

Glykokalyx - má význam v klinické praxi?

K. Cvachovec

KARIM 2.LF UK ve FN Motol

Možný střet zájmů

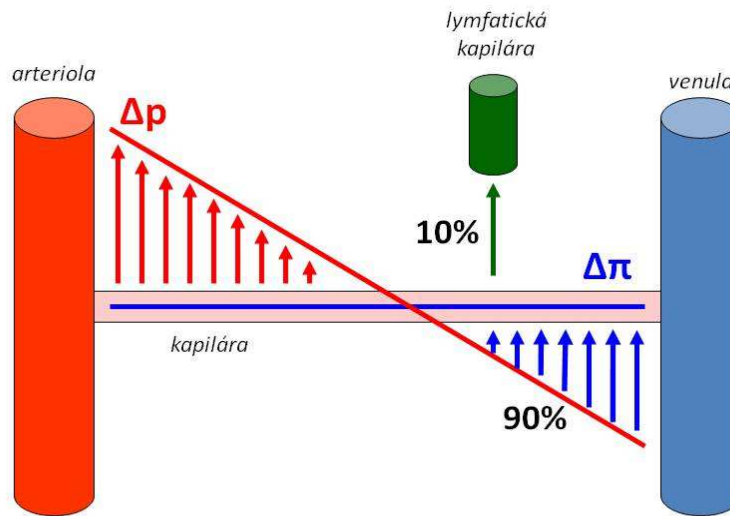
- V minulosti jsem obdržel honoráře za přednášky od firem B.Braun, Baxter a Kabi Fresenius



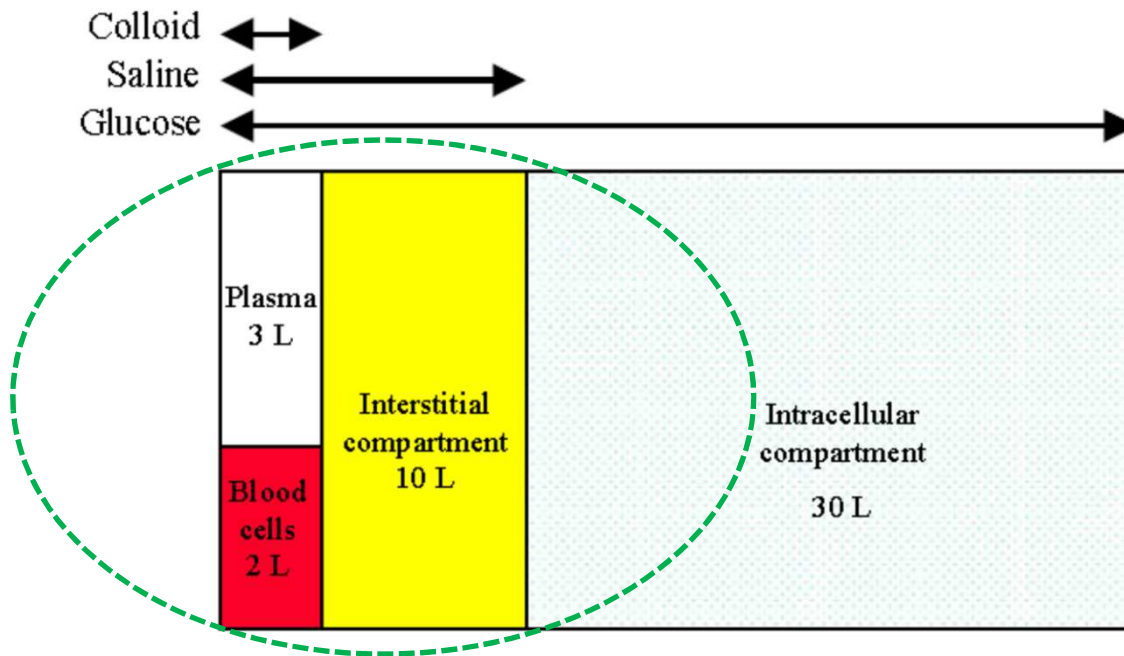
Co je endoteliální glykokalyx?

- Negativně nabitá hydrofilní gelovitá síť (muko)polysacharidů pokrývající vnitřní povrch cév
- Sestává z glykoproteinů, proteoglykanů, glukosaminoglykanů; obsahuje heparan sulfát a hyaluronan
- Složení je vysoce nestabilní
- K endotelu je ukotvena molekulami exprimovanými endotelem
- Je nasycena rozpustnými složkami plasmy (albumin!)
→ **endoteliální povrchová vrstva**
- Představuje samostatný a objemný intravaskulární kompartment (700-1700 ml → cca 25-50% objemu plasmy)

FILTRACE = RESORPCE + ODTOK LYMFY

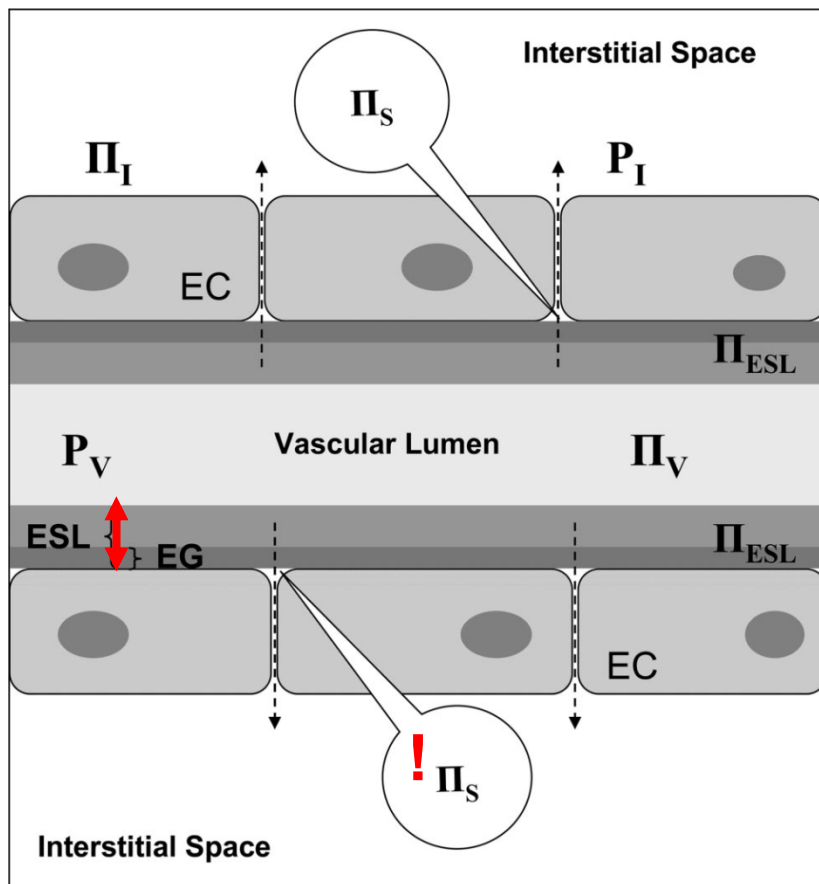


1)

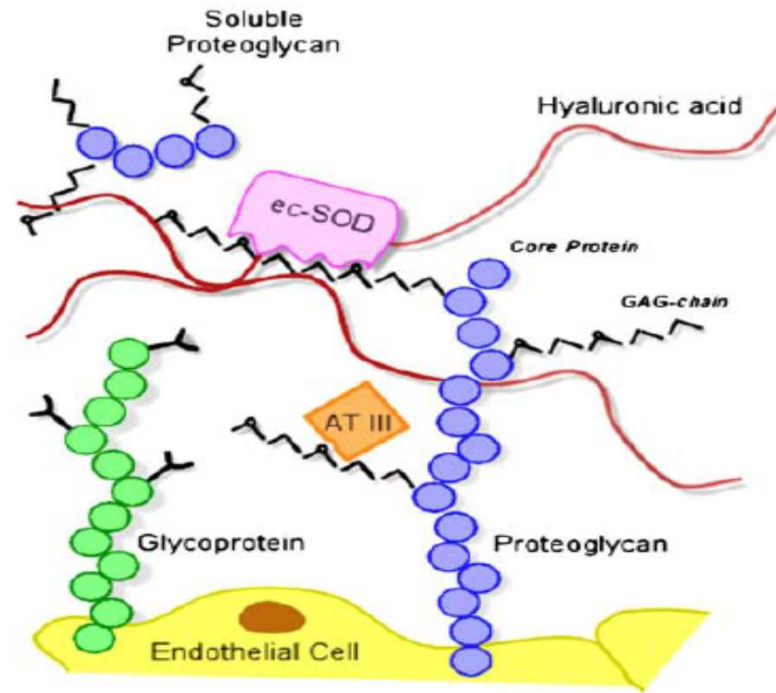


2)

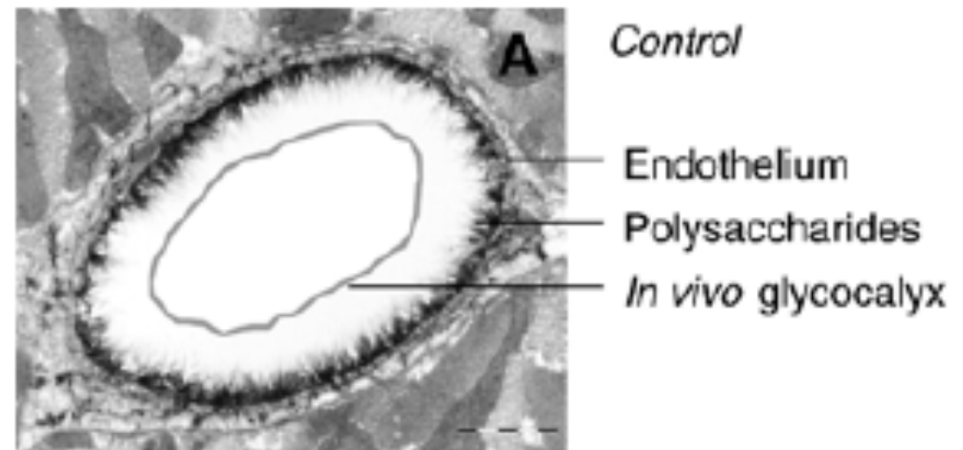
Glykokalyx a endoteliální povrchová vrstva



Anesthesiology 2008; 109:723–40



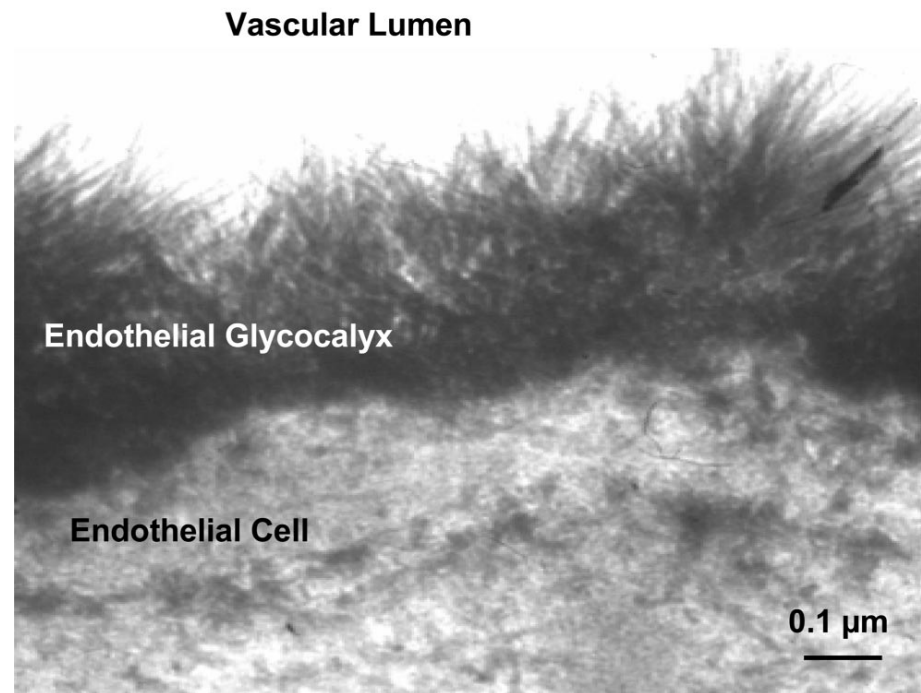
Eur J Physiol 2007; 454:345–359



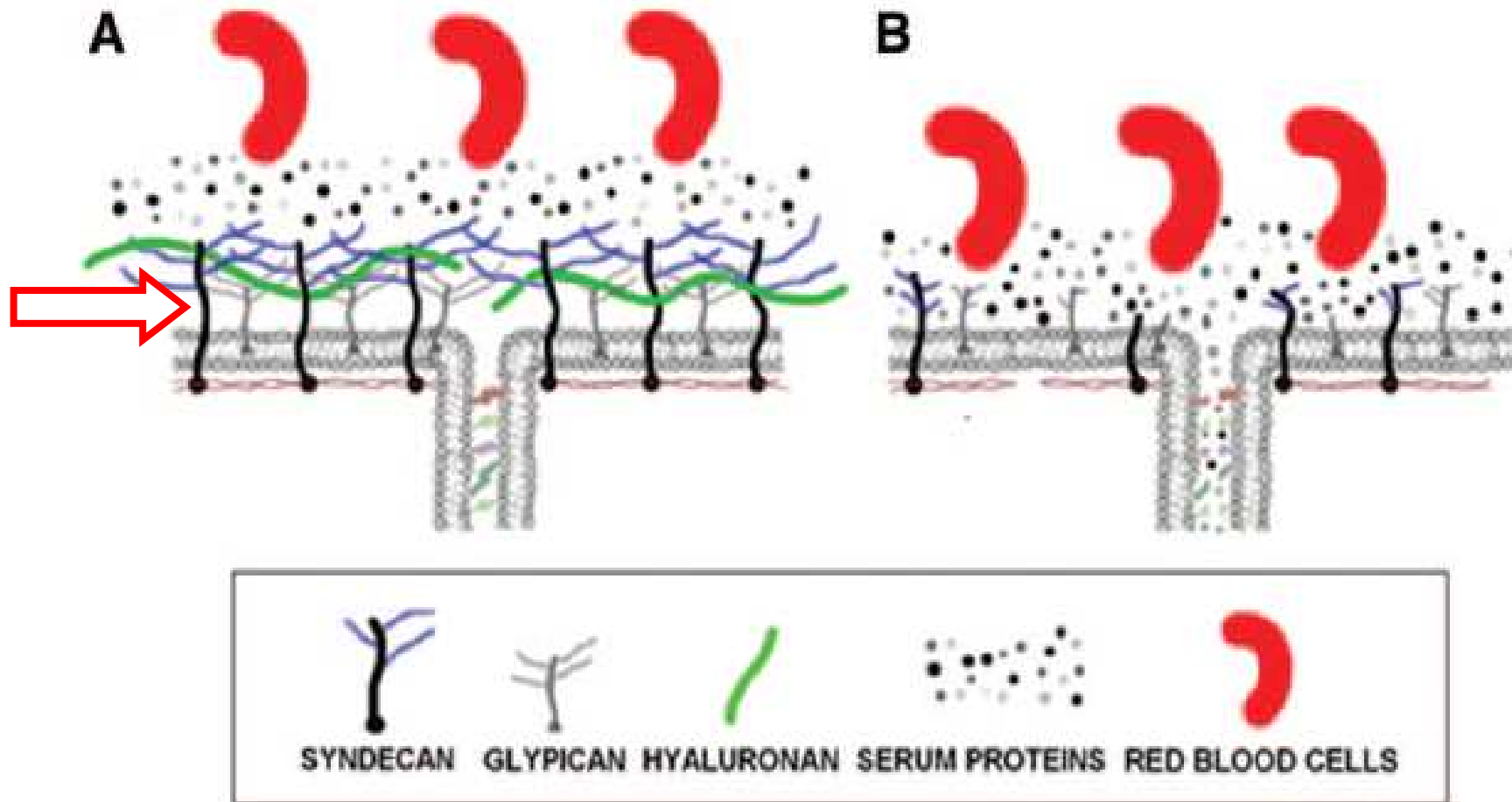
Circ Res 2003; 92:592–594

Endoteliální glykokalyx a jeho role

- **Určující prvek cévní permeability**
- Udržuje **nesmáčivost** cévní stěny
 - adherence leuko- a trombocytů
 - „štít“ adhézních molekul
- **Mechanotransdukce**
 - přenos střížného napětí i tlaku
 - stimulace tvorby NO
- **Regulace zánětu, hemokoagulace, imunitních dějů, mikrocirkulace**



Glykokalyx za fyziologických (A) a patologických podmínek (B)



Co narušuje funkci endoteliální povrchové vrstvy / glykokalyx?

- Zánětlivé působky (*CRP, TNF- α , IL-6, LPS, bradykinin, trombin, stimulátor A₃ receptoru, tryptáza*)
- Ischemie/reperfúze (ROS)
- Hypoxie/reoxygenace
- b-ANP
- Nízkodenzitní oxidovaný lipoprotein - oxLDL
- **Sepse**
- **Trauma, operační výkon**
- **Hypervolémie**
- **Hyperglykémie**
- *Ateroskleróza*
- *Diabetes*
- *Hypertense*

Důsledky porušení glykokalyx

- **↑ kapilární permeability, tkáňové otoky**
- Shlukování trombocytů, adheze leukocytů
- Aktivace endotelu → **proinflamatorní stav**
- **Hyperkoagulabilita**
- Ztráta cévní reaktivity a autoregulace
(**mikrovaskulární dysfunkce**)

Jak zjistíme narušení glykokalyx?

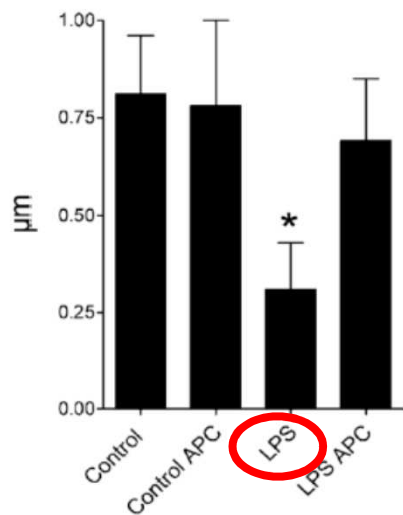
- Klinické známky – přetrvávající oběhová nestabilita, špatná odpověď na objemovou léčbu, únik tekutiny do intersticia, retence tekutin, anasarka
- Exaktně (nepřímo)
 - a. Objevení se složek glykokalyx v plasmě
 - b. Porovnáním distribučních objemů s různými markery

Endoteliální glykokalyx působí jako selektivní filtr, při jeho narušení ↑ únik tekutiny do intersticia

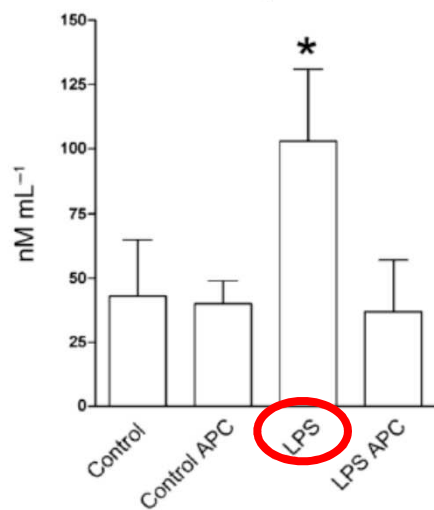
Degradation of the Glycocalyx in Rat Endotoxemia

Marechal et al.: Shock 2008; 29: 572

Endothelial Surface Thickness

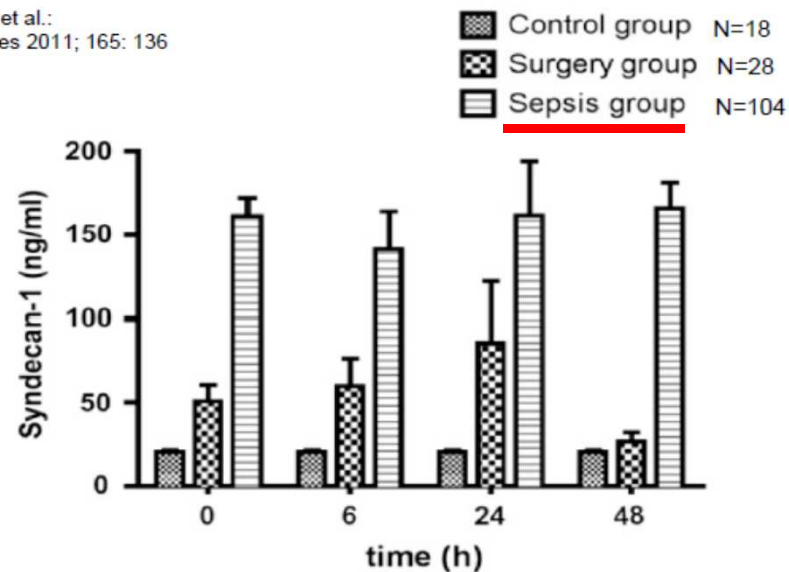


Plasma hyaluronan



Degradation of the Glycocalyx in Human Sepsis

Steppan et al.: J Surg Res 2011; 165: 136

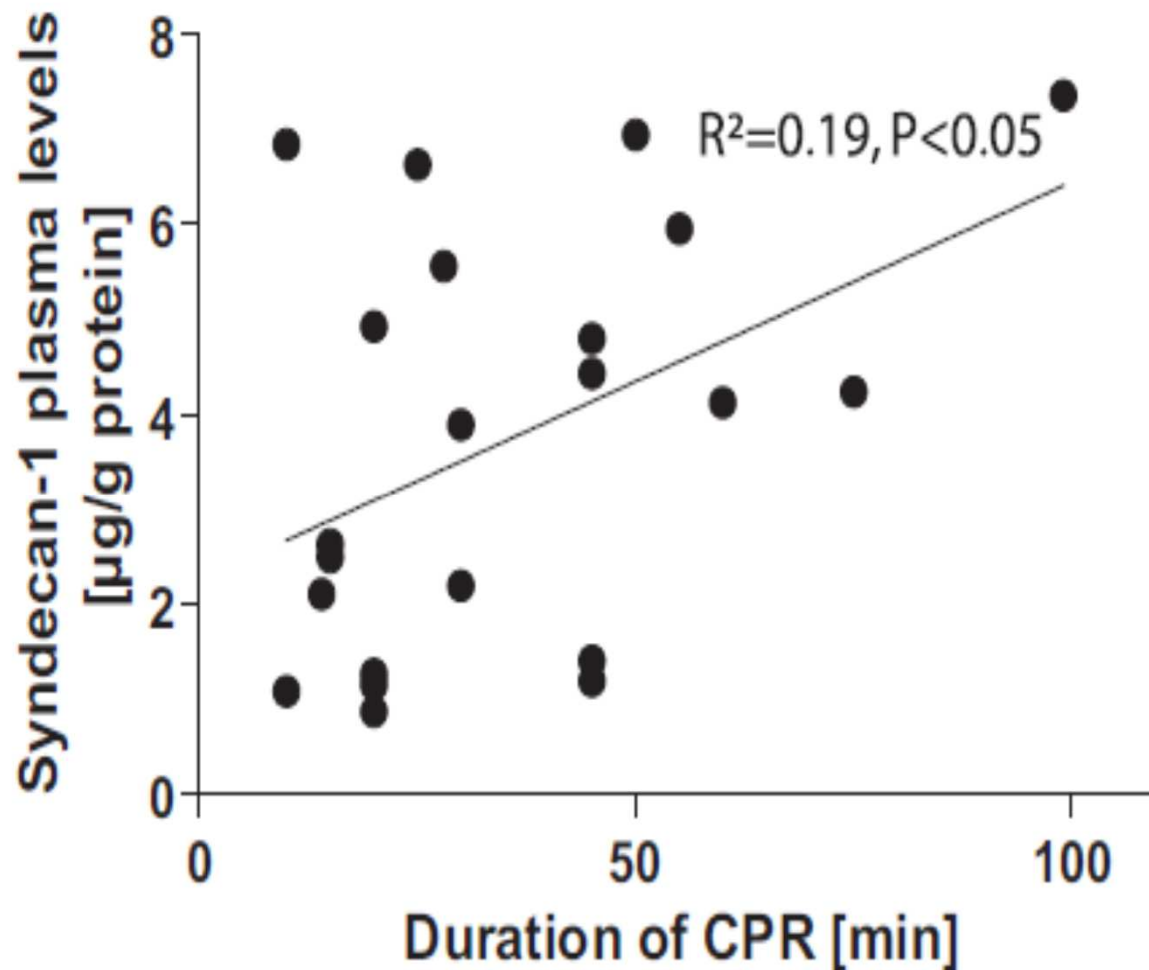


Co ukázaly nedávné studie?

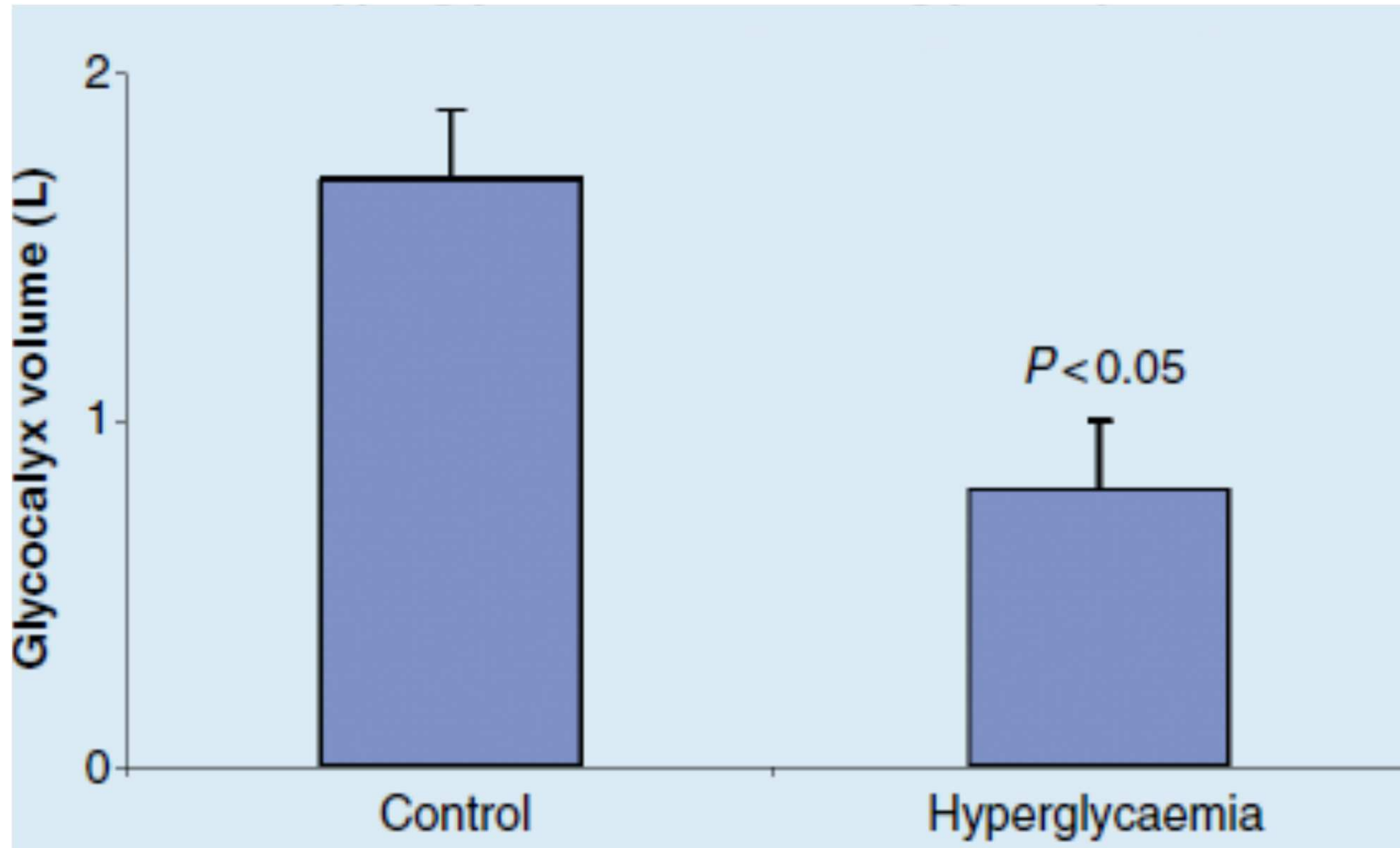
- **Množství krystaloidů nejvíce 1,6x vyšší (t.j. o 60%)**

• VISEP	1 : 1,6 - 1,4 (den 1 – 4)	+40-60%
• FIRST	1 : 1,45 (den 1)	+45%
• 6S	1 : 1	
• CCM2012	1 : 1,4 – 1,1 (den 1-4)	+10-40%
• CHEST	1 : 1,3 (den 1 – 4)	+30%
• Crystmas	1 : 1,24 (iniciální) stabilizace	+24%
• BaSeS	1 : 1,1 (den 1 – 5)	+10%

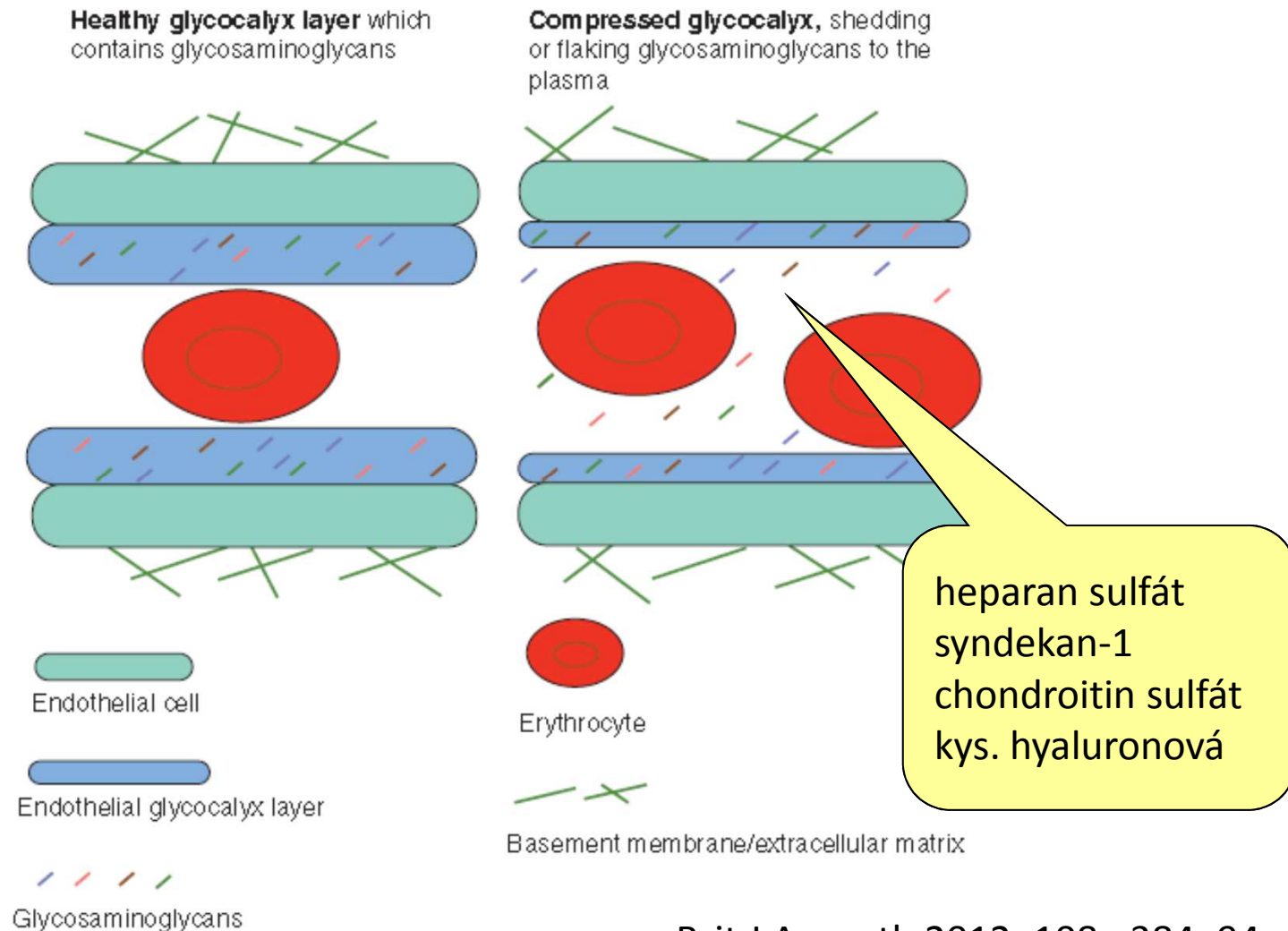
Perturbation of the endothelial glycocalyx in post cardiac arrest syndrome[☆]



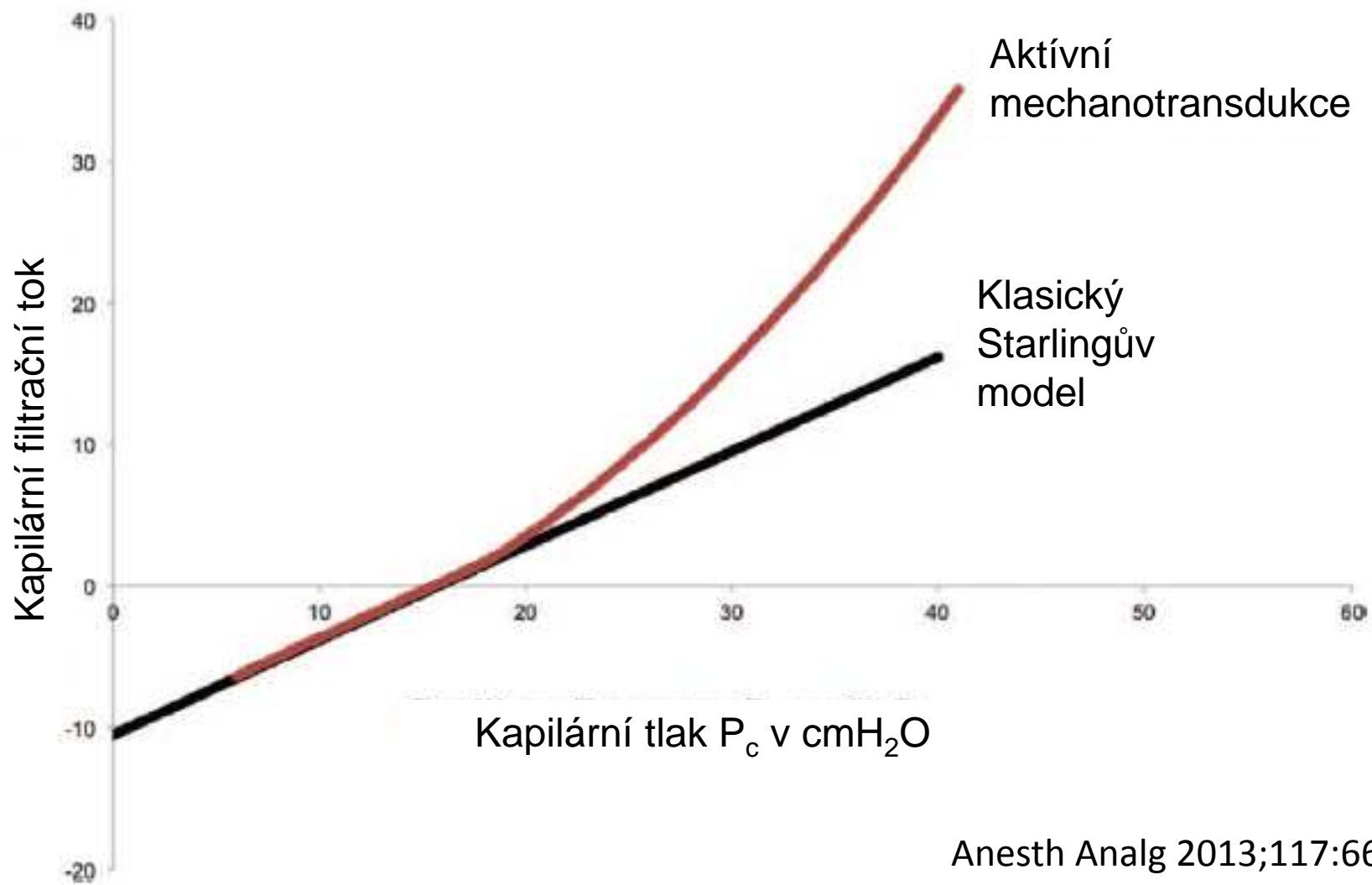
Ovlivnění objemu glykokalyx akutní hyperglykemií (16 mmol.l⁻¹ trvající 6h)



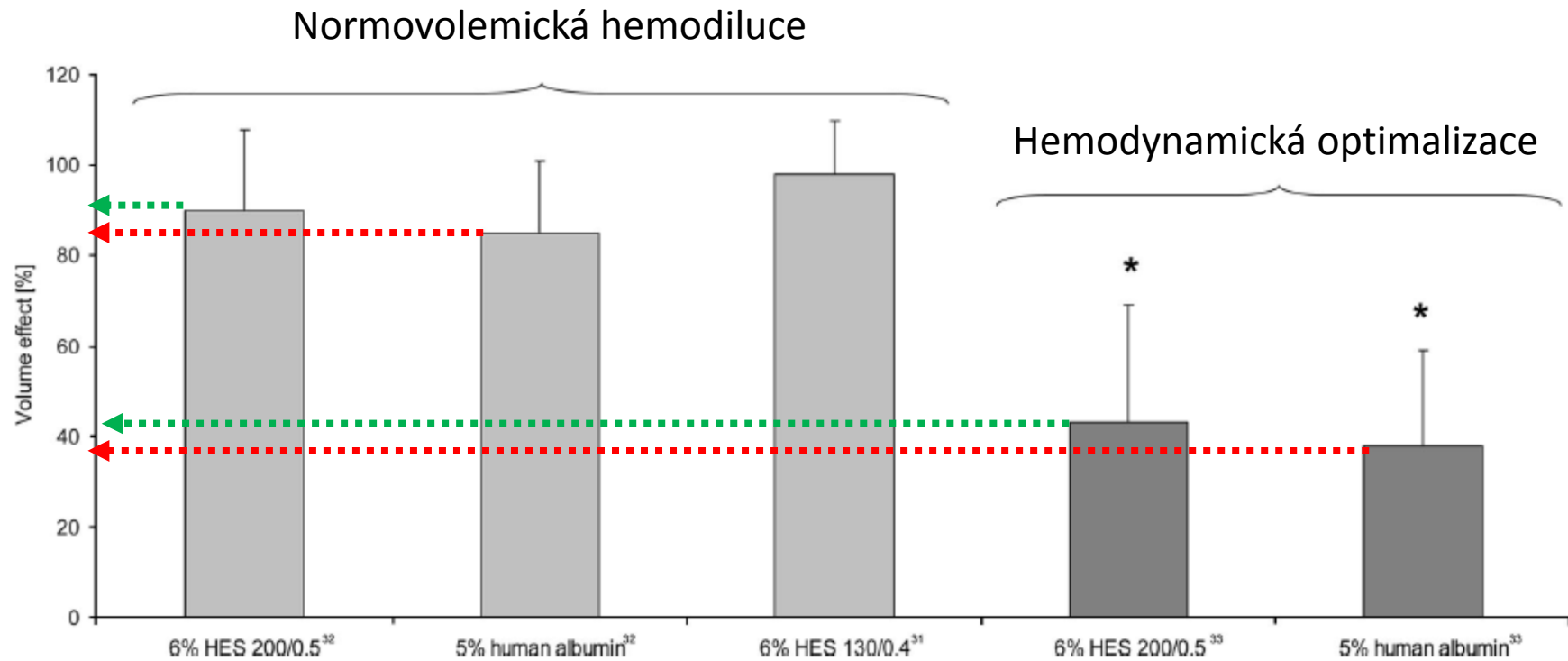
Chování intaktní a komprimované EGL



Schematické znázornění vlivu mechanotransdukce na propustnost kapilární stěny



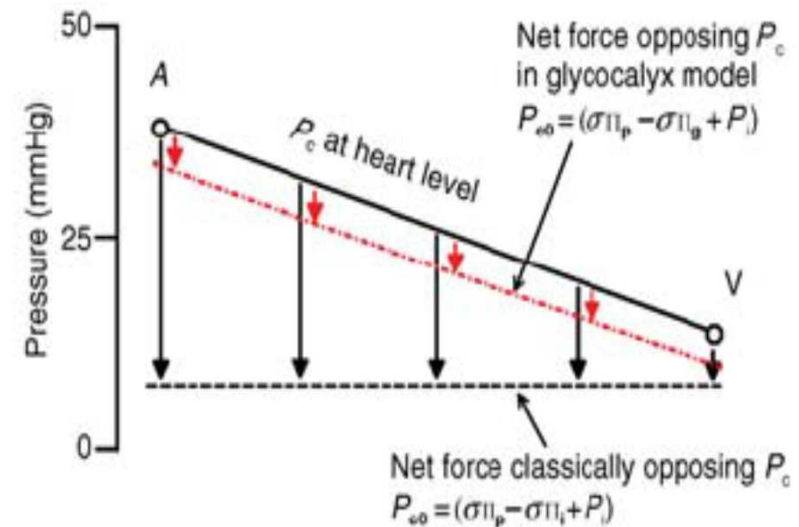
Význam „klinického kontextu“ pro hodnocení objemové účinnosti



Rozdíly proti Starlingově představě ?

J Physiol 1896;19:312–326

- Existence glykokalyx, jakožto selektivní bariéry ovlivnitelné patologickými okolnostmi
- Zásadní význam intrakapilárního tlaku
- Reabsorpce způsobená COP minimální
- Zásadní význam rozdílu onkotických tlaků na obou stranách endoteliální povrchové vrstvy
- Funkční intravaskulární prostor je menší, než jsme si mysleli (2 *i.v.* kompartmenty?)
- Není intersticiium jako intersticiium



Cardiovasc Res 2010;
87: 198–210

Možná ochrana glykokalyx?

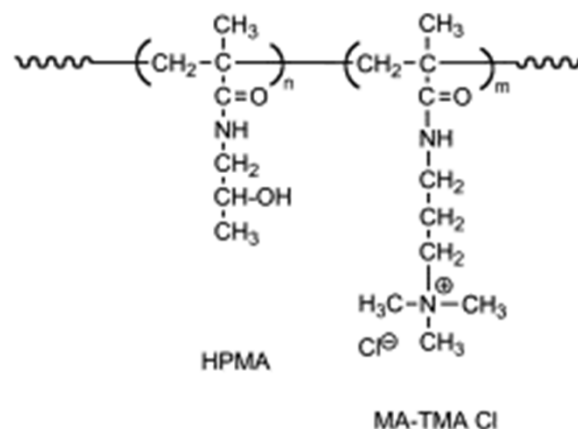
- V experimentu
 - Hydrokortison
 - N-acetylcystein
 - AT III
 - Sevofluran
 - **Klinická relevance nejasná**
- Praxe: přímá farmakologická ochrana nebo stimulace syntézy glykokalyx není t.č. k dispozici
 - Etanercept, rosuvastatin?
 - Antioxidancia?
- **Prevence** – eliminace situací, které glykokalyx destruuji
 - Udržení hladiny plazmatických bílkovin (albumin!)
 - Vyvarovat se hypervolémie a hyperglykémie!

[The use of an endothelium-targeted cationic copolymer to enhance the barrier function of lung capillary endothelial monolayers.](#)

Giantsos KM, Kopeckova P, Dull RO.

Biomaterials. 2009 Oct;30(29):5885-91. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.06.048.

Epub 2009 Jul 16.



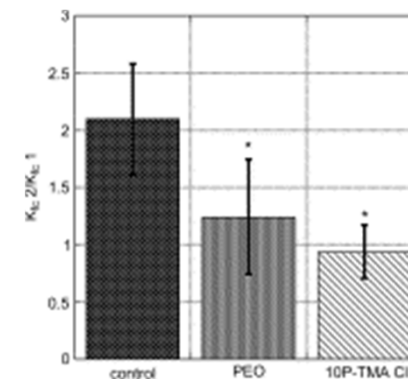
[Study of the therapeutic benefit of cationic copolymer administration to vascular endothelium under mechanical stress.](#)

Giantsos-Adams K, Lopez-Quintero V, Kopeckova P, Kopecek J, Tarbell JM, Dull R.

Biomaterials. 2011 Jan;32(1):288-94. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.08.092. Epub

2010 Oct 6.

- ↓ hydraulické vodivosti navozené střížným stressem a hydrostatickým tlakem
- ↓ produkce NO v odpovědi na ↑ hydrostatický tlak
- ↓ filtračního kapilárního koeficientu



Děkuji za pozornost!