PŮVODNÍ ČLÁNEK

Analýza sublingvální mikrovaskulární glykokalyx u pacientů v intenzivní péči – prospektivní observační studie

Astapenko D.^{1,2} Dostál P.¹, Černá Pařízková R.¹, Škulec R.³, Černý V.¹⁻⁴

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

²Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Univerzita J. E. Purkyně a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví

⁴Department of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Kanada

Anest intenziv Med. 2019;30:14–21

SOUHRN

Cíl studie: Centrální roli v udržování integrity mikrocirkulace a metabolismu tkání hraje endoteliální glykokalyx (EG). Kritické stavy mohou narušit strukturu a funkci EG řadou mechanismů. Cílem naší studie bylo popsat stav endoteliální glykokalyx u pacientů v intenzivní péči za využití neinvazivní metody v závislosti na tíži stavu pacientů a použitých metodách orgánové podpory/náhrady.

Typ studie: Monocentrická, prospektivní, observační.

Typ pracoviště: Lůžkové oddělení ARO, fakultní nemocnice.

Materiál a metody: Dospělí pacienti přijati s předpokladem pobytu na oddělení minimálně 7 dní byli zařazeni do studie. Sledována byla klinická data a sublingvální mikrocirkulace k analýze parametru perfused boundary region (PBR).

Výsledky: Medián vstupní hodnoty PBR souboru ($n = 40$) byl $1,97 \mu\text{m}$ (IQR: 1,75–2,12). PBR bylo statisticky nevýznamně vyšší u pacientů s hyperlipidemií ($p = 0,07$). Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v PBR mezi jednotlivými měřeními. PBR nekorelovalo s APACHE II ani se SOFA skóre. Přestože PBR vykazovalo vyšší trend k 5. dni u pacientů se septickým šokem a kumulativní hodnoty PBR byly statisticky významně vyšší u pacientů se septickým šokem, parametr PBR se ukázal jako slabý prediktor septického šoku i pozitivní bilance tekutin. PBR bylo též statisticky významně vyšší u pacientů, u nichž kritický stav nevznikl náhle ($p = 0,0038$) a u pacientů s přístrojovou náhradou renálních funkcí ($p = 0,007$).

Závěr: Hodnoty PBR pacientů vykazovaly vysokou variabilitu, která neumožňuje jejich praktické využití v predikci sepse nebo pozitivní bilance tekutin. Vyšší hodnoty PBR byly spojeny se septickým šokem, postupným vznikem kritického stavu a přítomností CRRT.

KLÍČOVÁ SLOVA

endoteliální glykokalyx – sublingvální mikrocirkulace – seps – intenzivní péče

ABSTRACT

Astapenko D., Dostál P., Černá Pařízková R., Škulec R., Černý V.: Analysis of the sublingual microvascular glyco-calyx in critically ill patients – a prospective observational study

Objective: The endothelial glycocalyx (EG) plays a central role in the coupling functions of microcirculation and tissue metabolism. EG is particularly important in critically ill patients in whom it suffers damage. The aim of study was to describe the condition of EG in critically ill patients in dependence of the severity of the illness and the usage of various methods of organ support, using a non-invasive method assessment.

Design: Monocentric, prospective, observational study.

Setting: Intensive Care Unit (ICU) at a University Hospital.

Materials and methods: Adult patients admitted to the ICU with anticipated length of stay of at least 7 days were enrolled. Demographic and clinical data were recorded together with sublingual microcirculation recordings for Perfused Boundary Region (PBR) analysis.

Results: Total 40 patients were selected for the analysis. The median (IQR) baseline PBR was 1.97 μm (1.75-2.12). There was no significant difference in PBR at different time points. PBR poorly correlated with the APACHE II and SOFA scores. PBR was shown as a poor predictor of septic shock or positive fluid balance. PBR was significantly higher in patients with insidious onset of critical illness ($p = 0.0038$) and in patients with renal replacement therapy (CRRT) ($p = 0.007$).

Conclusion: The PBR parameter shows a high inter-individual variability and cannot be considered as a reliable method of assessment of EG damage in critically ill patients. PBR is not a suitable method for predicting clinical conditions such as sepsis or positive fluid balance. Higher PBR values were associated with the presence of septic shock, insidious onset of critical illness and CRRT.

KEYWORDS

endothelial glycocalyx – sublingual microcirculation – sepsis – intensive care

ÚVOD

Endoteliální glykokalyx (EG) je mikroskopická výstelka vnitřního povrchu cév [1]. Výsledky výzkumu posledních let prokazují ústřední roli EG ve fyziologických a patofyziologických dějích mikrocirkulace a v rozvoji poškození endotelu [2, 3]. Mukopolysacharidová struktura EG ji činí náchylnou k degradaci, ke které v kontextu kriticky nemocných dochází nejčastěji u sepse, traumat a u ischemicko-reperfučního poškození [2, 4-6]. Klinické studie o dynamice změn EG u pacientů v průběhu intenzivní péče jsou ojedinělé [7, 8], práce zabývající se vlivem postupů přístrojové podpory orgánových funkcí jsme v dostupných zdrojích nenalezli. Nejvíce údajů je z oblasti mimotělního oběhu u srdečních operací [9]. S ohledem na současnou evidenci o degradaci EG u kritických stavů jsme formulovali hypotézu, že existuje vztah mezi mírou degradace EG a tíží klinického stavu.

Cílem studie bylo sledování dynamiky EG u pacientů přijatých do intenzivní péče a posouzení vztahu mezi stavem EG, tíží klinického stavu a přítomností vybraných intervencí přístrojové podpory či modulace orgánových funkcí.

SOUBOR A METODY

TYP STUDIE

Prospektivní observační monocentrická studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové (č. j. 201404 S15P). U všech pacientů zařazených do studie byl získán informovaný souhlas (IS) s účastí ve studii. U pacientů bez možnosti získání IS z důvodu jejich zdravotního stavu byl využit pro vstup do studie institut „nezávislého lékaře“ a IS byl získáván dodatečně.

Plánovaná doba pro zařazování pacientů do studie byla dvanáct měsíců (1. 1. 2016 – 31. 12. 2016), reálné zařazování pacientů probíhalo až do 31. 8. 2018. Studie probíhala na lůžkovém oddělení (dále uváděno jako JIP) Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Hradec Králové.

KRITÉRIA ZAŘAZENÍ DO STUDIE

Věk nad 18 let, přítomnost invazivní ventilační podpory v čase přijetí a předpoklad doby pobytu na pracovišti intenzivní péče (JIP) delší než 7 dní. Sledované ukazatele:

- Typ/kategorie pacientů:
 - trauma,
 - pooperační stav,
 - nechirurgický stav (tzv. interní profil),
 - stav po kardiopulmonální resuscitaci (KPR).
- Přítomnost vybraných komorbidit:
 - diabetes mellitus, typ 2,
 - hypertenze,
 - ischemická choroba srdeční,
 - hyperlipidemie,
 - hypotyreóza.
- APACHE II skóre při přijetí.
- SOFA skóre (nejhorší hodnota v průběhu prvních 24 hodin od přijetí).
- Přítomnost sepse a septického šoku.
- Přítomnost kontinuální eliminační metody náhrady ledvin (CRRT).
- Přítomnost cílené regulace tělesné teploty (protokol řízené hypotermie u pacientů po KPR).
- Kumulativní bilance tekutin (korigovaná na tělesnou hmotnost), jednotlivé dny pobytu na JIP.
- Vznik deliria v průběhu pobytu na JIP (definováno existencí záznamu o rozvoji delirantního stavu s použitím farmakologické nebo nefarmakologické intervence ve zdravotnické dokumentaci).
- Klinický výsledek:
 - přežití,
 - nepřežití.
- Perfused boundary region (PBR) – parametr nepřímého posouzení tloušťky EG (popis níže) byl měřen při příjmu na JIP (PBR-b), 1. den (PBR-1), 3. den (PBR-3), 5. den (PBR-5) a 7. den (PBR-7) pobytu na JIP (obr. 1b).

PERFUSED BOUNDARY REGION

Vyhodnocení parametru PBR bylo automatické za použití softwaru GlykoCheck (GlykoCheck,

PŮVODNÍ ČLÁNEK

Maastricht, Nizozemsko) [10] s využitím videosekvencí odebraných v oblasti sublingvální mikrocirkulace. Záznam sublingvální mikrocirkulace byl pořízen plně podle navigace programu. KK kamera (Research Technology Limited, Alliance Court, Honiton, Velká Británie), fungující na principu tzv. SDF imaging, byla přiložena volně pod jazyk a po stabilizaci obrazu, optimální intenzitě a zaostření začal automaticky záznam, který byl ukončen po uložení nejméně 3 000 kapilárních segmentů o délce 10 mm a průměru 5–25 mm. Program dále automaticky vypočítal průměr středního proudu erytrocytů v kapilárních segmentech a jejich rozptyl odečtením průměru kapiláry od průměrné hodnoty středového sloupce erytrocytů. Výsledný numerický údaj v μm představuje PBR, tedy perfundovanou hraniční zónu, a udává míru penetrace erytrocytů do EG. Čím je hodnota PBR vyšší, tím více se erytrocyty přibližují endoteliálním buňkám, což demonstruje ztenčení vrstvy EG. Pro zhodnocení PBR v každém časovém bodě byl použit průměr vždy dvou měření.

STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ

Kalkulace minimální velikosti souboru 30 pacientů vycházela z předpokladu rozdílu v hodno-

tách perfused boundary region jako nepřímého indikátoru poškození EG (bližší popis metodiky je uveden níže) mezi zdravými dobrovolníky a pacienty v kritickém stavu, z předpokladu korelace mezi tíží klinického stavu a mírou poškození EG (odhad korelačního koeficientu 0,6), definování chyby typu I = 0,05 a síly studie = 0,9.

Kontinuální data jsou prezentována jako průměr $\pm$ směrodatná odchylka (SD), hodnoty PBR jsou prezentovány jako medián $\pm$ kvartilové rozpětí (IQR). Rozdíly mezi skupinami byly podle typu dat kalkulovány, srovnávány nepárovým t-testem, Mann Whitneyovým pořadovým testem a analýzou rozptylu jednoduchého třídění (One-Way ANOVA). K posouzení korelace mezi hodnotou PBR a hodnotou APACHE II, SOFA a tekutinové bilance byl použit Pearsonův korelační koeficient s intervalem spolehlivosti 95 % (CI 95 %). K posouzení schopnosti PBR (senzitivita a specifita) predikovat septický šok nebo pozitivní tekutinovou bilanci byla kalkulována ROC křivka (receiver operating characteristic). Za statisticky významné byly považovány rozdíly s $P < 0,05$. Statistické analýzy a grafy byly provedeny s využitím počítačových programů MedCalc 7.6.0. (MedCalc Software, Ostende, Belgie) nebo Prism 5 for Mac OS X (Version 5.0b, December 19, 2008).

Obr. 1a Průběh zařazování pacientů do studie

Obr. 1b Sledování parametru perfused boundary region v průběhu pobytu na JIP

Tab. 1 Charakteristika souboru (n = 40)

Věk (roky)	60,3 ± 17,9
Pohlaví (M/F)	25/15
Tělesná hmotnost (kg)	81,3 ± 16,5
Výška (cm)	172,7 ± 9,8
APACHE II skóre při přijetí (body)	21,9 ± 7,0
SOFA skóre den 1 (body)	8,8 ± 3,3
Kumulativní bilance tekutin 1. den (ml)	2 381 ± 1 505
Kumulativní bilance tekutin 3. den (ml)	3 440 ± 2 342
Kumulativní bilance tekutin 5. den (ml)	4 278 ± 3 707
Delirium, n (%)	16 (40)
CRRT, n (%)	5 (12,5)
TTM, n (%)	14 (35)
Doba pobytu na JIP (dny) (minimum; maximum)	8 (6;11)
Přežití JIP, n (%)	33 (83 %)
Typ/profil pacientů	
• nechirurgický, n (%)	20 (50)
• nechirurgický (po KPR), n (%)	7 (17)
• pooperační, n (%)	3 (8)
• trauma, n (%)	8 (20)
• trauma (po KPR), n (%)	2 (5)
Sepsis při přijetí, n (%)	13 (33)
• sepsis bez septického šoku, n (%)	7 (17)
• septický šok, n (%)	6 (16)
Komorbidity, n (%)	
• diabetes mellitus typ 2	5 (13)
• hypertenze	16 (40)
• ischemická choroba srdeční	8 (20)
• dyslipidemie	16 (40)
• hypotyreóza	1 (2)
• revmatoidní artritida	3 (8)

Data jsou uváděna jako průměr (SD) nebo jako absolutní hodnoty (%)
M = muži, F = ženy, APACHE II skóre = acute physiology and chronic health evaluation score, SOFA skóre = sequential organ failure assessment score, CRRT = kontinuální eliminační metody náhrady ledvin, TTM = cílená regulace tělesné teploty, JIP = jednotka intenzivní péče, KPR = kardiopulmonální resuscitace

VÝSLEDKY

V průběhu sledovaného období bylo provedeno screeningové vyšetření u 634 pacientů, do studie bylo zahrnuto 45 pacientů, finální analýza byla provedena u 40 pacientů (obr. 1a).

Demografické údaje souboru ukazuje tab. 1. Hodnota PBR-b uváděná jako medián (IQR) celého souboru byla 1,97 μm (1,75–1,12). V hodnotě PBR-b jsme nenalezli statisticky významný rozdíl mezi muži a ženami: 1,95 μm (1,77–2,12), resp. 2,02 μm (1,71–2,15), $P = 0,75$. Rovněž jsme nezjistili statisticky významný rozdíl mezi vstupními hodnotami PBR v závislosti na sledovaných komorbiditách, pacienti s hyperlipidemií měli statisticky nevýznamně vyšší hodnoty PBR-b ve srovnání s pacienty bez hyperlipidemie: 2,05 μm (1,81–2,35) vs. 1,92 μm (1,73–2,09), $P = 0,07$.

Mezi hodnotami PBR celého souboru v průběhu pobytu na JIP (tab. 2, obr. 2) jsme nenalezli statisticky významné rozdíly. Hodnota PBR-b nekorelovala s APACHE II ($r = 0,2852$; 95% CI -0,0289–0,5480; $P = 0,0745$) ani se SOFA skóre při přijetí ($r = 0,3083$; 95% CI -0,0035–0,5655; $P = 0,0529$). Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v hodnotách PBR-b mezi pacienty se sepsí a pacienty bez sepse: 2,02 μm (1,92–2,20) vs. 1,93 μm (1,69–2,11), $P = 0,37$. Hodnoty PBR od přijetí až k 5. dni vykazovaly vyšší

Obr. 2 Průběh hodnot perfused boundary region. Data jsou znázorněna jako medián, IQR, minimální a maximální hodnoty

Tab. 2 Deskriptivní statické hodnoty Perfused Boundary Region ve sledovaných časových bodech

	PPBR-b	PBR-1	PBR-3	PBR-5	PBR-7
Medián	1,971	2	1,986	2,075	2,065
25% percentil	1,751	1,791	1,808	1,825	1,815
75% percentil	2,125	2,069	2,115	2,26	2,18
Průměr	1,933	1,926	1,94	1,925	1,953
Směrodatná odchylka	0,3934	0,3512	0,3932	0,4901	0,474

Hodnoty PBR jsou uvedeny v μm

PŮVODNÍ ČLÁNEK

trend u pacientů se septickým šokem ve srovnání s pacienty se sepsí bez šoku, rozdíly nedosahovaly statistické významnosti. Schopnost vstupní hodnoty PBR predikovat septický šok byla nízká (plocha pod ROC křivkou = 0,650; 95% CI 0,483–0,793), hodnota PBR > 1,82 μm měla 100% senzitivitu a 35% specifitu (obr. 3). Dodatečná analýza kumulativních hodnot PBR vykazuje statisticky významně vyšší hodnoty PBR u pacientů se septickým šokem ve srovnání s pacienty se sepsí bez septického šoku: 2,10 μm (2,00–2,20) vs. 1,94 μm (1,76–2,10), $P = 0,01$ (obr. 4).

U pacientů s náhlým vznikem kritického stavu (trauma, stav po KPR, $n = 19$) byly nalezeny ve srovnání se skupinou pacientů bez náhlého vzniku

kritického stavu (nechirurgický typ, $n = 21$) nižší hodnoty PBR po celou dobu pobytu na JIP, statisticky významný rozdíl v PBR byl identifikován pouze v čase příjetí na JIP: 1,77 μm (1,63–2,01) vs. 2,07 μm (1,92–2,32), $P = 0,0038$ (obr. 5). Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v hodnotách PBR u pacientů s deliriem a bez deliria.

Nebyl nalezen statisticky významný vztah mezi hodnotou PBR-b a velikostí kumulativní tekutinové bilance v den příjetí ($r = 0,1401$; 95% CI: -0,1792–0,4327, $P = 0,3886$) a hodnotou PBR-1 a tekutinovou bilancí za první den pobytu na JIP ($r = 0,0755$; 95% CI = -0,2417–0,378; $P = 0,6433$).

Obr. 3 ROC křivka senzitivity a specifity PBR v predikci septického šoku ROC. Hodnota PBR > 1,82 μm vykazuje 100% senzitivitu a 35% specifitu. Sensitivity – senzitivita, 100-Specificity – specifita

Obr. 5 Individuální hodnoty PBR během pobytu na JIP u pacientů s náhlým vznikem kritického stavu (KPR, trauma) a pacientů bez náhlého vzniku kritického stavu Sudden onset – náhlý vznik kritického stavu, non-sudden onset – bez náhlého vzniku kritického stavu

Schopnost vstupní hodnoty PBR predikovat pozitivní tekutinovou bilanci v pásmech 30, 40 a 50 ml/kg v den příjetí na JIP byla nízká (plocha pod ROC křivkou = 0,509; 95% CI 0,346–0,670, resp. 0,529; 95% CI 0,365–0,688, resp. 0,657; 95% CI 0,490–0,800).

Obr. 4 Individuální hodnoty PBR během pobytu na JIP u pacientů s sepsí se septickým šokem a bez septického šoku. Septic shock Y – přítomnost septického šoku, Septic shock N – bez septického šoku. Sudden onset – náhlý vznik kritického stavu, non-sudden onset – bez náhlého vzniku kritického stavu

Obr. 6 Individuální hodnoty PBR během pobytu na JIP u pacientů s CRRT a bez CRRT. CRRT – kontinuální eliminační metody náhrady ledvin

Dodatečné srovnání kumulativních hodnot PBR ukázalo statisticky významně vyšší hodnoty mezi pacienty s CRRT ($n = 5$) a bez CRRT ($n = 35$): $2,13 \mu\text{m}$ ($2,02\text{--}2,28$) vs. $1,99 \mu\text{m}$ ($1,79\text{--}2,12$), $P = 0,007$ (obr. 6). U pacientů s protokolem řízené hypotermie nebyly nalezeny rozdíly v hodnotách PBR v žádném ze sledovaných časových bodů ve srovnání s pacienty bez protokolu řízené hypotermie.

DISKUSE

Získané výsledky představují další rozšíření stavu odborného poznání změn EG v průběhu kritického stavu. Role EG v patogenezi patologických stavů v řadě klinických oborů nabývá na významu, společným jmenovatelem je endoteliální dysfunkce [5, 11–16].

Metoda PBR jako nepřímého indikátoru poškození EG byla použita jen v omezeném počtu studií zaměřených na populaci kriticky nemocných [8, 17–18]. Naše výsledky z pohledu dosažených hodnot PBR na souboru kriticky nemocných jsou odlišné a u většiny pacientů nedosahují hodnoty uváděné pro populaci pacientů v intenzivní péči [18]. Donati a spolupracovníci ve své práci našli u pacientů v intenzivní péči vyšší mediány hodnot PBR ($2,7 \mu\text{m}$) ve srovnání s tzv. zdravou populací ($2,46 \mu\text{m}$), medián hodnot našich pacientů byl $1,97 \mu\text{m}$. Při srovnání pacientů se sepsí a bez sepse nebyly rovněž nalezeny signifikantní rozdíly v PBR, přestože trendově pacienti se sepsí měli vyšší hodnoty [18]. V naší práci nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v PBR mezi pacienty se sepsí a bez sepse, nicméně hodnoty PBR od přijetí až k 5. dni vykazovaly vyšší trend u pacientů se septickým šokem ve srovnání s pacienty se sepsí bez šoku, kumulativní hodnoty PBR mezi pacienty se septickým šokem byly v naší práci statisticky významně vyšší ve srovnání s pacienty se sepsí bez septického šoku. Diskriminační hodnota PBR pro predikci sepse byla v naší práci rovněž nižší ($1,87 \mu\text{m}$) ve srovnání s $2,76 \mu\text{m}$ v Donatiho studii. Je velmi pravděpodobné, že tíže poškození EG stoupá se závažností septického šoku a že v případném hodnocení PBR musí být vzaty do úvahy její výchozí hodnoty, jsou-li dostupné. Identicky se studií Donatiho jsme nenalezli statisticky významnou korelaci mezi hodnotou PBR a APACHE II nebo SOFA skóre.

Vyšší hodnoty PBR byly rovněž nalezeny v recentní práci Rovase a spol. sledující PBR u kriticky nemocných pacientů na JIP a na oddělení urgentního příjmu (OUP) [19]. Medián hodnoty PBR na JIP byl $2,58 \mu\text{m}$, resp. $2,32 \mu\text{m}$ na OUP. Odlišná „pásma“ hodnot PBR souboru kriticky nemocných v naší práci a ve výše uvedených studiích jsou zjevná. Za nejvíce pravděpodobné vysvětlení považujeme (při automatizovaném snímání video-

sekvencí sublingvální mikrocirkulace a následně plně automatizované analýzy PBR) vysokou variabilitu hodnot PBR, na níž se může podílet řada chronických i akutních proměnných se vztahem k pacientovi (např. věk, komorbidita, kouření, farmakoterapie, stav volemie, hladiny natria, anémie a řada dalších) [16, 20–23]. Vysokou interindividuální variabilitu parametru PBR konstatuje jak zmíněná práce Rovase, tak ji potvrzují i vlastní hodnoty PBR v rozpětí $1,61\text{--}2,25 \mu\text{m}$ získané od 21 zdravých mladých dobrovolníků (nepublikovaná data, rukopis v přípravě). Z toho důvodu je obtížné jak definování velikosti souboru na počátku studie, tak hodnoty PBR u zdravé populace (ve většině prací je tato hodnota nižší než $2 \mu\text{m}$) a výsledky u jednotlivých autorů s tím nekorespondují. V naší studii bychom hypoteticky při širší kohortě pacientů mohli získat jiná data.

Z pohledu role EG v patogenezi kritických stavů považujeme za důležité diskutovat tři výsledky naší práce. Za prvé, nález vyšší hodnoty PBR u stavů, které vznikaly s velkou pravděpodobností postupně – výsledky podporují tezi, že chronické stavy mohou negativně ovlivňovat integritu EG a že EG pacientů s dlouhodobými komorbiditami (např. diabetes mellitus, kardiovaskulární choroby) v čase vzniku kritického stavu může být v horší „kondici“ než u pacientů bez předchozího onemocnění, kde dojde ke zhoršení stavu vlivem akutního inzultu (trauma, zástava oběhu) bez chronickým stavem navozené poruchy integrity EG. Asociace dysfunkce EG s chronickými chorobami je prokázána [24], srovnání PBR mezi populacemi na JIP akutně vzniklých stavů a stavů vzniklých progresí chronické choroby jsme v dostupné literatuře nenalezli. Zda může akutnímu inzultu předcházející poškození EG fungovat jako „preconditioning“, nebo naopak zda takovéto dlouhodobé „poškození“ činí EG více zranitelnou i vůči (za jiných okolností) podprahovým podnětům, nelze na základě dostupné evidence jednoznačně formulovat. Za druhé, vyšší hodnoty PBR u pacientů s CRRT ve srovnání s nemocnými bez CRRT podle našeho názoru jednoznačně podporují potenciální negativní roli všech intervencí založených na mimotělní cirkulaci krve na integritu EG, přestože reálný biologický a klinický význam podílu CRRT může být v kontextu ostatních proměnných ovlivňujících EG velmi malý. Degradace EG je opakovaně popsána u pacientů s mimotělním oběhem pro operace [25] i při použití hemodialýzy, přestože se např. u hemodialyzovaných pacientů na dysfunkci EG může podílet i případná hypervolemie [26–27].

Za třetí, u pacientů s hyperlipidemií jsme zjistili trend k vyšším hodnotám PBR ve srovnání s pacienty, kde hyperlipidemie nebyla přítomna. Role lipidů ve vztahu k integritě EG je studována řadu

let, primární zájem byl především v kontextu aterogeneze [28–29], nověji se diskutují koncepty ochrany EG např. glykolipidy [30–32]. Výsledky navazujícího výzkumu autorů práce umožňují rovněž formulovat hypotézu případného ochranného efektu podávaných tukových emulzí na integritu EG u kriticky nemocných (nepublikovaná data, rukopis v přípravě).

Za hlavní limit studie považujeme kromě počtu analyzovaných pacientů především metodu hodnocení EG, resp. fakt, že PBR byl jedinou použitou metodou kvantifikace změn EG. Jakkoliv je analýza sublingvální mikrocirkulace s využitím parametru PBR v současnosti prakticky jedinou klinicky využitelnou metodou k nepřímému posouzení EG, variabilita parametru PBR je podle názoru autorů práce tak velká, že všechny práce zabývající se sledováním EG by měly využívat minimálně ještě jednu další metodu kvantifikace poškození EG založenou na jiném principu, než je PBR, např. sledování některého z degračních produktů EG. Též zatím nelze určit, zdali je hodnotnější sledování absolutní hodnoty PBR či jejího trendu v čase.

Role EG v patogenezi chorobných stavů je studována s narůstajícím zájmem řady klinických oborů (kardiologie, diabetologie, nefrologie, revmatologie, hematologie, onkologie). Patologie endotelu se ukazuje jako jeden z klíčových momentů rozvoje orgánového poškození u pacientů v intenzivní péči. Výzkum EG představuje jeden ze směrů, který v budoucnu může přinést do akutní medicíny řadu nových konceptů a/nebo přinést nové pohledy na dosavadní praxi – např. tekutinová terapie (rychlost infuzní terapie, složení roztoků) nebo změny plazmatického natria [33] mohou modulovat stav EG. Prohloubení stavu odborného poznání o případném vlivu našich léčebných postupů na EG může v budoucnu (z)měnit dosavadní pohled na jejich použití [34].

ZÁVĚR

Hodnoty PBR pacientů v intenzivní péči vykazovaly vysokou variabilitu, která neumožňuje jejich praktické využití v predikci sepse nebo pozitivní bilance tekutin. Vyšší hodnoty PBR byly spojeny se septickým šokem, náhlým vznikem kritického stavu a přítomností CRRT. Hodnocení stavu EG v klinických studiích by mělo být založeno na kombinaci více metod.

LITERATURA

- Curry FE. Layer upon layer: the functional consequences of disrupting the glycocalyx-endothelial barrier in vivo and in vitro. *Cardiovasc Res*. 2017;113:559–561. doi:10.1093/cvr/cvx044.
- Schött U, Solomon C, Fries D, Bentzer P. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narra-

- tive review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24:48. doi:10.1186/s13049-016-0239-y.
- Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JBL, et al. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16:507–511.
- Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H1672–680. doi:10.1152/ajpheart.00832.2003.
- Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J, et al. Traumatic Endotheliopathy: A Prospective Observational Study of 424 Severely Injured Patients. *Ann Surg*. 2016. doi:10.1097/SLA.0000000000001751.
- Johansson P, Stensballe J, Ostrowski S. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiological mechanism. *Crit Care*. 2017;21:25. doi:10.1186/s13054-017-1605-5.
- Donati A, Damiani E, Domizi R, et al. Alteration of the sublingual microvascular glycocalyx in critically ill patients. *Microvasc Res*. 2013. doi:10.1016/j.mvr.2013.08.007.
- Rovas A, Lukasz A-H, Vink H, et al. Bedside analysis of the sublingual microvascular glycocalyx in the emergency room and intensive care unit – the GlycoNurse study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018;26:16. doi:10.1186/s13049-018-0483-4.
- Nussbaum C, Haberer A, Tiefenthaler A, et al. Perturbation of the microvascular glycocalyx and perfusion in infants after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150:1474–1481.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.08.050.
- Lee DH, Dane MJC, van den Berg BM, et al. Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion. *PLoS One*. 2014;9:e96477. doi:10.1371/journal.pone.0096477.
- Chignalia AZ, Yetimakman F, Christiaans SC, et al. THE GLYCOCALYX AND TRAUMA. *Shock*. 2016;45:338–348. doi:10.1097/SHK.0000000000000513.
- Schiefer J, Lebherz-Eichinger D, Erdoes G, et al. Alterations of Endothelial Glycocalyx During Orthotopic Liver Transplantation in Patients With End-Stage Liver Disease. *Transplantation*. 2015;1. doi:10.1097/TP.0000000000000680.
- Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, et al. THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS. *Shock*. 2016;45:259–270. doi:10.1097/SHK.0000000000000473.
- Tarbell JM, Cancel LM. The glycocalyx and its significance in human medicine. *J Intern Med*. 2016;280:97–113. doi:10.1111/joim.12465.
- Kang H, Wu Q, Sun A, et al. Cancer Cell Glycocalyx and Its Significance in Cancer Progression. *Int J Mol Sci*. 2018;19:2484. doi:10.3390/ijms19092484.
- Zhang X, Sun D, Song JW, et al. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx – A vicious circle. *Matrix Biol*. 2018;71–72:421–431. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.026.
- Martens RJH, Vink H, van Oostenbrugge RJ, Staals J. Sublingual microvascular glycocalyx dimensions in lacunar stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:451–454. doi:10.1159/000348854.
- Donati A, Damiani E, Domizi R, et al. Alteration of the sublingual microvascular glycocalyx in critically ill patients. *Microvasc Res*. 2013;90:86–89. doi:10.1016/j.mvr.2013.08.007.

19. Rovas A, Lukasz A-H, Vink H, et al. Bedside analysis of the sublingual microvascular glycocalyx in the emergency room and intensive care unit – the GlycoNurse study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018;26:16. doi:10.1186/s13049-018-0483-4.
20. Oberleithner H, Riethmüller C, Schillers H, et al. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:16281–16286. doi:10.1073/pnas.0707791104.
21. Oberleithner H, Peters W, Kusche-Vihrog K, et al. Salt overload damages the glycocalyx sodium barrier of vascular endothelium. *Pflugers Arch.* 2011;462:519–528. doi:10.1007/s00424-011-0999-1.
22. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care.* 2014;18:538. doi:10.1186/s13054-014-0538-5.
23. Dogné S, Flamion B, Caron N. Endothelial Glycocalyx as a Shield Against Diabetic Vascular Complications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:1427–1439. doi:10.1161/ATVBAHA.118.310839.
24. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:e108–e114. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309813.
25. Myers GJ, Wegner J. Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2017;49:174–181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28979041>. Accessed December 27, 2018.
26. Mitsides N, Cornelis T, Broers NJH, et al. Extracellular overhydration linked with endothelial dysfunction in the context of inflammation in haemodialysis dependent chronic kidney disease. *Shimosawa T, ed. PLoS One.* 2017;12:e0183281. doi:10.1371/journal.pone.0183281.
27. Vlahu CA, Lopes Barreto D, et al. Is the Systemic Microvascular Endothelial Glycocalyx in Peritoneal Dialysis Patients Related to Peritoneal Transport? *Nephron Clin Pract.* 2014;128:159–165. doi:10.1159/000368081.
28. Stancu CS, Toma L, Sima AV. Dual role of lipoproteins in endothelial cell dysfunction in atherosclerosis. *Cell Tissue Res.* 2012;349:433–446. doi:10.1007/s00441-012-1437-1.
29. Reitsma S, oude Egbrink M, Heijnen V, et al. Endothelial glycocalyx thickness and platelet-vessel wall interactions during atherogenesis. *Thromb Haemost.* 2011;106:939–946. doi:10.1160/TH11-02-0133.
30. Mitra R, O'Neil GL, Harding IC, et al. Glycocalyx in Atherosclerosis-Relevant Endothelium Function and as a Therapeutic Target. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19:63. doi:10.1007/s11883-017-0691-9.
31. Zeng Y, Liu X-H, Tarbell J, Fu B. Sphingosine 1-phosphate induced synthesis of glycocalyx on endothelial cells. *Exp Cell Res.* 2015;339:90–95. doi:10.1016/j.yexcr.2015.08.013.
32. Zeng Y, Adamson RH, Curry F-RE, Tarbell JM. Sphingosine-1-phosphate protects endothelial glycocalyx by inhibiting syndecan-1 shedding. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2014;306:H363–H372. doi:10.1152/ajpheart.00687.2013.
33. Astapenko D, Dostalova V, Dostalova V jr., et al. Effect of acute hypernatremia induced by hypertonic saline administration on endothelial glycocalyx in rabbits. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;1–10. doi:10.3233/CH-189907.
34. Cerny V, Astapenko D, Brettner F, et al. Targeting the endothelial glycocalyx in acute critical illness as a challenge for clinical and laboratory medicine. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017;54:343–357. doi:10.1080/10408363.2017.1379943.

Práce je původní, nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média.

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce.

Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína.

Podíl autorů:

AD: příprava protokolu, sběr dat, analýza dat, příprava publikace.

DP: sběr dat, analýza dat, příprava publikace.

ČPR: sběr dat, příprava publikace.

ŠR: analýza dat, příprava publikace.

ČV: příprava grantu, příprava protokolu, analýza dat, příprava publikace a finální editace.

Financování: Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-31881A.

Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Registrace: Studie byla zaregistrována v databázi ClinicalTrials.gov (identifikační číslo: NCT03146585).

Projednáni etickou komisí: Etická komise Fakultní nemocnice Hradec Králové, č.j. 201404 S15P.

Do redakce došlo dne 1. 1. 2019.

Do tisku přijato dne 27. 1. 2019.

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM
cernyvla1960@gmail.com