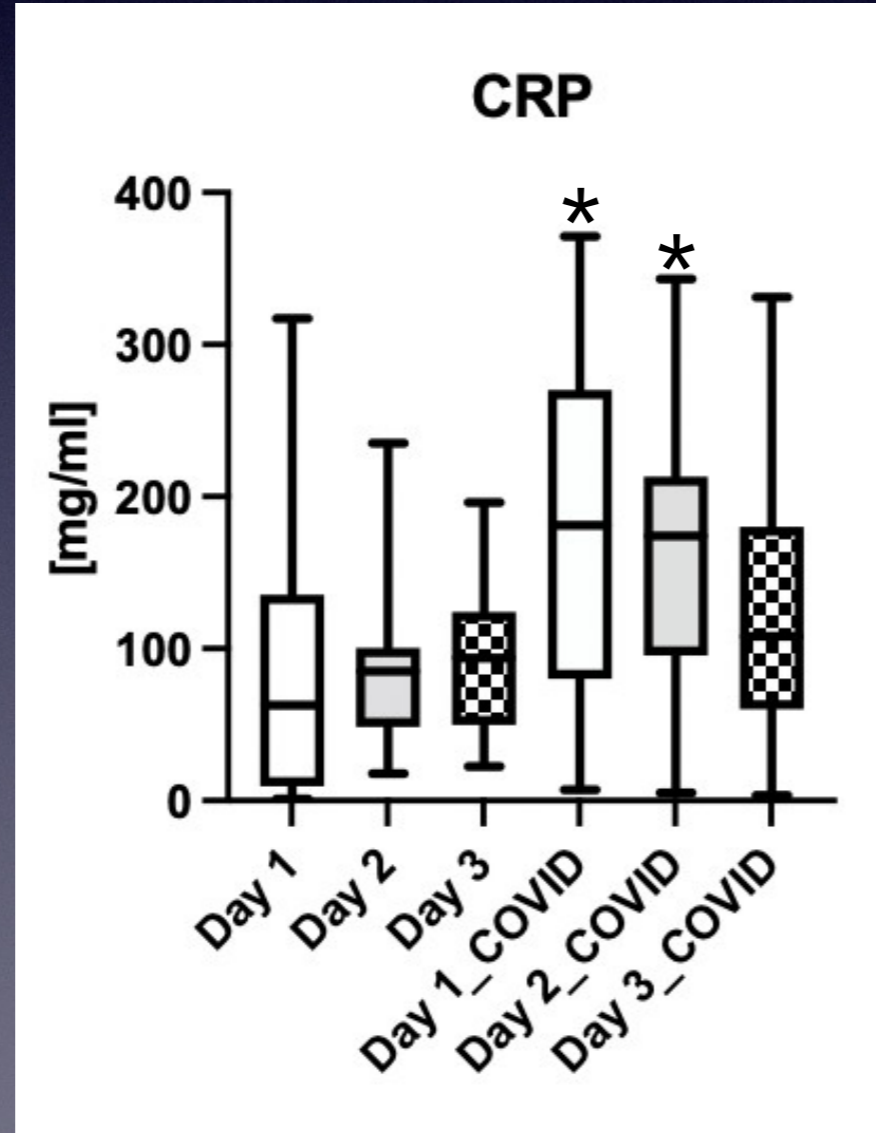
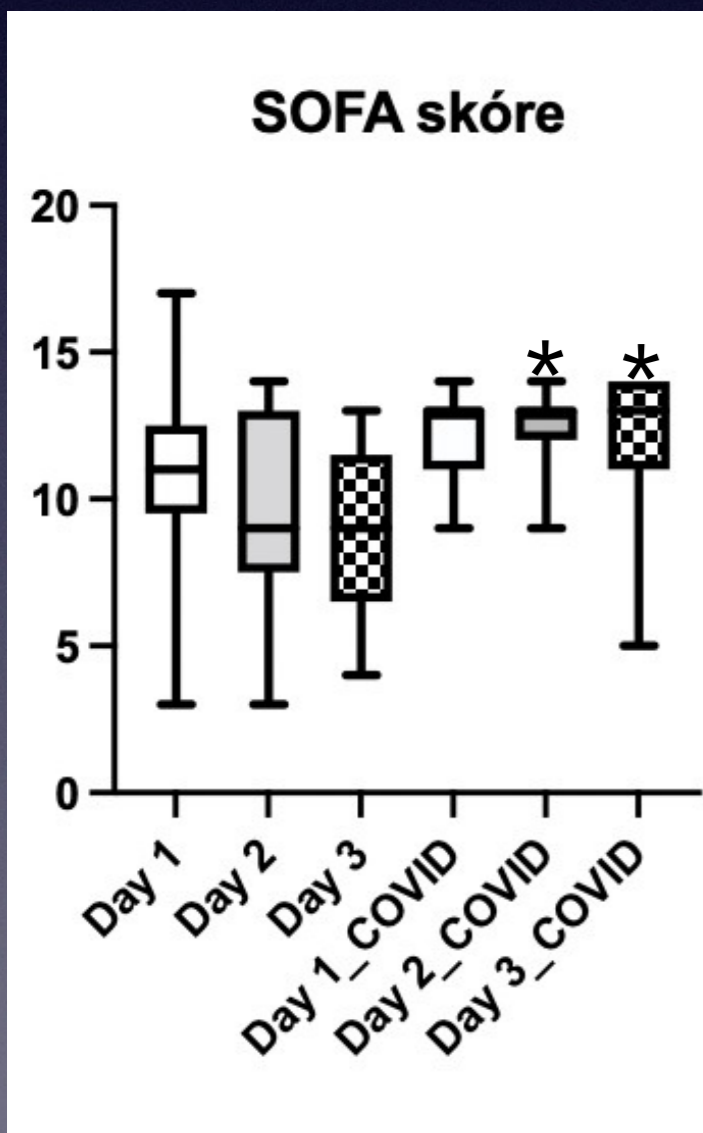
Snížení poškození a zrychlení reparace EG na modelu hemoragického šoku

Zvážit podání u septického šoku (guidelines)

Protekcce ledvin

Endoteliopatie u kriticky nemocných

13 pacientů s pneumonií na UPV x 15 pacientů s COVID-19 na UPV



Postupy protekce a reparace EG

Drug/molecule	Patients/model	Effect
Albumin	Guinea pig heart	Decreased fluid extravasation
Low-molecular-weight heparin	Rat mesentery	Mitigation of glycan shedding
Antithrombin	Guinea pig heart	Decreased leukocyte adhesion
Hyaluronic acid and chondroitin sulfate	Hamster cremaster muscle	Reconstitution of the endothelial glycocalyx structure
Metformin	Mouse model of diabetes mellitus	Increased vascular clearance of dextran
Hydrocortisone	Guinea pig heart	Decreased oxidative stress and release of histamine
Methylprednisolone	Neonates undergoing heart surgery	Reducing EG shedding
Dexamethasone	Rat model of LPS sepsis	Inhibition of matrix metalloproteinase
Sulodexide	Patients with type II diabetes mellitus	Decreased transcapillary escape rate of albumin
Empagliflozin	In vitro model of endothelial glycocalyx in HAAECs	Restoration of endothelial glycocalyx after heparanase III incubation
Sphingosine-1-phosphate	Rat fat-pad endothelial cells	Suppression of metalloproteinase activity
Thrombomodulin	Model of LPS-induced sepsis in mice	Attenuated expression of interleukin-6

LPS lipopolysaccharide, *HAAECs* human abdominal aortic endothelial cells

2020

Annual Update
in Intensive Care
and Emergency
Medicine 2020

Edited by Jean-Louis Vincent

 Springer

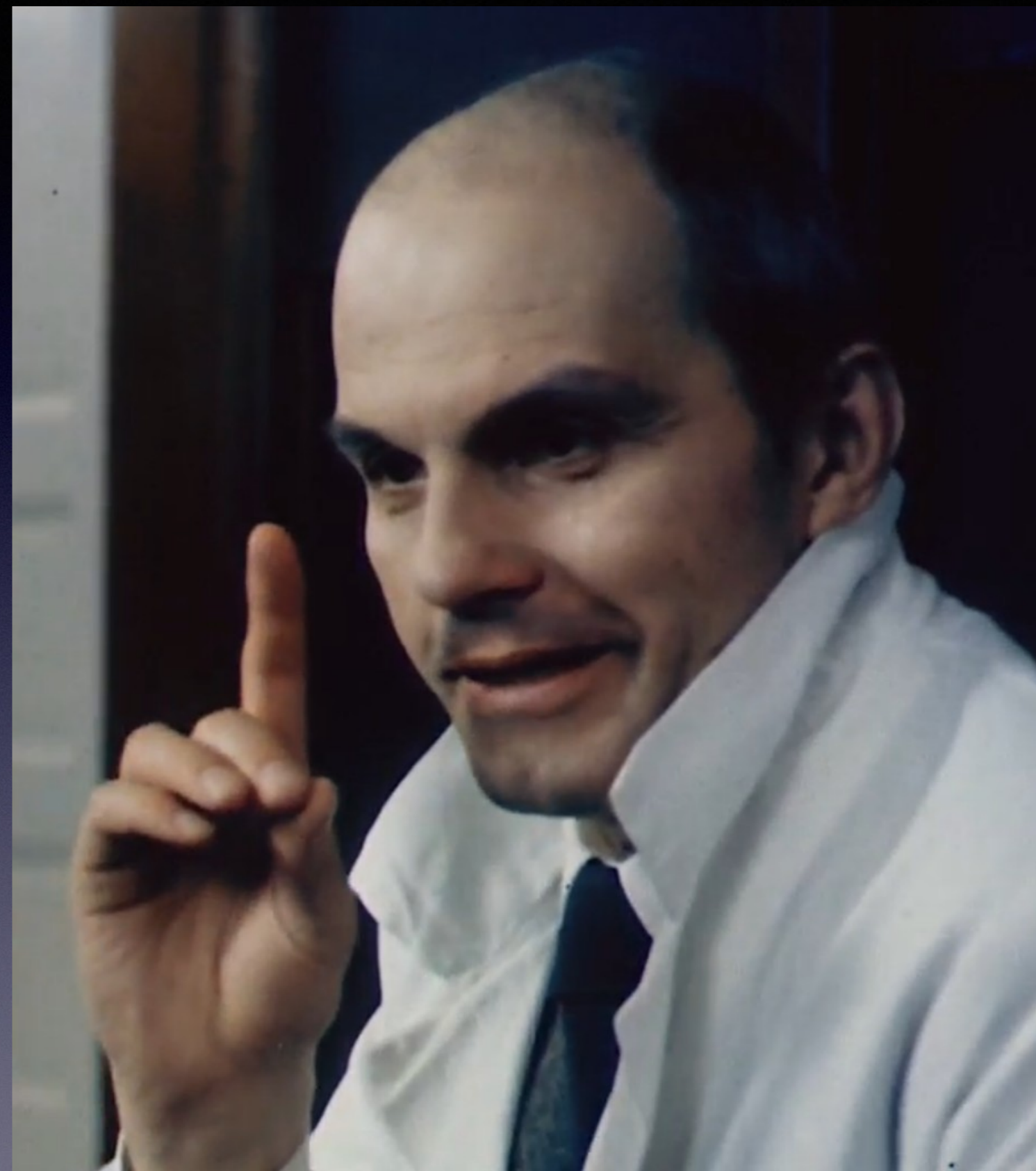
Shrnutí

EG je součástí makro i mikrocirkulace, může být poškozen neadekvátní tekutinovou terapií

Současný čas odborného poznání zatím nezahrnuje mikrocirkulaci do rozvahy o tekutinové terapii, ačkoli se tento koncept jeví jako biologicky plauzibilní

Narůstající role albuminu v úvahách o ochraně EG (Surviving sepsis guidelines)

Fenotyp endoteliopatie může do budoucna pomoci lépe zacílit léčbu (COVID-19)



Děkuji za pozornost

astapenko.d@seznam.cz

