

Мальцева Л.А., Мищенко Е.А., Мосенцев Н.Н., Мальцев И.А.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Выбор инфузионно-трансфузионной среды для защиты эндотелиального гликокаликса

Резюме. До недавнего времени теоретические преимущества одного типа жидкости для ресусцитации перед другим основывались на устаревшем в настоящее время понимании проницаемости сосудов. Коллоидные жидкости считались превосходящими кристаллоиды из-за их теоретически более высокого удержания во внутрисосудистом пространстве, но данные клинических исследований не подтвердили это и неубедительно продемонстрировали преимущества в отношении смертности пациентов или эффективности одного типа раствора перед другим. Эти наблюдения становятся понятными благодаря пересмотренному уравнению Старлинга, которое объясняет сходные свойства объемного расширения и образования отека из межклеточной жидкости у кристаллоидных и коллоидных растворов, когда повреждается эндотелиальный гликокаликс, а гидростатическое давление у критических пациентов падает. Принимаются во внимание также другие соображения, такие как эффекты накопления коллоидов в интерстициальном пространстве. Будущие исследования в области жидкостной реанимации получают пользу от обновленного понимания детерминант проницаемости сосудов, и, возможно, наиболее многообещающим является определение эндотелиального гликокаликса в качестве возможной терапевтической мишени. Инфузионно-трансфузионные среды различаются по своей способности защищать и восстанавливать эндотелиальный гликокаликс. Хотя свежезамороженная плазма была определена как наиболее эффективная субстанция, необходимы дальнейшие исследования для установления механизмов и определения того, улучшает ли репарация гликокаликса клинические результаты. Стратегия реанимации, которая защищает и восстанавливает эндотелиальный гликокаликс, может оказаться наиболее эффективной.

Ключевые слова: эндотелиальный гликокаликс; механизмы повреждения; инфузионно-трансфузионные среды; защита; репарация гликокаликса; обзор

Введение

Целью данного литературного обзора является определение эндотелиального гликокаликса в качестве обновленного понимания детерминант проницаемости сосудов; характеристика инфузионно-трансфузионных субстанций в зависимости от их способности обеспечивать защиту и репарацию гликокаликса при критических состояниях.

1. Препараты крови

1.1. Альбумин

Давно известно, что среда с низким содержанием белка вызывает быстрое разрушение или повреждение эндотелиального гликокаликса [27]. Это явление не зависит от влияния на осмотическое давление, так как для того же внутрисосудистого осмотического давления плазма и альбумин более эф-

фективны, чем полусинтетические коллоиды, такие как гидроксипропилкрахмал (ГЭК), для сохранения и восстановления эндотелиального гликокаликса, снижения проницаемости сосудов и уменьшения адгезии тромбоцитов и лейкоцитов в доклинических исследованиях [4, 20, 28, 29]. Механизм превосходящего герметизирующего эффекта альбумина и плазмы до сих пор не совсем ясен и был назван парадоксом коллоидно-осмотического давления.

Первоначально считалось, что при перфузии эндотелия раствором, не содержащим белков, эндотелиальный гликокаликс разрушается из-за вымывания интегрированных белков. Тем не менее иммуногистохимическое окрашивание и электронная микроскопия показали, что низкобелковая среда вызывает полное отсутствие, а не истончение эндотелиального гликокаликса [27]. По-видимому, это вызвано отщеплением матриксной металлопротеиназы (ММП) компонентов эндотелиального гликокаликса от основного эндотелия [27]. Защитный эффект белка может быть обеспечен связанным с белком веществом, которое ингибирует расщепление ММП эндотелиального гликокаликса, таким как липидный медиатор сфингозин-1-фосфат (S1P). В экспериментах *in vitro* активация рецептора S1P₁ ингибирует ММПs, предотвращая повреждение эндотелиального гликокаликса [27, 28], в то же время эндотелиальный гликокаликс восстанавливается путем мобилизации внутриклеточных пулов компонентов гликокаликса посредством опосредованной комплексом Гольджи транслокации [4]. Эритроциты, за которыми следуют тромбоциты, являются основным источником S1P в организме [30]. Белки плазмы, преимущественно липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и альбумин, способствуют высвобождению S1P из этих источников [30]. При отсутствии альбумина из эритроцитов выделяется до 25 раз меньше S1P [28]. Является ли S1P единственным медиатором, ответственным за парадокс коллоидно-осмотического давления, неизвестно, а также неизвестно, оказывает ли S1P₁ какое-либо клинически значимое влияние на эндотелиальный гликокаликс *in vivo*.

Неясно, обладает ли инфузия альбумина *in vivo* тем же эффектом восстановления эндотелиального гликокаликса, который наблюдается *in vitro*. Исследования на животных дали противоречивые результаты: на модели мышей с кровопотерей, где свежемороженая плазма (FFP) ослабляла рост проницаемости сосудов, человеческий альбумин почти не влиял [31], тогда как на крысиной модели с кровопотерей 0,9 % физиологический раствор восстанавливал толщину гликокаликса до 42 ± 21 %, альбумин — до 81 ± 31 % от исходного уровня по сравнению с полным восстановлением, достигнутым при использовании СЗП [32]. Проницаемость в этом исследовании была восстановлена до исходного уровня после инфузии FFP и альбумина. Кроме того, в клинических испытаниях существует незначительное увеличение выживаемости, если таковое

имеется, при использовании альбумина в качестве жидкости для реанимации, хотя существуют слабые доказательства того, что есть польза от использования альбумина у пациентов с сепсисом [1]. Существуют также опасения относительно безопасности альбумина при черепно-мозговой травме (ЧМТ), хотя недавнее исследование показало, что повреждения в этой группе пациентов могут быть вызваны гипотоничностью жидкости-носителя, а не самим альбумином [1].

Есть несколько возможных объяснений этих противоречивых данных. Возможно, альбумин восстанавливает эндотелиальный гликокаликс, но это восстановление не меняет клинических результатов. Возможно также, что уровни циркулирующего альбумина должны упасть ниже критической отметки, прежде чем дополнительное его введение окажет какое-либо клинически значимое влияние. Или, может быть, это не сам альбумин, который является медиатором восстановления эндотелиального гликокаликса, а, скорее, другой медиатор, содержащийся в растворе альбумина, такой как S1P. Подтверждением этой гипотезы является исследование, в котором альбумин, подвергшийся воздействию эритроцитов в течение 20 минут, или раствор без альбумина, но содержащий S1P, поддерживал нормальную проницаемость в микрососудах крыс, в то время как этого не наблюдалось при использовании альбумина или раствора Рингера, не кондиционированного эритроцитами [28]. Коммерчески доступные источники альбумина для доклинических исследований, такие как fetal calf serum (ФКС) и бычий сывороточный альбумин, содержат физиологически активные уровни S1P [28], что может объяснять их эффективность в защите и восстановлении эндотелиального гликокаликса в экспериментах *in vitro*. Уровни S1P в человеческом альбумине, производимом для клинических целей, не сообщались, а альбумин, использованный в вышеупомянутых исследованиях, не анализировался для каких-либо других потенциальных медиаторов. Разные уровни этих медиаторов могут объяснять разницу в наблюдаемых эффектах. Искусственно обогащенный S1P человеческий альбумин был бы привлекательным решением для исследований.

1.2. Свежемороженая плазма

Доказательства эндотелиальных гликокаликс-восстанавливающих свойств СЗП являются более убедительными. На клеточных культурах и животных моделях повреждения эндотелиального гликокаликса FFP постоянно ослабляет разрушение гликокаликса и связанное с этим увеличение проницаемости сосудов и адгезию лейкоцитов, а на животных моделях также ослабляет острое повреждение легких и воспаление кишечника после геморрагического шока [29]. В клиническом исследовании 33 критических пациентов без кровотечения, получавших FFP 12 мл/кг в качестве предоперационной профилактики, уровни SDC-1 в крови были

значительно ниже после введения FFP, что указывает на то, что FFP снизил степень повреждения эндотелиального гликокаликса [9]. FFP начинает восстанавливать эндотелиальный гликокаликс в течение 1 часа, и это, по-видимому, опосредовано не только прекращением продолжающегося повреждения, но также повышением регуляции продукции эндотелиального гликокаликсового компонента. Геморрагический шок снижает экспрессию SDC-1 mRNA, а реанимация с помощью кристаллоида снижает эту экспрессию еще больше, в то время как FFP возвращает экспрессию SDC-1 mRNA обратно к исходному уровню [33].

Увеличение выработки эндотелиального гликокаликса, вызванное FFP, может спутать клиническое определение компонентов гликокаликса в крови. На крысиной модели кровоизлияния и ЧМТ уровни SDC-1 в крови через 23 часа были выше в группе, получавшей реанимацию FFP, по сравнению с группой, получавшей физиологический раствор, что указывает на более высокие уровни выделения эндотелиального гликокаликса в группе FFP [34]. Авторы предположили, что низкие уровни SDC-1 через 23 часа, скорее всего, отражают снижение продукции эндотелиального гликокаликса в группе с физиологическим раствором, а не снижение выделения эндотелиального гликокаликса.

Механизм, с помощью которого СЗП восстанавливает эндотелиальный гликокаликс, уменьшает проницаемость эндотелия и ослабляет раннее воспаление, неясен. Неизвестно, отвечает ли один и тот же медиатор за свойства восстановления эндотелиального гликокаликса как у FFP, так и у альбумина. Как и в случае с альбумином, в FFP уровни S1P до и после трансфузии не измерялись. Кроме того, эффекты FFP являются плеiotропными: например, она также восстанавливает соединение эндотелиальных адгезивов, что должно было бы способствовать улучшению проницаемости [35]. Это неудивительно, учитывая, что в плазме содержится более 1000 белков и множество растворимых медиаторов [36]. S1P в FFP может играть важную роль в сохранении и восстановлении эндотелиального гликокаликса, но и другие медиаторы протеазной активности также могут играть подобную роль — такие как TIMP3-тканевый ингибитор металлопротеиназы 3 [37] или ADAMTS13 [9]. Тем не менее пока еще мало доказательств роли этих медиаторов в патогенезе выделения эндотелиального гликокаликса в сравнении с S1P.

Компоненты СЗП, которые восстанавливают эндотелиальный гликокаликс, также могут присутствовать в продуктах, полученных из плазмы, таких как концентрат протромбинового комплекса (PCC). S. Patti et al. продемонстрировали, что на мышинной модели геморрагического шока PCC ослаблял увеличение проницаемости сосудов с такой же эффективностью, как и FFP [31]. Интересно, что PCC не был столь же эффективен, как FFP, на модели культуры эндотелиальных клеток [31]. Может случить-

ся так, что несколько компонентов плазмы должны действовать синергетически, чтобы обеспечить восстановительные эффекты. Это исследование не измеряло эндотелиальный гликокаликс, поэтому можно только предположить, что эффект снижения проницаемости был опосредован восстановлением гликокаликса. Лиофилизированная плазма также обладает такими же эндотелиальными защитными свойствами, как и СЗП [9].

Другие изменения в обработке и хранении FFP могут не сохранять ее способность восстанавливать эндотелиальный гликокаликс, и, поскольку неизвестно, что опосредует эти свойства, трудно предсказать, как они могут различаться при определенных условиях. Например, защитные эффекты СЗП существенно уменьшаются при хранении после оттаивания при 4 °C в течение 5 дней [9]. Кроме того, время реанимации также может быть важным. В модели клеточной культуры введение плазмы сразу после повреждения восстановило эндотелиальный гликокаликс и проницаемость сосудов, тогда как использование плазмы через 3 ч после повреждения не имело защитного эффекта [38].

Есть клинические данные, что трансфузия СЗП, особенно при травматическом кровотечении, снижает раннюю смертность, особенно при раннем введении плазмы [39]. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) PAMPeP у 564 пациентов оценивали введение СЗП на догоспитальном этапе по сравнению со стандартным лечением (без СЗП до госпитализации); 30-дневная смертность была ниже в группе, получавшей догоспитально СЗП (23,2 против 33,0 %) [39]. Благоприятные эффекты СЗП не зависели от какого-либо ослабления коагулопатии [40], и можно предположить, что вместо этого, по крайней мере частично, результаты были опосредованы защитой эндотелия.

Исторически сложилось нежелание использовать СЗП из-за опасений по поводу риска возникновения побочных эффектов, таких как повреждение легких и аллергические реакции [41]. Тем не менее различные стратегии по снижению этих рисков, такие как использование только донорской плазмы мужчин и лейкоредукция, позволили получить более безопасный продукт [41]. Недавние РКИ не выявили увеличения частоты серьезных осложнений, включая полиорганную недостаточность, острое повреждение легких или сепсис, при использовании СЗП и обнаружили лишь небольшую частоту нежелательных реакций, связанных с переливанием крови, у пациентов, получающих СЗП [24, 39]. Интересно, что в экспериментальном исследовании 44 пациентов с кровотечением, перенесших операцию по поводу расслоения грудной аорты, у пациентов, рандомизированных с OctaplasLG, были значительно более низкие уровни SDC-1 и sVE-кадгерина — маркера целостности межклеточных соединений эндотелиальных клеток — по сравнению с пациентами, получавшими

стандартную СЗП [42]. OctaplasLG является продуктом с уменьшенным количеством патогенов, полученным из приблизительно 1000 донорских потоков плазмы со стандартизированными концентрациями факторов свертывания крови, он не содержит связанных с повреждением молекулярных структур цитокинов, клеточного дебриса и микрочастиц из-за нескольких стадий микрофилтрации. Удаление этих частиц может привести к получению продукта, который имеет меньше побочных эффектов, но также более эффективен при восстановлении эндотелиального гликокаликса, чем стандартная СЗП. Потенциально выделение эндотелиального гликокаликс-защитного медиатора из тысячи или около того белков FFP и растворимых медиаторов может оказаться наиболее эффективным и безопасным методом для защиты эндотелиального гликокаликса.

1.3. Эритроцитарная масса

Эритроциты (PRBCs) теоретически могут оказывать защитное действие на эндотелиальный гликокаликс благодаря их роли источника S1P. Эритроциты, сопровождаемые тромбоцитами, являются основным источником S1P в организме; S1P быстро выводится из кровообращения, поэтому циркулирующие эритроциты и тромбоциты могут быть неотъемлемой частью поддержания достаточного его уровня в плазме [30]. Исследование индивидуально перфузированных крысиных микрососудов подтверждает эту гипотезу. Альбумин, подвергшийся воздействию PRBC в течение 20 минут, или раствор без альбумина, но содержащий S1P, сохранял нормальную проницаемость сосудов, в то время как альбумин, не кондиционированный PRBCs, не сохранял [28].

Тем не менее PRBCs, вводимые системно, по видимому, не защищают эндотелиальный гликокаликс. В модели геморрагического шока у крыс реанивация свежей цельной кровью или неотмытыми PRBC (против отмытых PRBCs или Рингера лактата) способствовала увеличению толщины эндотелиального гликокаликса и снижению проницаемости сосудов, что позволяет предположить, что остаточная плазма в неотмытых PRBCs отвечает за защитный эффект эндотелия, а не сами PRBCs [43]. Эквивалент приблизительно 4 единиц препарата крови был перелит каждому животному в этом исследовании. Возможно, у этих животных было достаточное количество циркулирующих эндогенных эритроцитов, чтобы поддерживать уровень S1P выше критического уровня, поэтому дополнительное введение не дало заметного эффекта. Если это так, то для пациентов, которые получают массивные переливания крови, имеет значение, когда весь их объем циркулирующей крови заменяется экзогенными продуктами крови. Для этих пациентов содержание S1P в переливаемых продуктах крови может иметь большое клиническое значение.

Примечательно, что PRBCs с большим сроком хранения содержат меньше S1P, чем свежие единицы [44]. Существует высокое качество доказательств того, что переливание более свежих PRBCs не улучшает результаты лечения пациентов [45]. Тем не менее в крупных исследованиях, в которых затрагивался этот вопрос, не рассматривались PRBCs к концу их 42-дневного срока годности, а вместо этого отмечалась клиническая тенденция переливать самые свежие из доступных PRBCs, отдавая предпочтение единицам со средним сроком хранения около 20 дней [45]. Кроме того, в этих исследованиях конкретно не рассматривалось массовое переливание крови, и вполне возможно, что возраст PRBCs имеет значение для этой группы пациентов, но не для тех, кто получает небольшое количество единиц PRBC.

1.4. Тромбоциты

Появляется все больше доказательств того, что переливание тромбоцитов на ранних стадиях геморрагического шока улучшает результаты лечения пациентов. Совсем недавно в рамках дополнительного прагматического рандомизированного исследования оптимальных соотношений тромбоцитов и плазмы (PROPPR) были проанализированы пациенты (261), которые получали либо не получали тромбоциты вместе с переливаемыми PRBC. Пациенты, которые получали тромбоциты, имели значительно более низкую 24-часовую (5,8 против 16,9 %) и 30-дневную смертность (9,5 против 20,2 %) [46]. Несмотря на то, что в подобном субисследовании имеются определенные ограничения, этот вывод согласуется с результатами предыдущих наблюдательных исследований, в которых предполагалось, что увеличение соотношения плазмы и тромбоцитов с PRBC улучшает результаты у пациентов при травматическом кровотечении [47].

Наверняка некоторые из преимуществ в отношении снижения смертности при переливании тромбоцитов были связаны с улучшением гемостаза. Однако возможно также, что эндотелиальные защитные эффекты тромбоцитов тоже играют роль в улучшении результатов. Тромбоциты высвобождают цитокины и факторы роста, которые сохраняют целостность эндотелиального межклеточного соединения и тем самым поддерживают низкую проницаемость сосудов [48]. Тромбоциты также являются источником S1P [30], поэтому возможно, что S1P играет роль в поддержании низкой проницаемости сосудов путем защиты эндотелиального гликокаликса; однако влияние переливаемых тромбоцитов на эндотелиальный гликокаликс конкретно еще не изучено.

Как и с плазмой и PRBC, условия обработки и хранения тромбоцитов влияют на их способность сохранять проницаемость сосудов. Промытые тромбоциты, хранящиеся в течение 5 дней, по сравнению с одним днем имеют примерно на 50 % более низкие уровни S1P [49] и увеличивают про-

ницаемость сосудов как *in vitro*, так и *in vivo* [48]. Существует также значительная междонорская изменчивость в способности переливаемых тромбоцитов сохранять эндотелиальную проницаемость. Кроме того, отмыемые тромбоциты, хранившиеся при 4 °С (при хранении в холодном состоянии), по сравнению со стандартным хранением при комнатной температуре (22 °С) были более эффективными для сохранения проницаемости эндотелия как в моделях *in vitro*, так и *in vivo* [50].

2. Кристаллоиды и искусственные коллоиды

Кристаллоиды не способны восстанавливать эндотелиальный гликокаликс [4, 9], хотя они могут различаться по своему воздействию на гидравлическую проводимость, главным образом за счет воздействия кальция на эндотелиальные клетки [4]. Искусственные коллоиды обладают некоторыми защитными и восстанавливающими свойствами благодаря неизвестному механизму, но в этом отношении они уступают альбумину и СЗП. Указанное было продемонстрировано в исследованиях на животных *in vivo* и *ex vivo* по поводу эндотелиального повреждения гликокаликса, в которых ГЭК был более эффективен, чем кристаллоид, в восстановлении эндотелиального гликокаликса и снижении соответствующего увеличения проницаемости сосудов, но значительно уступал альбумину и СЗП [9, 20].

Защитный эффект ГЭК, наблюдаемый в доклинических исследованиях, по-видимому, не проявляется клинически. В клинических испытаниях при сепсисе и операциях коронарного шунтирования имело место значительное повышение концентрации SDC-1, что указывает на повреждение гликокаликса; не было различий в концентрациях SDC-1 у пациентов, ресусцированных с HES, по сравнению с группой кристаллоидов [51, 52]. Кроме того, крупные рандомизированные клинические исследования ГЭК у критических пациентов не обнаружили пользы от использования ГЭК по сравнению с кристаллоидами, вместе с тем было обнаружено, что ГЭК связан с коагулопатическими нарушениями и развитием острого повреждения почек [1].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Finfer S., Myburgh J., Bellomo R. *Intravenous fluid therapy in critically ill adults.* *Nat. Rev. Nephrol.* 2018. № 14. P. 541-557.
2. Levick J.R., Michel C.C. *Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle.* *Cardiovasc. Res.* 2010. № 87. P. 198-210.
3. Van der Heijden M., Verheij J., van Nieuw Amerongen G.P., Groeneveld A.B. *Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic*

critically ill patients with hypovolemia. *Crit. Care Med.* 2009. № 37. P. 1275-1281.

4. Jacob M., Bruegger D., Rehm M. et al. *The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels.* *Cardiovasc. Res.* 2007. № 73. P. 575-586.

5. Johansson P., Stensballe J., Ostrowski S. *Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness. a unifying pathophysiologic mechanism.* *Crit. Care.* 2017. № 21. P. 25.

6. Schott U., Solomon C., Fries D., Bentzer P. *The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review.* *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2016. № 24. P. 48.

7. Reitsma S., Slaaf D.W., Vink H., van Zandvoort M.A., oude Egbrink M.G. *The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization.* *Pflug. Arch.* 2007. № 454. P. 345-359.

8. Lekakis J., Abraham P., Balbarini A. et al. *Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation.* *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011. № 18. P. 775-789.

9. Straat M., Muller M.C., Meijers J.C. et al. *Effect of transfusion of fresh frozen plasma on parameters of endothelial condition and inflammatory status in non-bleeding critically ill patients: a prospective substudy of a randomized trial.* *Crit. Care.* 2015. № 19. P. 163.

10. Nam E.J., Park P.W. *Shedding of cell membrane-bound proteoglycans.* *Methods Mol. Biol.* 2012. № 836. P. 291-305.

11. Starling E.H. *On the absorption of fluids from the connective tissue spaces.* *J. Physiol.* 1896. № 19. P. 312-326.

12. Levick J.R. *Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance.* *J. Physiol.* 2004. № 557(Pt 3). P. 704.

13. Levick J.R. *Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors.* *Exp. Physiol.* 1991. № 76. P. 825-857.

14. Yen W.Y., Cai B., Yang J.L. et al. *Endothelial surface glycocalyx can regulate flow-induced nitric oxide production in microvessels in vivo.* *PLoS One.* 2015. № 10. e0117133.

15. Trani M., Dejana E. *New insights in the control of vascular permeability: vascular endothelial-cadherin and other players.* *Curr. Opin. Hematol.* 2015. № 22. P. 267-272.

16. Woodcock T.E., Woodcock T.M. *Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy.* *Br. J. Anaesth.* 2012. № 108. P. 384-394.

17. Tatara T. *Context-sensitive fluid therapy in critical illness.* *J. Intensive Care.* 2016. № 4. P. 20.

18. Hahn R.G. *Fluid therapy in uncontrolled hemorrhage-what experimental models have taught us.* *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013. № 57. P. 16-28.

19. Jacob M., Chappell D., Hofmann-Kiefer K. et al. *The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20 %: a prospective study in humans.* *Crit. Care.* 2012. № 16. P. 86.

20. Jacob M., Bruegger D., Rehm M., Welsch U., Conzen P., Becker B.F. *Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability.* *Anesthesiology.* 2006. № 104. P. 1223-1231.

21. Borup T., Hahn R.G., Holte K., Ravn L., Kehlet H. *Intra-operative colloid administration increases the clearance of a post-operative fluid load.* *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009. № 53. P. 311-317.

22. Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N. Engl. J. Med.* 2012. № 367. P. 1901-1911.
23. Finfer S., Bellomo R., Boyce N. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.* 2004. № 350. P. 2247-2256.
24. Holcomb J.B., Tilley B.C., Baraniuk S. et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA.* 2015. № 313. P. 471-482.
25. Khan S., Brohi K., Chana M. et al. Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014. № 76. P. 561-568.
26. Potter D.R., Jiang J., Damiano E.R. The recovery time course of the endothelial cell glycocalyx in vivo and its implications in vitro. *Circ. Res.* 2009. № 104. P. 1318-1325.
27. Zeng Y., Adamson R.H., Curry F.R.E., Tarbell J.M. Sphingosine-1-phosphate protects endothelial glycocalyx by inhibiting syndecan-1 shedding. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014. № 306. H363-372.
28. Adamson R.H., Clark J.F., Radeva M., Kheirloomoom A., Ferrara K.W., Curry F.E. Albumin modulates S1P delivery from red blood cells in perfused microvessels: mechanism of the protein effect. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014. № 306. H1011-1017.
29. Barelli S., Alberio L. The role of plasma transfusion in massive bleeding: protecting the endothelial glycocalyx. *Front. Med.* 2018. № 5. P. 91.
30. Ksiazek M., Chacinska M., Chabowski A., Baranowski M. Sources, metabolism, and regulation of circulating sphingosine-1-phosphate. *J. Lipid. Res.* 2015. № 56. P. 1271-1281.
31. Pati S., Potter D.R., Baimukanova G., Farrel D.H., Holcomb J.B., Schreiber M.A. Modulating the endotheliopathy of trauma: factor concentrate versus fresh frozen plasma. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2016. № 80. P. 576-85.
32. Torres L.N., Chung K.K., Salgado C.L., Dubick M.A., Torres Filho I.P. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. *Crit. Care.* 2017. № 21. P. 160.
33. Kozar R.A., Peng Z.L., Zhang R.Z. et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth. Analg.* 2011. № 112. P. 1289-95.
34. Genet G.F., Bentzer P., Ostrowski S.R., Johansson P.I. Resuscitation with pooled and pathogen-reduced plasma attenuates the increase in brain water content following traumatic brain injury and hemorrhagic shock in rats. *J. Neurotrauma.* 2017. № 34. P. 1054-62.
35. Haywood-Watson R.J., Holcomb J.B., Gonzalez E.A. et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PLoS One.* 2011. № 6. e23530.
36. Schenk S., Schoenhals G.J., de Souza G., Mann M. A high confidence, manually validated human blood plasma protein reference set. *BMC Med. Genet.* 2008. № 1. P. 41.
37. Kozar R.A., Pati S. Syndecan-1 restitution by plasma after hemorrhagic shock. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015. № 78 (6 Suppl. 1). S. 83-6.
38. Diebel L.N., Martin J.V., Liberati D.M. Microfluidics: a high-throughput system for the assessment of the endotheliopathy of trauma and the effect of timing of plasma administration on ameliorating shock-associated endothelial dysfunction. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2018. № 84. P. 575-82.
39. Sperry J.L., Guyette F.X., Brown J.B. et al. Prehospital plasma during air medical transport in trauma patients at risk for hemorrhagic shock. *N. Engl. J. Med.* 2018. № 379. P. 315-26.
40. Brown L.M., Aro S.O., Cohen M.J. et al. A high fresh frozen plasma: packed red blood cell transfusion ratio decreases mortality in all massively transfused trauma patients regardless of admission international normalized ratio. *J. Trauma.* 2011. № 71 (2 Suppl. 3). S. 358-363.
41. Pandey S., Vyas G.N. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion.* 2012. № 52 (Suppl. 1). S. 65-79.
42. Stensballe J., Ulrich A.G., Nilsson J.C. et al. Resuscitation of endotheliopathy and bleeding in thoracic aortic dissections: the VIPER-OCTA randomized clinical pilot trial. *Anesth. Analg.* 2018. № 127. P. 920-927.
43. Torres L.N., Sondeen J.L., Dubick M.A., Filho I.T. Systemic and microvascular effects of resuscitation with blood products after severe hemorrhage in rats. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014. № 77. P. 716-723.
44. Selim S., Sunkara M., Salous A.K. et al. Plasma levels of sphingosine 1-phosphate are strongly correlated with haematocrit, but variably restored by red blood cell transfusions. *Clin. Sci.* 2011. № 121. P. 565-572.
45. McQuilten Z.K., French C.J., Nichol A., Higgins A., Cooper D.J. Effect of age of red cells for transfusion on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transfus. Med. Rev.* 2018. № 32. P. 77-88.
46. Cardenas J.C., Zhang X., Fox E.E. et al. Platelet transfusions improve hemostasis and survival in a substudy of the prospective, randomized PROPPR trial. *Blood Adv.* 2018. № 2. P. 1696-1704.
47. Holcomb J.B., Zarzabal L.A., Michalek J.E. et al. Increased platelet: RBC ratios are associated with improved survival after massive transfusion. *J. Trauma.* 2011. 71 (2 Suppl. 3). S318-28; № 71 (2 Suppl. 3). S. 318. 328.
48. Baimukanova G., Miyazawa B., Potter D.R. et al. Platelets regulate vascular endothelial stability: assessing the storage lesion and donor variability of apheresis platelets. *Transfusion.* 2016. № 56 (Suppl. 1). S. 65-75.
49. Pienimaeki-Roemer A., Ruebsaamen K., Boettcher A. et al. Stored platelets alter glycerophospholipid and sphingolipid species, which are differentially transferred to newly released extracellular vesicles. *Transfusion.* 2013. № 53. P. 612-626.
50. Baimukanova G., Miyazawa B., Potter D.R. et al. The effects of 22 degrees C and 4 degrees C storage of platelets on vascular endothelial integrity and function. *Transfusion.* 2016. № 56 (Suppl. 1). S. 52-64.
51. Muller R.B., Ostrowski S.R., Haase N., Wetterslev J., Perner A., Johansson P.I. Markers of endothelial damage and coagulation impairment in patients with severe sepsis resuscitated with hydroxyethyl starch 130/0.42 vs ringer acetate. *J. Crit. Care.* 2016. № 32. P. 16-20.
52. Kim T.K., Nam K., Cho Y.J. et al. Microvascular reactivity and endothelial glycocalyx degradation when administering hydroxyethyl starch or crystalloid during off-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomised trial. *Anaesthesia.* 2017. № 72. P. 204-13.

Получено/Received 03.08.2019

Рецензировано/Revised 14.08.2019

Принято в печать/Accepted 20.08.2019 ■

Мальцева Л.О., Міщенко О.А., Мосенцев М.М., Мальцев І.О.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Вибір інфузійно-трансфузійного середовища для захисту ендотеліального глікокаліксу

Резюме. До недавнього часу теоретичні переваги одного типу рідини для ресусcitaції перед іншим ґрунтувалися на застарілому на сьогодні розумінні проникності судин. Колоїдні рідини вважалися кращими за кристалоїди через їх теоретично більш високе утримання у внутрішньосудинному просторі, але дані клінічних досліджень не підтвердили це і непереконливо продемонстрували переваги щодо смертності пацієнтів або ефективності одного типу розчину перед іншим. Ці спостереження стають зрозумілими завдяки переглянутому рівнянню Старлінґа, що пояснює подібні властивості об'ємного розширення і утворення набряку з міжклітинної рідини у кристалоїдних і колоїдних розчинів, коли пошкоджується ендотеліальний глікокалікс, а гідростатичний тиск у критичних пацієнтів падає. Беруться до уваги також інші міркування, такі як ефекти накопичення колоїдів в інтерстиційному

просторі. Майбутні дослідження в галузі рідинної реанімації отримають користь від оновленого розуміння детермінант проникності судин, і, можливо, найбільш багатобічним є визначення ендотеліального глікокаліксу як можливої терапевтичної мішені. Інфузійно-трансфузійні середовища розрізняються за своєю здатністю захищати і відновлювати ендотеліальний глікокалікс. Хоча свіжозаморожена плазма була визначена як найбільш ефективна субстанція, необхідні подальші дослідження для встановлення механізмів та визначення того, чи покращує репарація глікокаліксу клінічні результати. Стратегія реанімації, що захищає і відновлює ендотеліальний глікокалікс, може виявитися найбільш ефективною.

Ключові слова: ендотеліальний глікокалікс; механізми пошкодження; інфузійно-трансфузійні середовища; захист; репарація глікокаліксу; огляд

L.A. Maltseva, E.A. Mishchenko, N.N. Mosensev, I.A. Maltsev
State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Choice of resuscitation fluid to preserve the endothelial glycocalyx

Abstract. Until fairly recently, the theoretical advantages of one type of fluid resuscitation over another have been based on an outdated understanding of vascular permeability. Colloid fluids were considered superior to crystalloids due to their theorized greater retention within the intravascular space, but clinical trial data have neither supported this nor convincingly demonstrated a mortality or efficacy benefit from any one fluid type over another. These observations are clarified by the revised Starling equation, which explains the similar volume expanding and interstitial edema formation properties of crystalloid and colloid fluids when the endothelial glycocalyx is shed and the hydrostatic pressure is low in critically ill patients, as well as other considerations, such as the effects of colloid accumulation in the interstitial space. Future research

of the fluid resuscitation will benefit from an updated understanding of the determinants of vascular permeability, and perhaps most promising is the identification of the endothelial glycocalyx as a possible therapeutic target. Resuscitation fluids differ in their ability to protect and restore the endothelial glycocalyx. While fresh-frozen plasma has been identified as the most effective, further work is needed to establish the mechanisms, and to determine whether glycocalyx repair improves clinical outcomes. A fluid resuscitation strategy that protects and repairs the endothelial glycocalyx may prove to be the most effective.

Keywords: endothelial glycocalyx; mechanisms of damage; infusion-transfusion media; protection; repair of glycocalyx; review