

DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-6-10-19

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ГЛИКОКАЛИКСА С ГЕМОДИНАМИКОЙ И МЕТАБОЛИЗМОМ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ И ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ*

Я. Ю. ИЛЬИНА^{1,2}, Е. В. ФОТ^{1,2}, Н. Н. ИЗОТОВА^{1,2}, А. А. СМЕТКИН^{1,2}, Д. А. ВОЛКОВ¹, Э. А. ЯКОВЕНКО¹, Т. В. ЧЕРНОВА³, В. В. КУЗЬКОВ^{1,2}, М. Ю. КИРОВ^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, Россия

²ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич», г. Архангельск, Россия

³ГБУЗ АО «Северодвинская городская клиническая больница № 2 скорой медицинской помощи», г. Северодвинск, Россия

Система эндотелиального гликокаликса (ЭГ) служит важным регулятором целостности и проницаемости сосудов, обеспечивает клеточное взаимодействие и является компонентом системы гемостаза. Повреждение ЭГ при септическом шоке, искусственном кровообращении (ИК), ишемии, реперфузии, а также ряде прочих критических состояний ассоциируется с капиллярной утечкой, гемодинамическими и метаболическими нарушениями.

Цель исследования: оценить взаимосвязь состояния (или повреждения) компонентов ЭГ с гемодинамическим и метаболическим ответом у пациентов с септическим шоком и при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК.

Материалы и методы. В исследование включены 21 пациент с септическим шоком и 26 пациентов, которым проводили кардиохирургические вмешательства в условиях ИК. Концентрацию в плазме крови компонентов ЭГ, включая гепарансульфат-протеогликан (HSPG) и синдекан-1 (S1), в группе пациентов с септическим шоком определяли в начале исследования, через 2 и 24 ч после теста с инфузионной нагрузкой, а в группе кардиохирургических пациентов – после индукции анестезии, а также через 6 и 24 ч после окончания ИК.

Результаты. В группе пациентов с септическим шоком через 2 ч после теста с инфузионной нагрузкой обнаружена тенденция к увеличению концентрации S1 в плазме крови. В группе кардиохирургических пациентов через 6 ч после окончания ИК отмечали снижение концентрации HSPG с 6,13 (4,20–9,04) до 5,08 (4,18–7,21) нг/мл ($p < 0,01$) и повышение концентрации S1 в плазме крови с 0,80 (0,56–1,13) до 1,25 (1,04–1,41) нг/мл ($p < 0,001$). Через 24 ч HSPG и S1 вернулись к значениям, близким к предоперационным. В обеих группах установлена ассоциация между концентрацией компонентов ЭГ в плазме с показателями пред- и постваздушки, а также с концентрацией лактата.

Вывод. Повреждение и сброс компонентов ЭГ при септическом шоке и ИК взаимосвязаны с нарушениями гемодинамики и метаболизма.

Ключевые слова: эндотелиальный гликокаликс, гемодинамика, метаболизм, септический шок, кардиохирургические вмешательства, искусственное кровообращение

Для цитирования: Ильина Я. Ю., Фот Е. В., Изотова Н. Н., Сметкин А. А., Волков Д. А., Яковенко Э. А., Чернова Т. В., Кузьков В. В., Киров М. Ю. Взаимосвязь эндотелиального гликокаликса с гемодинамикой и метаболизмом у пациентов с септическим шоком и при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 6. – С. 10-19. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-6-10-19

INTERACTION OF ENDOTHELIAL GLYCOCALYX WITH HEMODYNAMIC AND METABOLIC RESPONSE IN PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK AND IN CARDIOSURGICAL INTERVENTIONS USING CARDIOPULMONARY BYPASS

YA. YU. ILYINA^{1,2}, E. V. FOT^{1,2}, N. N. IZOTOVA^{1,2}, A. A. SMETKIN^{1,2}, D. A. VOLKOV¹, E. A. YAKOVENKO¹, T. V. CHERNOVA³, V. V. KUZKOV^{1,2}, M. YU. KIROV^{1,2}

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

²E. E. Volosevich First Municipal Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

³Severodvinsk Municipal Clinical Emergency Hospital no. 2, Severodvinsk, Russia

The endothelial glycocalyx (EG) system is an important protective regulator of vascular integrity and permeability, provides cellular interaction and serves as a component of hemostasis. Damage of EG in septic shock, cardiopulmonary bypass (CPB), trauma, ischemia and in a number of other critical states leads to capillary leakage, hemodynamic and metabolic disorders.

The aim of the study was to evaluate the interaction of EG components with hemodynamic and metabolic response in patients with septic shock and in cardiopulmonary bypass (CPB).

Materials and methods. The study included 21 patients with septic shock and 26 patients undergoing cardiac surgery with CPB. The plasma concentrations of EG components, including heparin-sulfate proteoglycan (HSPG) and syndecan 1 (S1), were determined in the group of patients with septic shock at baseline, 2 and 24 hours after the fluid load test, and in the group of cardiopulmonary bypass patients – after induction of anesthesia, at 6 and 24 hours after the end of CPB.

Results. In septic shock, the concentration of S1 in blood plasma tended to increase at 2 hours after the fluid load test. In cardiopulmonary bypass patients, at 6 hours after the end of CPB, the plasma concentration of HSPG reduced from 6.13 (4.20–9.04) to 5.08 (4.18–7.21) ng/ml ($p < 0.01$), whereas S1 increased from 0.80 (0.56–1.13) to 1.25 (1.04–1.41) ng/ml ($p < 0.001$). At 24 hours, HSPG and S1 returned to values close to baseline. In both groups, we established the relationship of the EG components with the parameters of pre- and afterload, as well as with the concentration of lactate.

* Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ для молодых докторов наук МД-4984.2015.7 и гранта Президента РФ для ведущих научных школ НШ-3927.2018.7.

Conclusion. The damage of EG in septic shock and in cardiopulmonary interventions using CPB is related with disorders of hemodynamics and metabolism.

Key words: endothelial glycocalyx, hemodynamics, metabolism, septic shock, cardiopulmonary bypass

For citations: Ilyina Ya.Yu., Fot E.V., Izotova N.N., Smetkin A.A., Volkov D.A., Yakovenko E.A., Chernova T.V., Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Interaction of endothelial glycocalyx with hemodynamic and metabolic response in patients with septic shock and in cardiopulmonary interventions using cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, Vol. 15, no. 6, P. 10-19. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-6-10-19

Эндотелий является одной из крупнейших клеточных систем человеческого организма. Его общая масса и площадь составляют приблизительно 1 кг и 5 000 м² соответственно. Эндотелиальный гликокаликс (ЭГ) представляет собой поверхностный слой, состоящий из гликопротеинов, протеогликанов и боковых цепей гликозаминогликанов. Протеогликаны имеют в своей структуре протеиновые ядра, к которым прикрепляются отрицательно заряженные гликозаминогликаны. К протеиновым ядрам относятся, в частности, синдеканы и глипиканы. Выделяют пять типов боковых цепей гликозаминогликанов, из которых на долю гепарансульфатов приходится 50–90% [1, 2, 27].

Гликокаликс играет ключевую роль в физиологии микроциркуляторного звена и эндотелия и участвует в регуляции тонуса микроциркуляторного русла и сосудистой проницаемости, подержании онкотического градиента через эндотелиальный барьер, адгезии/миграции лейкоцитов и профилактике тромбообразования [1, 2, 18, 55]. Конформационные изменения в структуре ЭК приводят к высвобождению оксида азота, что способствует регуляции вазомоторного тонуса и тканевой перфузии [30].

Местное и системное воспаление приводит к изменениям в структуре и физиологии гликокаликса и в результате – к дисфункции эндотелия. В первую очередь разрушение гликокаликса при воспалении связано с усилением капиллярной проницаемости и выходом альбумина и жидкости в межклеточное пространство [55]. Деградация гепарансульфата ведет к возникновению прокоагулянтного состояния с последующим микротромбозом и потере антиоксидантных свойств с прогрессирующим окислительным повреждением эндотелия [3, 7, 17, 30, 49, 50]. На фоне целого ряда критических состояний, сопровождающихся синдромом системного воспалительного ответа, включая сепсис [12], геморрагический шок [31], атеросклероз [13], острый коронарный синдром [33], заболевания почек [41], сахарный диабет [36], гиповолемию [24], обширные хирургические вмешательства, ишемию/реперфузию [20, 35, 48], искусственное кровообращение (ИК) [10, 45], возникают повреждение ЭГ и сброс в кровотоки ряда его компонентов, в частности синдекана-1 (S1). Повышение концентрации в плазме крови S1 ассоциируется с дальнейшим повреждением эндотелия и коррелирует с активацией воспалительных цитокинов [19], коагулопатией и повышением частоты летальных исходов [29]. Тем не менее роль компонентов ЭГ на фоне системного

воспаления и их взаимодействие с органной дисфункцией остаются предметом дискуссий.

Цель исследования: изучение взаимосвязи состояния (или повреждения) компонентов ЭК с гемодинамическим и метаболическим ответом у пациентов с септическим шоком и при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК.

Материалы и методы

Протокол исследования и информированное согласие были одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Архангельск). Исследование проводили на базе отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волоsevич». В ходе одностороннего проспективного обсервационного исследования изучено две группы пациентов:

- 1-я группа включала 21 пациента с диагнозом септического шока. Критериями включения в исследование были согласие консилиума врачей и в последующем, после прекращения седации и восстановления сознания, самого пациента, наличие признаков септического шока [46], возраст пациентов более 18 лет, проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Критериями исключения служили: наличие у пациента черепно-мозговой травмы, декомпенсированного гиповолемического шока, гипергидратации и отека легких, морбидного ожирения (индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м²), беременности, абдоминального компартмент-синдрома, баротравмы (деструкция легких, эмфизема). Пациенты получали интенсивную терапию септического шока согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign 2016 [46];

- 2-ю группу составили 26 пациентов, которым выполнены плановые кардиохирургические вмешательства на клапанах сердца. Критериями включения в исследование являлись согласие пациента, оперативное вмешательство в условиях ИК, возраст более 18 лет. Критериями исключения были отказ больного от участия в исследовании, пребывание пациента в кардиохирургической реанимации менее 24 ч, длительный курс лечения гепаринами перед вмешательством. Для индукции анестезии применяли пропофол (1–2 мг/кг), фентанил (5–7 мкг/кг) и пипекурония бромид (0,1 мг/кг), а для поддержания анестезии – севофлуран (1–2 об. %) и фентанил (4–5 мкг · кг⁻¹ · ч⁻¹). ИК проводили в непальсирующем нормотермическом режиме с перфузион-

ным индексом $2,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$. Кристаллоидную фармакоолодую кардиоплегию осуществляли раствором кустодиол (Dr. F. Kohler Chemie, Германия) в объеме 2 000 мл. Первичное заполнение аппарата ИК составляло 1 500 мл и включало стерофундин изотонический (B|Braun, Германия), гелофузин (B|Braun, Германия), 15%-ный маннитол, 5%-ную соду. Инфузионная терапия во время операции включала сбалансированные кристаллоидные растворы ($5\text{--}7 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$). В раннем послеоперационном периоде инфузионную терапию также осуществляли сбалансированными растворами кристаллоидов ($1\text{--}2 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$). В ходе исследования регистрировали дозы вводимого гепарина и протамина.

Лечебно-диагностические процедуры включали оценку показателей гемодинамики с помощью метода транспульмональной термодилуции (PiCCO, Pulsion, Германия) для пациентов с септическим шоком и препульмональной термодилуции для пациентов при кардиохирургических вмешательствах (Nihon Kohden, Япония), газообмена (газоанализатор ABL Flex 800, Radiometer, Дания), вентиляции и легочной механики (аппарат ИВЛ Puritan Bennett 840, Medtronic, США, монитор Capnostream, Oridion, Израиль).

В группе пациентов с септическим шоком забор образцов крови и оценку компонентов ЭК (гепаран-сульфат-протеогликан и S1) проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA Kits for HSPG, SDC 1, США) в следующие временные точки: начало исследования, через 2 и 24 ч после теста с инфузионной нагрузкой (FLT). В качестве раствора для проведения теста с инфузионной нагрузкой использовали стерофундин изотонический в объеме 7 мл/кг реальной массы тела, инфузию проводили в течение 10 мин. В группе кардиохирургических пациентов для оценки компонентов ЭК использована аналогичная методика в следующие временные точки: после индукции в анестезию, через 6 и 24 ч после окончания ИК. Параллельно на всех этапах исследования оценивали гемодинамические параметры, газовый состав крови, биохимические показатели, показатели коагулограммы (МНО, антитромбин, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время). Концентрацию N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови определяли после индукции в анестезию и через 24 ч после окончания ИК с помощью метода электрохемилюминесценции с использованием аппарата Cobas e411 (Roche, Швейцария). Показатели гемостаза оценивали в группе кардиохирургических пациентов.

Статистический анализ. Для анализа данных применяли программу SPSS (вер. 17, IBM, США). Распределение данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Статистическую обработку данных проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни, теста Вилкоксона, дисперсионно-

го анализа (ANOVA) и ROC-анализа. Для оценки корреляционных связей использовали *rho* Спирмена. Данные представлены в виде медианы (25-й – 75-й процентиля). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основные исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1, 2. Изменения показателей гемодинамики и биохимических параметров на этапах исследования приведены в табл. 3, 4.

У пациентов с септическим шоком для поддержания целевого среднего артериального давления

Таблица 1. Общая характеристика группы пациентов с септическим шоком ($n = 21$)

Table 1. Characteristics of the group of patients with septic shock ($n = 21$)

Показатель	Значение
Возраст, годы	54 (40–70)
Пол (м / ж)	11/10
Доза норадrenalина, $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$	0,88 (0,6–1,49)
Доза адреналина, $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$	0,37 (0,2–0,5)
Нозологическая структура	
Внебольничная пневмония, n (%)	6 (28,5)
Панкреонекроз, n (%)	6 (28,5)
Перитонит, n (%)	8 (38)
Абсцесс печени, n (%)	1 (5)
Длительность госпитализации в ОРИТ, сут	10 (6–26)
Длительность госпитализации в стационаре, сут	17 (7–32)
28-дневная летальность, n (%)	11 (52)

Таблица 2. Общая характеристика группы пациентов с кардиохирургическими вмешательствами в условиях ИК ($n = 26$)

Table 2. Characteristics of the group of patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

Показатель	Значение
Возраст, лет	60 (48–72)
Пол (м/ж)	15/11
Продолжительность ИК, мин	116 (94–138)
Гидробаланс через 12 ч после вмешательства, мл	180 (-573...+933)
Гидробаланс через 24 ч после вмешательства, мл	237 (-650...+1124)
Исходная концентрация NT-proBNP в плазме, пг/мл	149 (92–297)
Длительность госпитализации в кардиохирургической реанимации КХР, сут	3 (1–5)
Длительность госпитализации в стационаре, сут	20 (16–22)
Структура осложнений, n (% от общего числа больных)	
Нарушения ритма сердца	6 (23)
Гидроторакс, потребовавший дренирования	3 (12)
Послеоперационный делирий	2 (8)
Острая почечная недостаточность	1 (4)
Бронхообструктивный синдром	1 (4)

Таблица 3. Динамика исследованных параметров в группе пациентов с септическим шоком

Table 3. Changes in the investigated parameters in the group of patients with septic shock

Параметры	Стадии		
	начало исследования	через 2 ч после FLT	через 24 ч после FLT
АД _{СРЕД.} , мм рт. ст.	81 (65–97)	79 (63–95)	81 (61–101)
ЧСС, уд/мин	117 (97–137)	105 (84–126)	105 (88–122)
СИ, л · мин ⁻¹ · м ²	3,23 (2,64–4,29)	2,95 (2,63–3,90)	3,79 (3,21–5,22)*
ИССС, дин · с · см ⁻⁵ /м ²	1 853 (1 130–2 576)	1 770 (1 178–2 362)	1 597 (624–2 570)
ВПД, %	16 (9,3–23)	13 (6–20)	15 (8–22)
ВУО, %	22 (14–30)	15 (9–21)	14 (8–20)
ИВСВЛ, мл/кг	7 (5–21)	8 (6–16)	9 (6–23)
РаО ₂ /FіO ₂ , мм рт. ст.	228 (177–310)	219 (172–254)	258 (141–348)
Концентрация глюкозы, ммоль/л	13,1 (9,2–16,7)	13,1 (8,9–17)	9,1 (7,7–10,9)
Концентрация лактата, ммоль/л	4,5 (2,7–6,7)	3,7(2,2–5,8)	2,0 (1,5–4,1)

Примечание: * $p < 0,01$ при сравнении с началом исследования.

АД_{СРЕД.} – среднее артериальное давление; ВПД – вариабельность пульсового давления; ВУО – вариабельность ударного объема; ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких; ИССС – индекс системного сосудистого сопротивления; СИ – сердечный индекс; ЧСС – частота сердечных сокращений; FіO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; FLT – тест с инфузионной нагрузкой; РаО₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

Таблица 4. Динамика исследованных параметров в группе пациентов при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК

Table 4. Changes in the investigated parameters in the group of patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

Параметры	Стадии		
	после индукции анестезии	через 6 ч после ИК	через 24 ч после ИК
АД _{СРЕД.} , мм рт. ст.	70 (56–84)	72 (61–83)	71 (60–82)
ЧСС, уд/мин	61 (49–73)	76 (66–86)	72 (60–84)
СИ, л · мин ⁻¹ · м ²	1,97 (1,43–2,51)	2,64 (1,75–3,53)*	2,41 (1,84–2,98)
ИССС, дин · с · см ⁻⁵ /м ²	2 807 (1 771–3 843)	2 098 (1 356–2 840)*	2 291 (1 539–3 043)
ВПД, %	–	6 (1–11)	8 (0–16)
РаО ₂ /FіO ₂ , мм рт. ст.	322 (189–393)	370 (293–428)	385 (317–507)
Концентрация глюкозы, ммоль/л	5,9 (5,1–6,7)	11,3 (8,9–13,9)*	9,2 (7,1–11,2)*
Концентрация лактата, ммоль/л	0,7 (0,5–1,0)	2,1 (1,5–2,7) *	2,0 (1,3–2,6)*

Примечание: * – $p < 0,01$ при сравнении с этапом после индукции анестезии

(АД) выше 65 мм рт. ст. требовались достаточно высокие дозы вазопрессоров, 28-дневная летальность составила 52%. На фоне инфузионной нагрузки отмечали тенденцию к уменьшению выраженности тахикардии и значимое повышение сердечного индекса (СИ) к 24 ч после FLT (табл. 3). Через 2 ч после FLT обнаружили тенденцию к увеличению концентрации S1 с 1,1 (0,8–2,6) до 1,5 (0,9–4,5) нг/мл ($p = 0,1$). При этом значимого изменения концентрации HSPG на всех этапах исследования не выявлено.

Исходное значение индекса системного сосудистого сопротивления (ИССС) коррелировало с концентрацией S1 в плазме через 2 ($\rho = -0,62$, $p = 0,01$) и 24 ч после FLT ($\rho = -0,49$, $p = 0,05$). Концентрация HSPG в начале исследования и через 24 ч после FLT коррелировала с вариабельностью

пульсового давления (ВПД) через 24 ч после FLT ($\rho = 0,54–0,53$, $p = 0,05$) (рис. 1). Кроме того, отмечали корреляцию концентрации S1 как с исходной концентрацией лактата ($\rho = 0,54$, $p = 0,01$), так и с ее значениями через 2 ч после FLT ($\rho = 0,74$, $p = 0,01$) (рис. 2). При этом концентрация лактата через 2 ч после FLT коррелировала с уровнем HSPG через 24 ч после теста ($\rho = 0,52$, $p = 0,02$).

В группе кардиохирургических пациентов через 6 ч после окончания ИК наблюдали повышение СИ и снижение ИССС (табл. 4). Параллельно с этими изменениями отмечали уменьшение концентрации HSPG с 6,13 (4,20–9,04) нг/мл до 5,08 (4,18–7,21) нг/мл ($p < 0,01$) и увеличение S1 в плазме крови с 0,80 (0,56–1,13) нг/мл до 1,25 (1,04–1,41) нг/мл ($p < 0,001$) (рис. 3). Через 24 ч HSPG и S1 вернулись к значениям, близким к предоперационным. Кроме

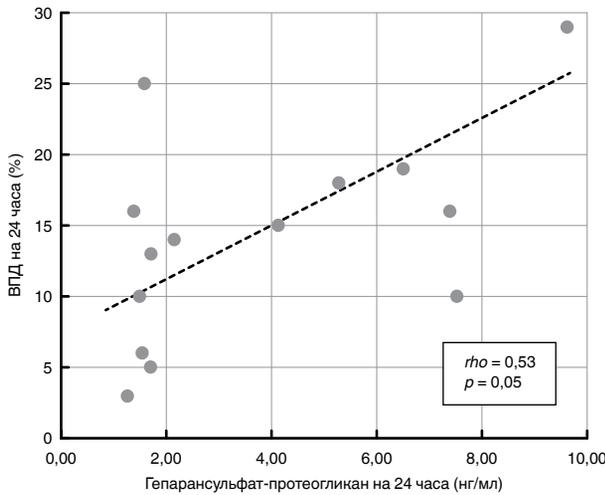


Рис. 1. Корреляция концентрации гепарансульфат-протеогликана с вариабельностью пульсового давления (ВПД) через 24 ч после теста с нагрузкой жидкостью в группе пациентов с септическим шоком

Fig. 1. Correlation of heparin-sulfate proteoglycan concentration with pulse pressure variation in 24 hours after the fluid load test in the group of patients with septic shock

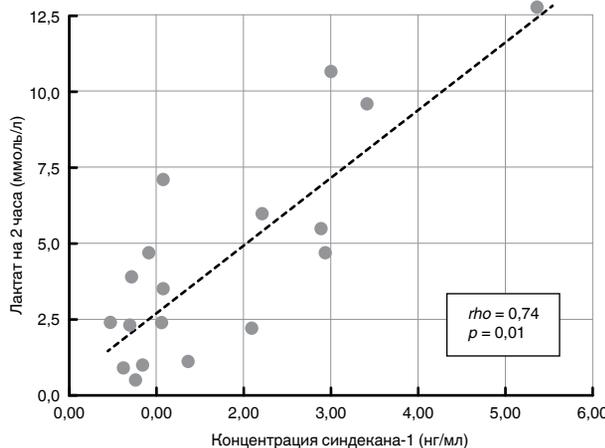


Рис. 2. Корреляция исходной концентрации синдекана-1 с концентрацией лактата через 2 ч после теста с нагрузкой жидкостью в группе пациентов с септическим шоком

Fig. 2. Correlation of the initial syndecan 1 concentration with lactate concentration in 2 hours after the fluid load test in the group of patients with septic shock

того, после ИК наблюдали повышение концентраций глюкозы и лактата плазмы крови (табл. 4).

Исходная концентрация HSPG коррелировала с ИССС ($\rho = -0,55, p = 0,004$), послеоперационными значениями СИ ($\rho = 0,43-0,46, p = 0,03$) и ВПД ($\rho = -0,76, p = 0,003$). Кроме того, исходные концентрации HSPG менее 7,72 нг/мл служили предикторами послеоперационной гиперлактаемии (более 2,0 ммоль/л) с чувствительностью 100% и специфичностью 58% (AUC 0,75, $p = 0,02$). Как показано на рис. 4, исходная концентрация

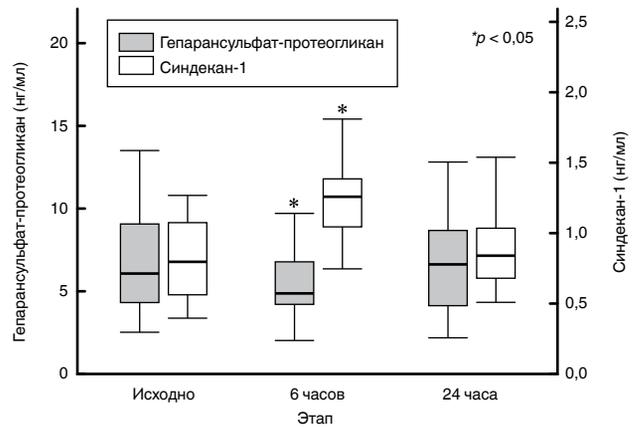


Рис. 3. Изменение концентрации гепарансульфат-протеогликана и синдекана-1 на этапах исследования в группе кардиохирургических пациентов

Fig. 3. Changes in the concentration of heparin-sulfate proteoglycan and syndecan 1 at different stages of the study in the group of patients undergoing cardiac surgery

NT-проBNP в плазме крови продемонстрировала слабую корреляцию с концентрацией HSPG через 6 ч после окончания ИК ($\rho = 0,42, p = 0,04$). Концентрации HSPG на всех этапах исследования и исходная концентрация S1 коррелировали с продолжительностью ИВЛ ($\rho = 0,46-0,49, p < 0,02$). При этом корреляции между значениями компонентов ЭГ с показателями коагуляции, уровнем тромбоцитов, а также с показателями газообмена не обнаружено. Несмотря на ряд осложнений (табл. 2), все кардиохирургические пациенты выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

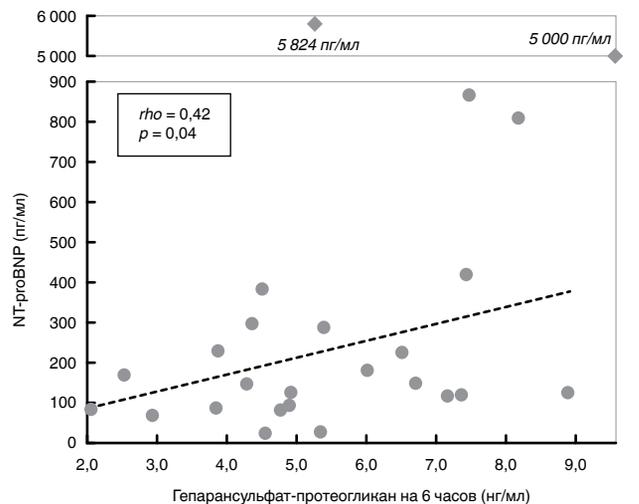


Рис. 4. Корреляция концентрации гепарансульфат-протеогликана через 6 ч после окончания искусственного кровообращения с исходными значениями NT-проBNP

Fig. 4. Correlation of heparin-sulfate proteoglycan concentration with initial levels of NT-proBNP in 6 hours upon completion of cardiopulmonary bypass

Обсуждение

В группе пациентов с септическим шоком значимых изменений в концентрациях S1 и HSPG на этапах исследования не обнаружено. Этот результат можно объяснить тем, что пациенты на момент включения в исследование уже находились в состоянии септического шока с клиникой полиорганной недостаточности и потребностью в высоких дозах вазопрессорной поддержки. Эндотелий является той структурой, которая раньше всех вовлекается в процесс активации и разрушения при прогрессировании полиорганной недостаточности при сепсисе, что и может объяснять более раннее истощение ЭГ и снижение концентрации его компонентов в плазме у пациентов с септическим шоком [22].

В то же время в группе пациентов с септическим шоком выявлена тенденция к увеличению концентрации S1 в крови после проведения теста с нагрузкой жидкостью. В ряде крупных исследований, в том числе в работе P. I. Johansson et al., доказано, что S1 является маркером деградации ЭК, повышение его содержания в плазме крови пациентов с септическим шоком ассоциируется с выраженным системным воспалением, коагулопатией и высокой летальностью [29]. В исследовании, сравнивающем пациентов с септическим шоком и больных после обширных абдоминальных вмешательств, J. Steppan et al. обнаружили, что при септическом шоке уровень S1 и маркеров воспаления был значительно выше [51]. Методы интенсивной терапии сепсиса в ряде случаев сами могут приводить к дополнительному повреждению ЭК, как, например, инфузия на фоне синдрома капиллярной утечки [23, 37]. При этом избыточная инфузионная терапия при септическом шоке вызывает деградацию ЭК, что приводит к потере его барьерной функции [4, 25, 47]. В ряде работ показано, что профилактика внутрисосудистой гиповолемии может защищать значительную часть ЭК, предотвращая высвобождение предсердного натрийуретического пептида, который индуцирует опосредованное матриксной металлопротеиназой «переваривание» ЭК [53].

В ходе данного исследования обнаружена корреляция S1 и HSPG с гемодинамическими параметрами пред- и постнагрузки как у пациентов с септическим шоком, так и у больных при кардиохирургических вмешательствах с ИК. Это можно объяснить тем, что на фоне системного воспаления ряд медиаторов, включая эндотоксин и цитокины, активируют эндотелиальные клетки, приводя к их структурным изменениям [6], что в свою очередь индуцирует синтез эндотелиального оксида азота [16] и вызывает системную вазодилатацию, приводя к снижению периферического сопротивления. Деградация гепарансульфата и гиалуроновой кислоты также ведет к дилатации сосудистого русла *in vivo* [42, 52]. Положительная корреляция HSPG и ВПД может быть объяснена проявлением усиления

гиповолемии на фоне системной вазодилатации и гипердинамического септического шока, что также описано T. E. Woodcock et al. [55].

В ходе работы установили, что уровень лактата при сепсисе является предиктором деградации и сброса в кровоток компонентов ЭК. Это подтверждается недавним исследованием M. Ikeda et al. [22], в котором выявлена значимая корреляция между концентрациями S1 и лактата и тяжестью течения заболевания. Данный феномен можно объяснить влиянием окислительного стресса на эндотелий при воспалении. При этом возникает повреждение гликокаликса и нарушается нормальное функционирование микроциркуляторного русла, что непосредственно влияет на оксигенацию тканей и клиренс лактата [5, 56]. Примечательно, что, согласно современной концепции SHINE (шок-индуцированная эндотелиопатия), в ряде случаев сброс гликокаликса может служить защитным механизмом (в частности, у пациентов без клиники шока) и предотвращать тяжесть метаболического ответа [27].

В группе кардиохирургических пациентов выявлены значимое снижение уровня HSPG и повышение концентрации S1 через 6 ч после окончания ИК. Через 24 ч показатели HSPG и S1 вернулись к значениям, близким к исходным. В предшествующих исследованиях у пациентов с периоперационной ишемией также показано повреждение ЭГ с дальнейшим повышением его компонентов [10, 15]. Так, в исследовании M. Rehm et al. [45] отмечалось значимое увеличение концентрации HSPG и S1 уже через 2 мин после окончания ИК с их возвращением к исходным значениям к моменту окончания оперативного вмешательства. При оценке изменений компонентов ЭГ при операциях по поводу аневризм брюшного отдела аорты обнаружено, что подъем S1 отмечался через 15 мин после снятия зажима с аорты, а уровень HSPG увеличивался в 2 раза через 2 и 24 ч после операции, при этом уровень S1 через 24 ч значимо не изменялся [15]. D. Bruegger et al. в исследовании выявили увеличение концентрации HSPG и S1 как после снятия зажима с аорты во время реперфузии сердца и легких, так и в течение 5 мин после окончания ИК. Также они обнаружили, соответственно, четырехкратное и двукратное увеличение концентрации S1 и HSPG при наложении проксимальных анастомозов в группе пациентов с аортокоронарным шунтированием без ИК. При этом значения HSPG и S1 вернулись к исходным после окончания операции [11]. Таким образом, при анализе ряда крупных исследований можно сделать вывод о том, что повреждение ЭГ и сброс его компонентов во время периферической и глобальной ишемии носят преходящий характер, но возвращение компонентов ЭГ к исходным значениям может быть как ранним (на момент окончания операции), так и отсроченным до 24 ч. Данные различия можно объяснить рядом механизмов, которые приводят к повреждению ЭГ при ишемии/реперфузии [32, 34, 44, 54], в частности различной выраженностью син-

дрома капиллярной утечки с дальнейшим развитием полиорганной недостаточности [8, 43].

В нашем исследовании установлена положительная корреляция между исходными значениями HSPG и послеоперационными показателями СИ, а также отрицательная корреляция предоперационной концентрации HSPG с ИССС и ВПД. Кроме того, исходно более низкая концентрация HSPG являлась предиктором послеоперационной гиперлактатемии. Вероятно, недостаточная исходная продукция данного компонента ЭГ может быть взаимосвязана с развитием после ИК синдрома низкого сердечного выброса, системного вазоспазма и гипоперфузии [43]. В изменениях компонентов ЭГ в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств важную роль играет и волемический статус пациента. Так, гиперволемиа, возникающая с началом ИК, параллельно с повреждением ЭГ, увеличением объемов сердца и отеком тканей сопровождается повышением продукции предсердного натрийуретического пептида [14, 21]. Обнаружили взаимосвязь между исходным уровнем NT-проBNP в плазме крови и концентрацией HSPG через 6 ч после окончания ИК, что сопоставимо с данными, полученными в ходе других исследований [14].

В группе кардиохирургических пациентов не получили значимой взаимосвязи между концентрацией компонентов ЭГ крови с показателями коагуляционного звена. Данные результаты могут быть связаны с тем, что во время операций в условиях ИК проводится гепаринизация, а затем вводится про-

тамина сульфат; оба препарата могут оказывать антагонистические эффекты на разрушение/репарацию компонентов ЭГ [9]. При этом в недавних трех крупных независимых когортных исследованиях у пациентов с травматическим шоком установлена четкая взаимосвязь между тяжестью повреждения, высокими значениями адреналина, выраженной гипокоагуляцией и повышением концентраций S1 и тромбомодулина. Так называемая эндогенная гепаринизация происходит в результате сброса в кровоток компонентов ЭГ, в том числе HSPG, который оказывает аналогичные с гепарином функциональные эффекты на систему гемостаза [26, 28, 38-40].

Заключение

Исходное состояние ЭГ и повреждение его компонентов (HSPG и S1) на фоне системного воспаления при септическом шоке и после ИК взаимосвязано с нарушениями гемодинамики и метаболизма. Концентрация компонентов ЭГ в плазме крови при сепсисе коррелирует с выраженностью системной вазодилатации и гиперлактатемии. При кардиохирургических вмешательствах через 6 ч после ИК отмечаются преходящее снижение концентрации HSPG и увеличение S1, при этом исходный уровень HSPG взаимосвязан с периоперационными показателями сердечного выброса, пред- и постнагрузки и обладает предиктивной способностью по диагностике послеоперационной гиперлактатемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончар И. В., Балашов С. А., Валиев И. А. и др. Роль эндотелиального гликокаликса в механогенной регуляции тонуса артериальных сосудов // Труды московского физико-химического института. – 2017. – № 1. – С. 101–108.
2. Максименко А. В. Эндотелиальный гликокаликс – значимая составная часть двойного защитного слоя сосудистой стенки: диагностический индикатор и терапевтическая мишень // Кардиологический вестник. – 2016. – № 11 (3). – С. 94–100.
3. Adachi T., Fukushima T., Usami Y. et al. Binding of human xanthine oxidase to sulphated glycosaminoglycans on the endothelial-cell surface // *Biochem J.* – 1993. – Vol. 289. – P. 523–527.
4. Aksu U., Bezemer R., Yavuz B. et al. Balanced vs. unbalanced crystalloid resuscitation in a near-fatal model of hemorrhagic shock and the effects on renal oxygenation, oxidative stress, and inflammation // *Resuscitation.* – 2012. – Vol. 83. – P. 767–773.
5. Backer D., Creteur J., Dubois M. J. et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 403–408.
6. Becker B. F., Chappell D., Bruegger D. et al. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential // *Cardiovasc Res.* – 2010. – Vol. 87. – P. 300–310.
7. Becker M., Menger M. D., Lehr H. A. Heparin-released superoxide dismutase inhibits postschismic leukocyte adhesion to venular endothelium // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267. – P. 925–930.

REFERENCES

1. Gonchar I.V., Balashov S.A., Valiev I.A. et al. The role of endothelial glycocalyx in the mechanogenic regulation of the tonus of arterial vessels. *Trudy Moskovskogo Fiziko-Khimicheskogo Instituta*, 2017, no. 1, pp. 101-108. (In Russ.)
2. Maksimenko A.V. Endothelial glycocalyx is a major component of double protective layer of the vessel wall: the diagnostic indicator and therapeutic target. *Kardiologicheskij Vestnik*, 2016, no. 11 (3), pp. 94-100. (In Russ.)
3. Adachi T., Fukushima T., Usami Y. et al. Binding of human xanthine oxidase to sulphated glycosaminoglycans on the endothelial-cell surface. *Biochem J.*, 1993, vol. 289, pp. 523-527.
4. Aksu U., Bezemer R., Yavuz B. et al. Balanced vs. unbalanced crystalloid resuscitation in a near-fatal model of hemorrhagic shock and the effects on renal oxygenation, oxidative stress, and inflammation. *Resuscitation*, 2012, vol. 83, pp. 767-773.
5. Backer D., Creteur J., Dubois M.J. et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit. Care Med.*, 2006, vol. 34, pp. 403-408.
6. Becker B.F., Chappell D., Bruegger D. et al. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res.*, 2010, vol. 87, pp. 300-310.
7. Becker M., Menger M.D., Lehr H.A. Heparin-released superoxide dismutase inhibits postschismic leukocyte adhesion to venular endothelium. *Am. J. Physiol.*, 1994, vol. 267, pp. 925-930.

8. Bown M. J., Nicholson M. L., Bell P. R. F. et al. Cytokines and inflammatory pathways in the pathogenesis of multiple organ failure following abdominal aortic aneurysm repair // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 22. – P. 485–495.
9. Bruce D. S. Heparin: Effects upon the glycocalyx and endothelial cells // *J. Extra Corpor. Technol.* – 2017. – Vol. 49. – P. 192–197.
10. Bruegger D., Jacob M., Rehm M. et al. Atrial natriuretic peptide induces shedding of the endothelial glycocalyx in the coronary vascular bed of guinea pig hearts // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 1993–1999.
11. Bruegger D., Rehm M., Abicht J. et al. Shedding of the endothelial glycocalyx during cardiac surgery: On-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 138. – P. 1445–1447.
12. Burke-Gaffney A., Evans T. W. Lest we forget the endothelial glycocalyx in sepsis // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. 121.
13. Cancel L. M., Ebong E. E., Mensah S. et al. Endothelial glycocalyx, apoptosis and inflammation in an atherosclerotic mouse model // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 252. – P. 136–146.
14. Chappell D., Bruegger D., Potzel J. et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18. – P. 538.
15. Chappell D., Jacob M., Hofmann-Kiefer K. et al. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx // *J. Vasc. Res.* – 2006. – Vol. 43. – P. 563–564.
16. Florian J. A., Kosky J. R., Ainslie K. et al. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 93. – P. 136–142.
17. Forbes J. M., Coughlan M. T., Cooper M. E. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57. – P. 1446–1454.
18. Frati-Munari A. C. Medical significance of endothelial glycocalyx // *Arch. Cardiol. Mex.* – 2013. – Vol. 83. – P. 303–312.
19. 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. – Vol. 6 (8). – P. e23530.
20. Henrich M., Gruss M., Weigand M. A. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalyx // *Sci. World J.* – 2010. – Vol. 10. – P. 917–923.
21. Huxley V. H., Scallan J. Lymphatic fluid: exchange mechanisms and regulation // *J. Physiol.* – 2011. – Vol. 589. – P. 2935–2943.
22. Ikeda M., Matsumoto H., Ogura H. et al. Circulating syndecan-1 predicts the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis // *J. Crit. Care.* – 2018. – Vol. 43. – P. 48–53.
23. Ince C. The rationale for microcirculatory-guided fluid therapy // *Curr. Opin. in Crit. Care.* – 2014. – Vol. 20. – P. 301–308.
24. Jacob M., Saller T., Chappell D. et al. Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability // *Basic. Res. Cardiol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 347.
25. Johannes T., Mik E. G., Nohé B. et al. Influence of fluid resuscitation on renal microvascular PO₂ in a normotensive rat model of endotoxemia // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10. – P. 1–13.
26. Johansson P. I., Henriksen H. H., Stensballe J. et al. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients // *Ann Surg.* – 2017. – Vol. 265 (3). – P. 597–603.
27. Johansson P., Stensballe J., Ostrowski S. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness – a unifying pathophysiologic mechanism // *Crit. Care.* – 2017. – Vol. 21. – P. 25.
28. Johansson P. I., Sørensen A. M., Perner A. et al. Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15. – P. R272.
29. Johansson P. I., Stensballe J., Rasmussen L. S. et al. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients // *Ann. Surg.* – 2011. – Vol. 254. – P. 194–200.
30. Kolářová H., Ambrůzová B., Sviháková L. et al. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions // *Mediators Inflamm.* – 2014. – ID 694312.
31. Kozar R. A., Peng Z., Zhang R. et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 112. – P. 1289–1295.
32. Kurzelewski M., Czarnowska E., Beresewicz A. Superoxide- and nitric oxide-derived species mediate endothelial dysfunction, endothelial glycocalyx disruption, and enhanced neutrophil adhesion in the post-ischemic guinea pig heart // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 56. – P. 163–178.
8. Bown M.J., Nicholson M.L., Bell P.R.F. et al. Cytokines and inflammatory pathways in the pathogenesis of multiple organ failure following abdominal aortic aneurysm repair. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2001, vol. 22, pp. 485-495.
9. Bruce D.S. Heparin: Effects upon the glycocalyx and endothelial cells. *J. Extra Corpor. Technol.*, 2017, vol. 49, pp. 192-197.
10. Bruegger D., Jacob M., Rehm M. et al. Atrial natriuretic peptide induces shedding of the endothelial glycocalyx in the coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2005, vol. 289, pp. 1993-1999.
11. Bruegger D., Rehm M., Abicht J. et al. Shedding of the endothelial glycocalyx during cardiac surgery: On-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2009, vol. 138, pp. 1445-1447.
12. Burke-Gaffney A., Evans T.W. Lest we forget the endothelial glycocalyx in sepsis. *Crit. Care*, 2012, vol. 16, pp. 121.
13. Cancel L.M., Ebong E.E., Mensah S. et al. Endothelial glycocalyx, apoptosis and inflammation in an atherosclerotic mouse model. *Atherosclerosis*, 2016, vol. 252, pp. 136-146.
14. Chappell D., Bruegger D., Potzel J. et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, pp. 538.
15. Chappell D., Jacob M., Hofmann-Kiefer K. et al. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *J. Vasc. Res.*, 2006, vol. 43, pp. 563-564.
16. Florian J.A., Kosky J.R., Ainslie K. et al. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells. *Circ. Res.*, 2003, vol. 93, pp. 136-142.
17. Forbes J.M., Coughlan M.T., Cooper M.E. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes*, 2008, vol. 57, pp. 1446-1454.
18. Frati-Munari A.C. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch. Cardiol. Mex.*, 2013, vol. 83, pp. 303-312.
19. 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, vol. 6(8), pp. e23530.
20. Henrich M., Gruss M., Weigand M.A. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalyx. *Sci. World J.*, 2010, vol. 10, pp. 917-923.
21. Huxley V.H., Scallan J. Lymphatic fluid: exchange mechanisms and regulation. *J. Physiol.*, 2011, vol. 589, pp. 2935-2943.
22. Ikeda M., Matsumoto H., Ogura H. et al. Circulating syndecan-1 predicts the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *J. Crit. Care*, 2018, vol. 43, pp. 48-53.
23. Ince C. The rationale for microcirculatory-guided fluid therapy. *Curr. Opin. in Crit. Care*, 2014, vol. 20, pp. 301-308.
24. Jacob M., Saller T., Chappell D. et al. Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability. *Basic. Res. Cardiol.*, 2013, vol. 108, pp. 347.
25. Johannes T., Mik E.G., Nohé B. et al. Influence of fluid resuscitation on renal microvascular PO₂ in a normotensive rat model of endotoxemia. *Crit. Care*, 2006, vol. 10, pp. 1-13.
26. Johansson P.I., Henriksen H.H., Stensballe J. et al. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients. *Ann. Surg.*, 2017, vol. 265(3), pp. 597-603.
27. Johansson P., Stensballe J., Ostrowski S. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness – a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, pp. 25.
28. Johansson P.I., Sørensen A.M., Perner A. et al. Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, pp. R272.
29. Johansson P.I., Stensballe J., Rasmussen L.S. et al. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann. Surg.*, 2011, vol. 254, pp. 194-200.
30. Kolářová H., Ambrůzová B., Sviháková L. et al. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators Inflamm.*, 2014, ID 694312.
31. Kozar R.A., Peng Z., Zhang R. et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth. Analg.*, 2011, vol. 112, pp. 1289-1295.
32. Kurzelewski M., Czarnowska E., Beresewicz A. Superoxide- and nitric oxide-derived species mediate endothelial dysfunction, endothelial glycocalyx disruption, and enhanced neutrophil adhesion in the post-ischemic guinea pig heart. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2005, vol. 56, pp. 163-178.

33. Miranda C.H., de Carvalho Borges M., Schmidt A. et al. Evaluation of the endothelial glycocalyx damage in patients with acute coronary syndrome // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 247. – P. 184–188.
34. Muliwor A.W., Lipowsky H.H. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. 1672–1680.
35. Myburgh J.A., Mythen M.G. Resuscitation fluids // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1243–1251.
36. Nieuwdorp M., Mooij H.L., Kroon J. et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55. – P. 1127–1132.
37. Ospina-Tascon G., Neves A.P., Occhipinti G. et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis // *Inten. Care Med.* – 2010. – Vol. 36. – P. 949–955.
38. Ostrowski S.R., Henriksen H.H., Stensballe J. et al. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: A prospective observational study of 404 severely injured patients // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2017. – Vol. 82. – P. 293–301.
39. Ostrowski S.R., Johansson P.I. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2012. – Vol. 73. – P. 60–66.
40. Ostrowski S.R., Sorensen A.M., Larsen C.F. et al. Thrombelastography and biomarker profiles in acute coagulopathy of trauma: a prospective study // *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 19. – P. 64.
41. Padberg J.S., Wiesinger A., di Marco G.S. et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 234. – P. 335–343.
42. Pahakis M.Y., Kosky J.R., Dull R.O. et al. The role of endothelial glycocalyx components in mechanotransduction of fluid shear stress // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – Vol. 355. – P. 228–233.
43. Paparella D., Yau T.M., Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment: an update // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2002. – Vol. 21. – P. 232–244.
44. Platts S.H., Linden J., Duling B.R. Rapid modification of the glycocalyx caused by ischemia-reperfusion is inhibited by adenosine A2A receptor activation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 2360–2367.
45. Rehm M., Bruegger D., Christ F. et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 1896–1906.
46. Rhodes A., Laura E., Evans L.E. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43. – P. 304–377.
47. Rubio-Gayosso I., Platts S.H., Duling B.R. Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 2247–2256.
48. Salmon A.H., Satchell S.C. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability // *J. Pathol.* – 2012. – Vol. 226. – P. 562–574.
49. Singh A., Ramnath R.D., Foster R.R. et al. Reactive oxygen species modulate the barrier function of the human glomerular endothelial glycocalyx // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (1). – P. e55852.
50. Stehouwer C.D., Smulders Y.M. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 2106–2111.
51. Steppan J., Hofer S., Funke B. et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx // *J. Surg. Res.* – 2011. – Vol. 165. – P. 136–141.
52. Tarbell J.M., Pahakis M.Y. Mechanotransduction and the glycocalyx // *J. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 259. – P. 339–350.
53. Volta C.A., Alvisi V., Campi M. et al. Influence of different strategies of volume replacement on the activity of matrix metalloproteinases: an in vitro and in vivo study // *Anesthesiology*. – 2007. – Vol. 106. – P. 85–91.
54. Wang L., Fuster M., Sriramarao P. et al. Endothelial heparan sulfate deficiency impairs L-selectin- and chemokine-mediated neutrophil trafficking during inflammatory responses // *Nat. Immunol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 902–910.
55. 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. – Vol. 108. – P. 384–394.
56. Wu X., Hu Z., Yuan H. et al. Fluid resuscitation and markers of glycocalyx degradation in severe sepsis // *Open Med.* – 2017. – Vol. 12. – P. 409–416.
33. Miranda C.H., de Carvalho Borges M., Schmidt A. et al. Evaluation of the endothelial glycocalyx damage in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*, 2016, vol. 247, pp. 184-188.
34. Muliwor A.W., Lipowsky H.H. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2004, vol. 286, pp. 1672-1680.
35. Myburgh J.A., Mythen M.G. Resuscitation fluids. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, pp. 1243-1251.
36. Nieuwdorp M., Mooij H.L., Kroon J. et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2006, vol. 55, pp. 1127-1132.
37. Ospina-Tascon G., Neves A.P., Occhipinti G. et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Inten. Care Med.*, 2010, vol. 36, pp. 949-955.
38. Ostrowski S.R., Henriksen H.H., Stensballe J. et al. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: A prospective observational study of 404 severely injured patients. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2017, vol. 82, pp. 293-301.
39. Ostrowski S.R., Johansson P.I. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2012, vol. 73, pp. 60-66.
40. Ostrowski S.R., Sorensen A.M., Larsen C.F. et al. Thrombelastography and biomarker profiles in acute coagulopathy of trauma: a prospective study. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.*, 2011, vol. 19, pp. 64.
41. Padberg J.S., Wiesinger A., di Marco G.S. et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. *Atherosclerosis*, 2014, vol. 234, pp. 335-343.
42. Pahakis M.Y., Kosky J.R., Dull R.O. et al. The role of endothelial glycocalyx components in mechanotransduction of fluid shear stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007, vol. 355, pp. 228-233.
43. Paparella D., Yau T.M., Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment: an update. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2002, vol. 21, pp. 232-244.
44. Platts S.H., Linden J., Duling B.R. Rapid modification of the glycocalyx caused by ischemia-reperfusion is inhibited by adenosine A2A receptor activation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003, vol. 284, pp. 2360-2367.
45. Rehm M., Bruegger D., Christ F. et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation*, 2007, vol. 116, pp. 1896-1906.
46. Rhodes A., Laura E., Evans L.E. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, pp. 304-377.
47. Rubio-Gayosso I., Platts S.H., Duling B.R. Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006, vol. 290, pp. 2247-2256.
48. Salmon A.H., Satchell S.C. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J. Pathol.*, 2012, vol. 226, pp. 562-574.
49. Singh A., Ramnath R.D., Foster R.R. et al. Reactive oxygen species modulate the barrier function of the human glomerular endothelial glycocalyx. *PLoS One*, 2013, vol. 8 (1), pp. e55852.
50. Stehouwer C.D., Smulders Y.M. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006, vol. 17, pp. 2106-2111.
51. Steppan J., Hofer S., Funke B. et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J. Surg. Res.*, 2011, vol. 165, pp. 136-141.
52. Tarbell J.M., Pahakis M.Y. Mechanotransduction and the glycocalyx. *J. Intern. Med.*, 2006, vol. 259, pp. 339-350.
53. Volta C.A., Alvisi V., Campi M. et al. Influence of different strategies of volume replacement on the activity of matrix metalloproteinases: an in vitro and in vivo study. *Anesthesiology*, 2007, vol. 106, pp. 85-91.
54. Wang L., Fuster M., Sriramarao P. et al. Endothelial heparan sulfate deficiency impairs L-selectin- and chemokine-mediated neutrophil trafficking during inflammatory responses. *Nat. Immunol.*, 2005, vol. 6, pp. 902-910.
55. 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, vol. 108, pp. 384-394.
56. Wu X., Hu Z., Yuan H. et al. Fluid resuscitation and markers of glycocalyx degradation in severe sepsis. *Open Med.*, 2017, vol. 12, pp. 409-416.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»,
163000, г. Архангельск, Троицкий проспект, д. 51.

Ильина Яна Юрьевна

аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: yana.ilyina@mail.ru

Фот Евгения Владимировна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: ev_fot@mail.ru

Изотова Наталья Николаевна

клинический ординатор кафедры анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: natalik.izotova@yandex.ru

Смёткин Алексей Анатольевич

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: anesth_sm@mail.ru

Волков Дмитрий Александрович

клинический ординатор кафедры анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: dmitrii_volkov_93@mail.ru

Яковенко Эльвира Александровна

клинический ординатор кафедры анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: elchayak@mail.ru

Кузьков Всеволод Владимирович

доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: v_kuzkov@mail.ru

Киров Михаил Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: mikhail_kirov@hotmail.com

Чернова Татьяна Владимировна

ГБУЗ АО «Северодвинская городская клиническая больница
№ 2 скорой медицинской помощи»,
врач лабораторной диагностики.
164500, г. Северодвинск, Морской проспект, д. 49.
E-mail: i.pelargonia@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Northern State Medical University,
51, Troitsky Ave.,
Arkhangelsk, 163000

Yana Yu. Ilyina

Post Graduate Student of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
Email: yana.ilyina@mail.ru

Evgeniya V. Fot

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
Email: ev_fot@mail.ru

Natalya N. Izotova

Resident of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: natalik.izotova@yandex.ru

Aleksey A. Smetkin

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: anesth_sm@mail.ru

Dmitry A. Volkov

Resident of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: dmitrii_volkov_93@mail.ru

Elvira A. Yakovenko

Resident of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: elchayak@mail.ru

Vsevolod V. Kuzkov

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: v_kuzkov@mail.ru

Mikhail Yu. Kirov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
Email: mikhail_kirov@hotmail.com

Tatiana V. Chernova

Severodvinsk Municipal Clinical
Emergency Hospital no. 2,
Pathologist.
49, Morskoy Ave.,
Severodvinsk, 164500