

HEMODINAMICA II

Dr. Adrian Roșca, 2017

Presiunea venoasă

Pe masura deplasării sângelui venos dinspre sectorul periferic (capatul distal al capilarului) spre cel central (atriul drept), valoarea presiunii venoase (PV) scade progresiv. Acest fenomen se explică atât prin diminuarea graduală a greutății coloanei de sânge supraiacente ce trebuie învinsă la înaintarea către cord, cât și prin scăderea rezistenței la curgere, datorită reducerii progresive a suprafeței totale de secțiune vasculară. Astfel, venele mari la varsarea în atriul drept aproape că nu mai opun nici un fel de rezistență, viteza fluxului sanguin atingând la acest nivel o valoare maximă (de aproximativ 100 ori mai mare față de cea înregistrată la nivelul sectorului venular).

Atât gradientul presional (capilar - atriu drept) care generează forța motrice necesară întoarcerii sângelui la cord, cât și valorile absolute ale PV oriunde pe traiectul arborelui vascular venos sistemic nu sunt mari, după cum nici rezistența la curgere nu este mare, comparativ cu cea din sistemul arterial sistemic, justificând denumirea dată acestui sector vascular de *sistem de joasă presiune și rezistență*. Sângele circula de la o *presiune venoasă periferică sistemică - PVP* (la nivelul jonctiunii capilar-venula) de aproximativ 12-15 mm Hg în clinostatism, către o *presiune venoasă centrală - PVC* (la nivelul venelor cave la varsare și atriului drept) ușor oscilantă față de valoarea de 0 mmHg (în echilibru cu presiunea atmosferică). Pentru teritoriul venos al *circulației pulmonare* presiunea la nivel venular nu depășește 10 mmHg, iar la varsarea venelor pulmonare în atriul stâng nu crește de obicei mai mult de 5-6 mmHg.

Valoarea *PVC*, spre deosebire de cea a *PVP*, se menține la un nivel constant indiferent de poziția spațială a corpului, ca urmare a aplicării legii Frank-Starling - până la o anumită limită, inima își adaptează în permanentă debitul de ejectie proporțional cu gradul întoarcerii venoase sau cu volumul telediastolic (mărimea presarcinii). Diversele valori anormale ale *PVC* sunt deci consecința ruperii acestui echilibru.

Există multiple condiții, fiziologice sau patologice care pot determina variații importante ale presiunii venoase. Aceasta poate crește ca urmare a venoconstricției simpatică (emoții puternice), expandării volumului circulator (hiperhidratare), sau în boli cum ar fi insuficiența cardiacă dreaptă, sindroamele mediastinale (tumori mediastinale, colecții lichidiene sau alte formațiuni înlocuitoare de spațiu care determină compresie venoasă). Diminuări ale presiunii venoase se pot întâlni în deshidratare importante, hemoragii cu depleții volumice marcate, arsuri cu pierderi plasmatică severe (plasmexodie), în urma stimulării funcției inotrope (pompa cardiacă "viguroasă"), etc.

La vârstnic, reducerea elastanței vasculare, sclerozarea progresivă a aparatului valvular venos și incompetența valvulară consecutivă determină insuficiența venoasă cronică, cu stază retrogradă și apariția *varicelor*. Poziția ortostatică imobilă și prelungită, viața sedentară, obezitatea sunt factori favorizanti, care pot precipita apariția acestei patologii.

Măsurarea presiunii venoase se realizează într-o manieră similară determinării presiunii arteriale.

PVC se înregistrează prin metode directe, "sângerânde", punționând o vena superficială (obisnuit vena de la plica cotului, sau jugulară) și avansând un cateter venos până în venele mari toracice sau atriul drept. Fiind o metodă exactă, este folosită curent în secțiile de anestezie - terapie intensivă (A.T.I.).

Valori orientative ale PVC pot fi apreciate prin inspectie clinica (simpla observatie a v. jugulare). In conditiile existentei unei presiuni venoase normale, sunt greu vizibile. Devin insa proeminente, destinsse incepand cu stadiile medii de insuficienta cardiaca (PVC aprox. 10-15 mmHg), pentru ca in stadii avansate sa capete un aspect intens turgescen, angorjat.

PVP se coreleaza destul de bine cu PVC. Masurarea acesteia se realizeaza fie prin metode directe, inserand un ac de seringa, conectat la un manometru in venele periferice ale bratului, fie indirect, folosind o manseta pneumatica conectata la un manometru, asemanator determinarii PA. PVP la nivelul venei antecubitale are o valoare de aproximativ 30 mmHg.

Factori care determină sau influențează întoarcerea venoasă

Cordul detine *rolul principal, determinant* prin: 1. propulsia anterograda determinata de ventriculul stang (mecanismul "impingerii din urma" - *vis à tergo*); 2. aspiratia sangelui venos determinata de ejectia ventriculului drept (mecanismul "impingerii spre inainte" - *vis à fronte*), consecinta a deplasarii in jos a planseului atrio-ventricular drept.

Alti factori cu *rol secundar* sunt:

- *miscarile respiratorii* (mecanismul "*pompei toraco-abdominale*"). Inspirul bazal dubleaza presiunile negative intratoracice, determinand pe de-o parte cresterea capacitantei vasculare pulmonare, cu efect de suctiune a sangelui spre acest teritoriu, iar pe de alta parte destinderea venelor cave, cu micșorarea rezistentei la inaintare prin aceste vase si cresterea consecutiva a intoarcerii venoase. Coborarea diafragmului augmenteaza suplimentar negativitatea presiunii intratoracice, determinata de contractia muschilor intercostali externi in inspir. In plus, "presa" abdominala determinata de contractia diafragmului exercita presiune pe viscerele abdominale si pe venele splanhnice, favorizand intoarcerea venoasa.

- *contractiile musculare izotonice* (si mai putin cele *izometrice*) - la nivelul membrelor inferioare, comprima venele si ajuta la ascensionarea sangelui, furnizand o mare parte din energia necesara intoarcerii venoase; *valvulele venoase*, dispuse in "cuib de randunica", fragmenteaza si dirijeaza intr-un unic sens (cardiopet) coloana de sange.

- *pozitia corpului* - in pozitie ortostatica, datorita gravitatiei, este favorizata circulatia de intoarcere din extremitatea superioara a corpului (deasupra nivelului cordului); in clinostatism, prin anulara efectului gravitacional, este avantajata intoarcerea venoasa din extremitatea inferioara a corpului.

- *peristaltismul intestinal* - ajuta drenarii sangelui venos din venele splanhnice.

- *pulsatiile ritmice arteriale* - favorizeaza intoarcerea venoasa prin presiunea oscilanta extrinseca; contributia lor este insa minora.

- *miscarile diferitelor parti ale corpului*

- *scaderea tonusului arteriolar si a sfincterului precapilar* - creste intoarcerea venoasa prin mobilizarea mai eficienta a sangelui din sectorul arterial catre cel venos.

- *venocostrictia* indusa de diversi factori *umoral* sau *nervosi*, desi mai redusa in sectorul venos comparativ cu cel arterial, contribuie semnificativ la stimularea intoarcerii sangelui venos catre cord.

Pulsul venos

Spre deosebire de pulsul arterial, ce reprezinta un puls de *presiune*, propagat cu viteze mari catre periferie si care lasa mult in urma coloana de sange expulzata in sistola de catre ventricul,

pulsul venos este un puls de *volum*. Distensibilitatea crescuta a venelor față de artere face ca aceste pulsatii sa fie decelabile chiar la presiuni sanguine mici, cum sunt cele din sectorul venos. Expansiunile si revenirile ritmice ale peretelui vascular venos par astfel sa depinda de *volumul* coloanei de sange subiacente. Avand in vedere ca venele cave la varsarea in atriu drept nu prezinta formatiuni valvulare, ci doar niste inele fibroase, se poate spune despre pulsul venos ca traduce variatiile de presiune care au loc la nivelul cordului drept pe parcursul ciclului cardiac si care se transmit retrograd practic instantaneu. Pulsul venos creste progresiv dinspre venule spre venele mari, datorita apropierii de factorul care genereaza aceste pulsatii - cordul. Examinarea clinica a pulsului venos se realizeaza doar prin *inspectie*, nu si prin *palpare* (ca in cazul pulsului arterial). Exercitarea unei vitropresiuni pe venele jugulare spre exemplu, fie ea si usoara, va conduce la disparitia pulsatiilor. Uneori cele doua vase laterocervicale (v.jugulara si a.carotida) pot preta la confuzii in a fi deosebite intre ele. In acest caz subiectul va fi pus sa inspire profund, pentru a creste considerabil intoarcerea venoasa, sau il vom ruga sa se ridice in picioare. In ambele cazuri amplitudinea pulsului venos va diminua sau va disparea, in timp ce pulsul arterial va ramane nemodificat.

Inscrierea grafica a pulsatiilor venoase poarta numele de *flebograma* (in particular *jugulograma*) si a fost descrisa in detaliu in cadrul sectiunii "Mecanocardiograme".

MICROCIRCULAȚIA

Este o retea de vase cu diametru mic (max. 30 microni) si ramificare complexa, dispusa intre o arteriola aferenta si o venula eferenta, amplu reglata intrinsec si extrinsec, prin care sangele este dirijat in vederea schimbului lichidian si gazos cu tesutul interstitial.

Microcirculatia cuprinde mai multe tipuri de vase, a caror structura si functie sunt bine individualizate, dar care desfasoara procese complexe intr-o stransa interdependenta. Se mai numesc "*unitati*" nutritive (*microcirculatorii*) si sunt compuse din urmatoarele tipuri de vase: arteriole mici, metaarteriole, canale preferentiale arterio-venoase (asemanatoare capilarelor, active), capilare propriu-zise (adevarate, pasive), venule postcapilare, sunturi arterio-venoase. De asemenea, retea prezinta sfinctere dispuse precapilar sau la deschiderea suntului arterio-venos, cu rol permisiv sau limitant de flux catre patul capilar.

1. Arteriiolele mici (adevarate) – nu se vad cu ochiul liber, fac parte din sectorul de rezistenta vasculara crescuta, avand capacitatea de a-si modifica semnificativ calibrul sub actiunea factorilor umorali sau nervosi, conducand astfel la variatii mari ale fluxului sanguin (prin vasoconstrictie maximala pot conduce chiar la colaps vascular - "ecluze" de debit si presiune).

2. Metaarteriiolele (arteriiolele terminale) – inconstante in microcirculatie, se desprind din arteriiolele adevarate, dar se deosebesc de acestea prin diametrul mai mic, peretele mai subtire si structura discontinua a stratului muscular, in general neinervat, ceea ce indica o vasomotricitate mai ponderata. Metaarteriiolele se continua obisnuit cu un canal capilar preferential arterio-venos.

3. Canalele preferentiale arterio-venoase – au dimensiuni putin mai mari decat capilarele obisnuite, pe care le circumscriu intr-o anumita masura, sau le deservesc avand un traiect central. Leaga terminatiile arteriale de cele venoase. Peretele contine un endoteliu vascular si sporadic cateva celule musculare. Cuplul metaarteriiole - canal preferential permite trecerea pe drumul cel mai scurt a celulelor albe din circulatia arteriala catre circulatia venoasa, in timp ce hematiile, fiind de dimensiuni mai reduse (diametru de aprox. 2 ori mai mic), se pot distribui in patul capilar. Canalul arterio-venos are si rolul si de a devia intregul flux sanguin arterial direct catre circulatia de

intoarcere, fara a se mai realiza schimbul capilar, atunci cand necesitatile altor tesuturi sunt mai importante.

4. Capilarele propriu-zise (adevarate) – reprezinta arborizatii vasculare derivate din canalele arterio-venoase, metarteriole, sau chiar din arteriole. Sunt angrenate intr-o retea bogata (aprox. 10 bilioane), puse cap la cap se intind pe o lungime de circa 2500 km. Fiecare capilar are insa dimensiuni foarte mici (o lungime de 0,5-1mm si un diametru de 3-10 micrometri), astfel ca hematitele vor fi nevoite sa treaca in sir indian, pliate sau in dom (parasuta). Prezinta un perete foarte subtire, format doar dintr-un endoteliu asezat pe o membrana bazala, foarte rare pericite si raspund pasiv modificarilor de flux sanguin metaarteriolar, presiunilor interstițiale (extrinseci), sau venulare. Densitatea capilara este in general proportionala cu activitatea metabolica a organului respectiv. Capilarele in ansamblu realizeaza o suprafata de sectiune foarte mare (0,4 - 0,5 m²). Insumata cu cea a sectorului venular, depaseste in valoare suprafata de sectiune corespunzatoare arterelor si venelor. Circulatia sangelui in sectorul capilar se realizeaza cu o viteza foarte mica – aprox. 0,4 - 1 mm/sec, de aproape 1000 ori mai mica decat in aorta, timpul de tranzit crescut (1-2 sec) permitand schimburile lichidiene, gazoase sau procesele termoreglării.

5. Venulele post capilare – dreneaza sangele din panza capilara, au un strat muscular discontinuu, destul de slab inervat. Au o permeabilitate mai mare decat capilarele, adaptata functiei de absorbtie a lichidului interstitial transvazat. Venulele pot fi stimulate de factori umorali locali, sau difuzati din tesutul invecinat (spre exemplu noradrenalina, secretata la nivelul terminatiilor simpatiche arteriolare).

6. Sunturile arterio-venoase – sunt anastomoze intre arteriole si venule, care datorita rezistentei scazute a conexiunii si lipsei ramificarii capilare de pe traiect, scurtcircuiteaza mai rapid sectorul de schimb capilar comparativ cu canalele preferentiale. Indeplinesc roluri importante in diverse tesuturi. Spre exemplu:

- *suntul arterio-venos pulmonar* -are functia de a "șunta" teritoriile acinare care sunt prost ventilate, sangele fiind deviat catre zone viabile care pot compensa acest deficit;

- *suntul arterio-venos subcutanat* -are rol termoreglator, sau de centralizare a circulatiei, cum ar fi spre exemplu in cazul unui deficit volemic brusc instalat. Astfel, curentul sanguin "sunteaza" plexurile de la nivelul pielii, fiind deviat prin anastomoze direct in circulatia de intoarcere. In acelasi timp se disponibilizeaza sangele capilar din depozite (plexurile subcutanate).

7. Structuri musculare cu rol de "sfincter" la nivel vascular:

- *Sfincterul precapilar* – este cel mai bine reprezentat dintre toate, este constituit dintr-un manson de fibre musculare netede, dispuse intr-un singur strat, obisnuit neinervat, dar cu o sensibilitate crescuta la stimuli umorali. Se gaseste la jonctiunea arteriola-capilar, metaarteriola-capilar, sau canal preferential-capilar. Poate sa restrictioneze fluxul de sange local si sa ajusteze presiunea intraluminala capilara.

- *Sfincterul anastomotiv* – se afla in portiunea proximala a suntului arterio-venos; cand este contractat dirijeaza sangele spre panza capilara; invers, cand este relaxat, determina devierea fluxului din arteriola direct catre venula.

- *"Inelele" musculare metaarteriolare, sau stratul muscular neted organizat din media arteriolei*, desi nu sunt niste "sfinctere" propriu-zise, au acelasi rol functional. Prezinta efect sinergic cu celelalte doua categorii de structuri prezentate mai sus, ajustand optim fluxul catre tesuturi si impiedicand "transmiterea" cresterilor excesive ale PA (protejarea capilarelor din aval).

Schimbul transcapilar

Schimbul transcapilar reprezinta transferul uni/bidirectional al diverselor substante sau celule intre sectorul circulator si cel interstitial. Acestea pot fi umori (nutrienti, cataboliti, electroliti, hormoni), gaze (O₂, CO₂) sau elemente figurate (globule albe). Schimbul transcapilar (transendotelial) vizeaza patru mecanisme principale: *difuziunea*, *transcitoza (transportul vezicular)*, *diapedeza*, *convectia (filtrarea, reabsorbția)*.

1. Difuziunea

Difuziunea reprezinta cel mai amplu proces de transfer transcapilar, prin care diverse substante (liposolubile sau hidrosolubile) migreaza pasiv (in virtutea *gradientului de concentratie*) prin peretele capilar. Datorita faptului ca membrana celulara endoteliala este formata dintr-un bistrat lipidic, substantele liposolubile strabat direct celula (traiect *transendotelial*). Substantele hidrosolubile vor utiliza insa cai *paracelulare*, avand ca vehicul apa. Exista si o alta cale de antrenare a solvitilor hidrofilii - prin miscarea *convectiva* a apei, dar aceasta prezinta o importanta minora. Substantele *liposolubile* (gazele respiratorii - O₂, CO₂, anestezicele, acizii grasi etc) au viteze mari de difuziune, pentru ca migreaza prin toata suprafata peretelui capilar. Substantele hidrosolubile, cum ar fi ionii (Na, Cl etc), ureea, lactatul, aminoacizii, glucoza si altele au viteze mai mici de transfer, deoarece utilizeaza caile *paracelulare* de difuziune, iar acestea reprezinta un procent foarte mic din suprafata totala a peretelui capilar (1/1000). Aceste comunicari *paracelulare* (numite generic *pori*, *porozitati*) sunt reprezentate de: *fantele* intercelulare, existente la jonctiunea a doua celule endoteliale adiacente (au obisnuit dimensiuni de 6-10 nm), sau *fenestratii*, care reprezinta comunicari cilindrice complete intre cei doi versanti ai peretelui capilar, de dimensiuni mai mari (pana la 80 nm). In timp ce substantele hidrosolubile de dimensiuni mici sau medii (ioni, ureea, glucoza), sau moleculele de apa pot strabate orice tip de cale paracelulara, chiar si "porozitatile" de mici dimensiuni, cele cu masa mai mare sau configuratie sterica complexa (sacroza, vitamina B₁₂, citokinele, hormoni, hemoglobina) traverseaza fenestratii sau fante intercelulare de dimensiuni mari - "brese" (care pot ajunge si la 1000 nm). Totusi, albumina si compusii macromoleculari de greutate asemanatoare sau mai mare nu strabat in mod normal capilarele obisnuite utilizand caile paracelulare. Exista insa tesuturi particulare unde aceste macromoleculele traverseaza endoteliul capilar, reprezentand o adaptare in concordanta cu rolul functional al aceluia tesut (ex. ț.haptic). In functie de permeabilitatea vasculara si dimensiunea cailor paracelulare pentru transportul substantelor hidrosolubile, capilarele se clasifica in: 1. capilare *continue* (muschi scheletici, plaman, piele) - au porozitati de mici dimensiuni; la nivel cerebral nu exista fante care sa realizeze transportul paracelular al solvitilor hidrofilii (jonctiunile intercelulare sunt foarte stranse si au o rezistenta electrica extrem de mare), practic singura cale de transport fiind cea transendoteliala pentru substantele lipofile (ex. transportul gazelor respiratorii) => *bariera hemato-encefalica*; 2. capilare *fenestrate* (gl. exocrine, intestin, plex coroid, rinichi) - calea de transfer a solvitilor este reprezentata de fenestratii de dimensiuni obisnuite; 3. capilare *discontinue* (splina, maduva rosie hematogena, ficat - sinusoidale hepatice) - prezinta un perete capilar discontinuu, datorita unor "brese" largi.

Difuziunea membranara este descrisa de *legea Fick*:

$$\begin{aligned} F &= (D / h) \times A \times (C_{\text{int}} - C_{\text{ext}}) \\ &= P \times A \times (C_{\text{int}} - C_{\text{ext}}) \end{aligned}$$

unde,

F - fluxul masic de difuzie al unei substante (solvitului)

D - coeficientul de difuziune al solvitului prin peretele capilar

h - grosimea peretelui capilar

P - coeficientul de permeabilitate al capilarului pentru substanta data

A - aria suprafetei capilare prin care se face transferul substantei

$C_{int} - C_{ext}$ - gradientul de concentratie al solvitului intre cei doi versanti ai peretelui capilar

D, P depind de configuratia spatiala a substantei respective (marimea, forma, dispozitia sterica a particulei), de incarcatura ei electrica (particulele pozitive sunt favorizate, glycocalyxul endotelial fiind incarcat negativ), de natura lipo/hidro-solubila a acesteia, dar si de temperatura, vascozitatea sangelui, sau particularitatile structurale ale "barajului" endotelial in functie de localizarea tesutului in organism (capilare *continue* / *fenestrate* / *discontinue*).

2. Transcitoza - transportul vezicular

Este procesul prin care se inglobeaza cantitati mici de lichid plasmatic prin invaginarea membranei celulare la polul apical al endoteliului (*endocitoza*), se formeaza *veziculele de pinocitoza* (dimensiuni de pana la ≈ 100 nm), care traverseaza citoplasma endoteliala catre polul bazal, unde isi elibereaza continutul catre tesutul interstitial (*exocitoza*). Uneori mai multe vezicule pot fuziona si forma un *canal multivezicular*, ce strabate in intregime peretele capilarului. Sub aceasta forma se transporta de obicei macromolecule (albumina, feritina etc). Procesul de transcitoza este mai frecvent intalnit la nivelul sinusoidelor hepatice si mult diminuat la nivel cerebral.

3. Diapedeza

Reprezinta pasajul elementelor figurate (monocite, mastocite, neutrofile) din sange in tesutul interstitial, la nivelul comunicarii largi din peretele capilar ("brese" intercelulare). Se realizeaza prin intermediul pseudopodelor. O data cantonate tisular, exercita functii importante, cum ar fi reactiile inflamatorii, sau indepartarea agentilor patogeni.

4. Convecția (filtrarea și reabsorbția)

Fenomenul de *convecție* la nivel tisular reprezinta deplasarea apei intre compartimentul vascular si cel interstitial in virtutea gradientului presional furnizat de suma algebrica a celor 4 forte Starling ce actioneaza de o parte si de alta a peretelui capilar. Presiunile *hidrostatica intracapilara*, *hidrostatica extracapilara (interstitiala)* si *oncotica extracapilara (interstitiala)* favorizeaza filtrarea (extravazarea plasmei), in timp ce presiunea *oncotica intracapilara* favorizeaza reabsorbția (procesul invers de captare a apei in compartimentul interstitial). Migrarea lichidului intre cele doua sectoare are loc atat *transendotelial* - prin intermediul *canalelor de apa (acvaporine 1)*, cat si *paracelular*, utilizand aceleasi cai de comunicare prin care se realizeaza si procesul de difuziune (*fenestratii* sau *fante intercelulare*). In plus, s-a aratat anterior ca miscarea *convectiva* a apei poate antrena si un transfer minim pasiv de solviti hidrofilii. Se poate spune deci ca substantele hidrosolubile au ca mecanism major de transport *difuziunea* (datorita gradientului de concentratie), in timp ce deplasarea apei intre cele 2 compartimente are la baza procesul *convecției*.

1. Presiunea hidrostatica capilara (PH_c). Este orientata dinspre capilar spre interstitiu si reprezinta cauza principala de extravazare a plasmei. La capatul arterial al capilarului are o valoare de aprox. 35 mmHg, iar la capatul venular de aprox. 15 mmHg, presiunea scazand datorita transvazarii plasmei si consumarii energiei de propulsie prin frecare. Stratul muscular este mai bine

dezvoltat la nivel arteriolar decat venular =>rezistenta arteriolar precapilara este mai mare decat cea venulara postcapilara ($R_{pre} \approx 3 \times R_{post}$). Avand in vedere ca transmiterea presiunilor din aceste doua sectoare catre capilar este invers proportionala cu R_{pre} sau R_{post} , se poate spune ca PH_c este influentata mai mult de presiunea venoasa (din aval), decat de presiunea arteriala (din amonte). Astfel, gravitatiea constituie un factor major care poate modifica consistent PH_c , in timp ce cresterea presiunii arteriale isi pune o amprenta mai mica asupra acesteia, fiind contrabalansata de reactia vasoconstrictorie reflexa a arteriolelor. Datorita acestui lucru, capilarele din tesuturile aflate sub nivelul cordului inregistreaza PH_c mai mari decat cele aflate deasupra acestui nivel de referinta. PH_c poate varia si in functie de specializarea functionala a organului, spre exemplu sunt mai mari la nivelul glomerulului renal, favorizand filtrarea si mai mici la nivelul membranei alveolo-capilare, favorizand reabsorbtiia apei, care altfel ar putea transvaza in alveolele pulmonare, determinand edemul pulmonar. PH_c se poate masura invaziv, prin canularea capilarelor, utilizand micropipete (ace foarte fine) legate la manometre, sau neinvaziv folosind balante izogravimetrice.

2. Presiunea hidrostatica interstitiala (PH_i). Este determinata de presiunea de "imbibitie" a "gelului" tisular (interstitial). Acesta este constituit dintr-o componenta solida (fibre de colagen, fibre elastice, filamente de proteoglicani - formati dintr-un miez proteic, pe care se ataseaza glucozaminoglicani (GAG) incarcati electronegativ) si una lichida (plasma filtrata, saraca in proteine), dispersata in reseaua formata de structurile solide ale matricei fibroase. Datorita incarcarii electrostatice negative, filamentele de GAG exercita atractie pentru apa si ionii pozitivi. Matricea fibroasa contine si mici "vezicule" sau "colectii insulare" de fluid liber interstitial, care de fapt reprezinta structurile lichidiene care iau parte la miscarea convectiva a apei. Spatiul interstitial are un volum de aproximativ 12l. Prin conductivitatea hidraulica redusa, sectorul interstitial desfasoara un rol important in impiedicarea migrarii lichidului spre portiunile declive, sub actiunea gravitatiei. De asemenea, contribuie la incetinirea raspandirii agentilor patogeni patrunti in acest compartiment. Pe de alta parte insa, lasa sa treaca facil molecule mici, active biologic, cum ar fi gazele respiratorii, glucoza etc. Datorita preluarii permanente a lichidului interstitial de catre sistemul limfatic, PH_i are in general valori usor negative, in medie aprox -2 mmHg. Dar poate varia in functie de tesut sau organ. Spre exemplu in tesutul subcutanat lax sau pulmonar, sau in spatiile natural inchise (cavitatea pleurala, pericardica, epidurala etc) PH_i variaza intre -1 si - 4 mm Hg, in timp ce in tesuturi compartimentate (ex. de catre fascii) sau in organe incapsulate, cum ar fi muschiul striat, creierul, maduva osoasa, ficatul, rinichiul, PH_i poate atinge valori pozitive (+1 → +6 mm Hg). Masurarea PH_i se realizeaza in general asemanator PH_c (cu ajutorul micropipetelor conectate la manometre).

3. Presiunea oncotică (coloid-osmotica) din capilar (PO_c). Are o orientare dinspre interstitiu spre capilar si constituie factorul principal de recuperare a plasmii transvazate. Este data de concentratia proteinelor plasmatiche si in mica masura (mai putin de 1/3) de cantitatea minima de cationi blocati de sarcinile negative ale acestora (*efectul Donnan*). Daca proteinele nu ar trece deloc prin peretele capilar (coeficientul de reflexie osmotica (σ) ar fi egal cu 1, deci bariera capilara complet impermeabila pentru proteine) atunci PO_c ar avea valoarea de 28 mmHg (valoare ideala). Desi sunt incarcate electrostatic negativ, totusi o parte din proteinele plasmatiche "scapa" prin porozitatile mai largi ale peretelui capilar in interstitiu, deci $\sigma < 1$, iar PO_c devine 25 mmHg (valoare actuala). Albuminele fiind mult mai bine reprezentate numeric decat alte proteine, cum ar fi globulinele sau fibrinogenul, contribuie cel mai mult (pana la 80 %) la valoarea PO_c . Ceilalti solviti (ioni, glucoza etc), fiind liberi difuzibili prin peretele capilar, nu genereaza gradient presional

osmotic suplimentar intre cei 2 versanti ai capilarului si deci nu participa la calculul presiunilor osmotice (in afara de cei prinsi de "capcana" sarcinilor negative ale proteinelor).

4. Presiunea oncotică (coloid-osmotică) interstitială (PO_i). Reprezintă presiunea generată de proteoglicanii interstitali și cantitățile mici de proteine extravazate prin porozitățile mari sau migrate prin procesul transcitozei și care nu au reușit să fie preluate de limfa, sau absorbite (foarte puțin) la capatul venular. Este orientată dinspre capilar spre interstitiu, deci tinde să traga apa către acest compartiment. PO_i variază puțin în lungul capilarului, fiind mai mare la capatul venular (3 mmHg) față de cel arterial (0.1 mmHg). Valorile sunt corectate în funcție de coeficientul de reflecție osmotică (σ). Această diferență are loc deoarece la capatul proximal al capilarului se filtrează un lichid plasmatic liber de proteine, în timp ce la capatul distal, venular se absoarbe un lichid interstital practic fără proteine. PO_i diferă în funcție de organ, având în general cam aceleași valori cu PO din vasele limfatice de vecinătate (care preiau lichid interstital, proteine etc). Măsurarea presiunilor oncotică capilară, respectiv interstitală se realizează aplicând *legea van't Hoff* pentru cele două compartimente vasculare.

Ecuatia Starling se scrie ca diferența între cele două gradiente de presiune - *hidrostatic* (ΔPH), respectiv *oncotic* (ΔPO). Fluxul prin peretele capilar este:

$$Q = K \cdot [(P_{Hc} - P_{Hi}) - (P_{Oc} - P_{Oi})],$$

sau prin desființarea parantezelor:

$$Q = K \cdot (P_{Hc} - P_{Hi} - P_{Oc} + P_{Oi})$$

unde,

K - *coeficientul de conductivitate hidraulică* - reflectă permeabilitatea vasculară, depinde deci de: grosimea peretelui capilar, suprafața totală de schimb (densitatea capilarelor active, numărul și mărimea porilor), influența neuro-umorală (ex. tonusul musculaturii netede arteriolare, a sfincțerului precapilar etc).

La capatul arterial fluxul are valoarea:

$$\begin{aligned} Q &= K \cdot [(35 - (-2)) - (25 - (+0.1))] \\ &\approx K \cdot (+12 \text{ mm Hg}) \end{aligned}$$

Gradientul presional final fiind pozitiv, semnifică deplasarea lichidului "vas → interstitiu" (=> *presiune netă de filtrare* - PNF).

La capatul venos:

$$\begin{aligned} Q &= K \cdot [(15 - (-2)) - (25 - (+3))] \\ &= K \cdot (-5 \text{ mm Hg}) \end{aligned}$$

Gradientul presional final fiind negativ, semnifică deplasarea lichidului "interstitiu → vas" (*presiune netă de reabsorbție* - PNA).

În concluzie, la capatul arterial al capilarului predomină fenomenul de *filtrare*, la capatul venos, cel de *reabsorbție*. Chiar dacă între valorile PNA și PNF există diferențe consistente, nu înseamnă că transferul de apă la capatul venular al capilarului, comparativ cu cel de la capatul arterial este mult redus, deoarece la capatul venos al acestuia *coeficientul de transfer* (K) este mai mare decât la cel arterial, compensând destul de mult. Din cei 24 l de filtrat zilnic, se reabsorb în sistemul venos aproximativ 21.5 l. Diferența de 2.5 l/zi reprezintă "izvorul limfei", care va fi înapoiată circuitului venos prin intermediul acestui sistem circulator accesoriu.

Exista un *punct de referinta* situat pe traiectul longitudinal al capilarului pentru care *PNF* este egala in valoare cu *PNA*, iar deplasarea fluidului prin vas este *nula*. Se numeste *punct de presiune izogravimetrica*. Daca am considera ca singura presiune care variaza in lungul capilarului este doar PH_c (global, se poate alege o valoare medie, unica a PH_i de -2 mmHg, pentru PO_i aprox. 3 mmHg, ignorand mica sa variatie in axul longitudinal al vasului, iar pentru PO_c valoarea de 25 mmHg), in acest caz *punctul de presiune izogravimetrica* corespunde unei PH_c de $(25 - 2 - 3) = 20$ mmHg. Daca insa tinem cont de variatia PO_i , atunci se poate spune ca valoarea PH_c depaseste putin 20 mmHg. In oricare dintre cazuri, se observa ca valoarea ei este mai apropiata de valoarea PH_c de la capatul venular, decat cea de la capatul arteriolar.

In functie de specificitatea functionala a organelor, exista capilare la nivelul carora predomina de-a lungul intregului traiect longitudinal unul dintre cele doua fenomene de schimb. Spre exemplu capilarele glomerulare prezinta preponderent procese nete de filtrare, in contrast cu capilarele pulmonare, sau ale mucoasei intestinale, care prezinta predominant procese nete de reabsorbție.

Fenomenul *filtrarii* poate fi amplificat prin vasodilatatie arteriolar precapilara, sau vasoconstrictie venoasa postcapilara. Pe de alta parte, *reabsorbția* apei din spatiul interstitial poate fi intensificata prin venodilatatie, respectiv arterioloconstrictie. Prin "jocul" rezistentelor "pre" si "post" capilare practic se mentine homeostazia schimbului lichidian tisular, in functie de necesitatile metabolice locale. In mod normal sectorul precapilar dispune de cea mai mare rezistenta vasculara la nivelul microcirculatiei (70% din RV_{totala}), urmat de sectorul postcapilar venos (20% din RV_{totala}), de-a lungul capilarului inregistrandu-se doar 10% din RV_{totala} a microcirculatiei.

Se intampla uneori ca perfuzia unui teritoriu sa fie abolita prin colabarea peretilor vasculari. Presiunea interna a sangelui din capilar devine mai mica decat presiunea externa exercitata de tesuturile din jur si nu mai reuseste sa tina vasul deschis, chiar daca la capatul său proximal ramane in continuare mai mare decat la capatul distal. Acest tip de presiune poarta numele de *presiune critica de inchidere*, sau de *ocluzie* si in general are o valoare mai mica de 6 mm Hg. Se inregistreaza atunci cand este exacerbata tonusul arteriolar precapilar in urma stimulării simpatice, ceea ce are ca si consecinta scaderea semnificativa (tranzitorie) a fluxului capilar si diametrului acestui vas, cu diminuarea fortei de propulsie a hematiilor. In cadrul socului hipovolemic se pot atinge foarte repede limitele presiunii critice de inchidere, conducand la abolirea fluxului in multe teritorii vasculare.

Datorita faptului ca matricea fibroasa tisulara are un grad redus de distensibilitate, mici cresteri volumice ale fluidului continut conduc la incrementari consistente ale presiunii interstiiale ("gelul" tisular are obisnuit o *complianta redusa*). Peste o anumita "limita" a expandarii volumului interstitial (de obicei o crestere de peste 100%), se ating presiuni tisulare pozitive, usor deasupra celei atmosferice (ex. 2-4 mmHg), rezistenta "fazei solide" este depasita, conductanta hidraulica creste brusc si micile colectii libere "insulare" fuzioneaza, formand "lacuri" voluminoase. Presiunile crescute vor determina compresia vaselor limfatice si in acest fel va creste suplimentar volumul fluidului interstitial prin diminuarea drenării limfatice. *Complianta* devine brusc *crescuta* (poate depasi chiar si de 20 de ori valorile bazale), ceea ce permite acumularea consistenta de lichid fara cresteri mari de presiune. Expresia clinica a acestui fenomen este *edemul*, cel mai bine vizibil la nivelul tesutului subcutanat al zonelor declive, adica retromaleolar sau gambier. Totusi, la un moment dat este depasita o noua "limita", de la care mici cresteri ale volumului fluidului interstitial conduc la augmentari importante de presiune (*complianta* devine din nou *scazuta*).

Mecanismele implicate in dezvoltarea *edemelor* tin de ruperea echilibrului intre fenomenele de *filtrare*, *reabsorbție* (date de presiunile Starling) si *drenare limfatica*:

a. *Cresterea filtrarii sau/si scaderea reabsorbției venoase tisulare*

1. ↑ PH_c : ↑ presiunii venoase prin staza retrograda - ortostatismul prelungit si imobil, mai ales daca exista si un grad de insuficienta venoasa; insuficienta cardiaca dr - stenoza / insuf. tricuspidiană etc; trombozele venoase profunde; diverse boli cu retentie hidrosalina; graviditatea.

2. ↓ PO_c : deficit de aport alimentar (malnutritie, malabsorbție); scaderea sintezei proteice la nivel hepatic (ciroza); pierderi proteice urinare (boli renale - sindrom nefrotic, nefritic).

3. ↑ PO_i : pierderi proteice tisulare, datorita ↑ permeabilitatii capilare (inflamatii) - ex. consecutiv arsurilor pe spf. intinse.

4. ↑ *fluxului de filtrare*: vasodilatatie cu ↑ suprafetei de schimb si ↑ permeabilitatii capilare consecutiv inflamatiilor (descarcare subst. vasodilatatorii, toxine bacteriene etc).

b. *Insuficienta limfatica prin blocaj sau remodelare*: boli congenitale ale vaselor limfatice; tratamentul radioterapic al tumorilor, extirparile de ganglioni limfatici (cancere); obstructii extrinseci cauzate de diverse formatiuni inlocuitoare de spatiu; inflamatia si fibrozarea vaselor limfatice - filarioza => *elefantiazis* (picior de elefant).

Reglarea microcirculației

Se realizeaza independent de reglarea circulatorie sistemica, fiind determinata doar de nevoile metabolice locale. Astfel, fiecare tesut isi poate regla propriul flux local in functie de necesitati.

Reglarea microcirculatiei poate avea loc *pe termen scurt (acut)* sau *pe termen lung*.

Din prima categorie fac parte mecanisme *metabolice*, *endoteliale* sau *autoreglatorii*, care se desfasoara in secunde sau minute. A doua categorie de mecanisme se refera la procesul de formare a unor noi vase in tesutul respectiv, dar intr-un interval de timp mai indelungat (zile, saptamani sau luni) - *angiogeneza (neangiogeneza)*.

Exista doua teorii care incearca sa explice mecanismul *metabolic* de control pe termen scurt: *teoria deficitului de oxigen (nutrienti)* si *teoria vasodilatatorie*, ambele acceptate.

Prima teorie afirma ca atunci cand scade disponibilitatea interstitiala a oxigenului, sau a altor nutrienti (glucoza, vitamine - ex din grupul B, posibil si aminoacizi, acizi grasi), scade si utilizarea lor de catre fibrele musculare netede din structura sfincterelor metaarteriolare si precapilare. Aceasta are ca si consecinta relaxarea lor si cresterea fluxului sanguin catre teritoriul respectiv. La un moment dat, concentratia tisulara a oxigenului si a celorlalti nutrienti devine inasa mai mare decat necesarul, atunci sfincterele metaarteriolare si capilare se inchid pana cand tesutul deservit consuma excedentul de resurse energetice. Aceasta schimbare periodica a rezistentei precapilare (de mai multe ori pe minut) poarta numele de *vasomotricitate*. Fenomenul poate fi dependent si de fluctuatiile determinate de generarea si "spalarea" periodica a produsilor de metabolism, precum si de modificarea ciclica a volumului interstitial in care se distribuie acesti produsi de dezasimilare.

Teoria vasodilatatorie se refera la difuziunea tisulara a substantelor vasodilatatorii rezultate din metabolism si actiunea lor asupra structurilor contractile ce ajusteaza debitul local (arteriole, metaarteriole, sfinctere precapilare). Cu cat metabolismul este mai intens, si depletia tisulara de oxigen si alti nutrienti mai mare, cu atat este mai intensa eliberarea substantelor vasodilatatorii - CO_2 , acid lactic, H^+ (cu scaderea consecutiva a pH-lui), K^+ , histamina si nu in ultimul rand adenzina (care are importante efecte vasodilatatorii la nivelul multor tesuturi, cum ar fi muschiul scheletic si mai ales miocardul).

Hiperemia activa si *hiperemia reactiva* sunt doua exemple importante de reglare *metabolica* a fluxului local. Un efort muscular intens spre exemplu produce *hiperemie activa*. Datorita amplei

activari metabolice a tesutului repectiv (uneori mai mult de 60 de ori comparativ cu starea de reapaus), se produce o depletiune semnificativa a rezervelor energetice (O_2 , substante nutritive) si o eliberare in exces de substante vasodilatatorii, avand ca si consecinta vasodilatatia reflexa si cresterea importanta a debitului sanguin in musculatura implicata (pana la de 20 de ori fata de fluxul bazal). *Hiperemia reactiva* poate fi observata dupa ce se intrerupe tranzitor (secunde→ore) circulatia intr-un teritoriu (ex. comprimarea bratului cu o manseta pneumatica). Fluxul tisular inregistreaza ulterior o crestere compensatorie, atingand valori pana la de 7 ori mai mari comparativ cu starea bazala, pentru un timp variabil (secunde-ore).

Un alt mecanism de reglarea a fluxului pe termen scurt se regaseste la nivel *endotelial*. Aici, in functie de caz, sunt eliberate substante vasodilatatorii (oxidul nitric - NO; prostaciclina - PGI_2 ; factorul endotelial hiperpolarizant membranar - EDHF), sau vasoconstrictorii (Endotelina - ET; factorii constrictori endoteliali 1 si 2 - EDCF₁, EDCF₂; tromboxanul A₂ - TbxA₂), actionand in final pe fizele musculare netede din peretele vascular. Spre exemplu, pentru eliberarea NO factorul trigger local este reprezentat de stresul parietal determinat de torentul sanguin la contactul cu celula endoteliala sanatoasa, in timp ce pentru eliberarea ET stimulul este reprezentat de lezarea semnificativa a celulei endoteliale (injurie chimica, mecanica etc). Unele droguri pot interfera mecanismele de reglare la nivel endotelial, uneori insuficiente in adaptarea la injurie: nitratii exogeni (Nitroglicerina) - medicamente vasodilatatorii eliberatoare de NO, cu efect antianginos; eliberatorii de prostaciclina (Ilomedin), sau inhibitorii de receptori de ET (Bosentan) - utilizate in tratamentul hipertensiunii pulmonare la nou-nascuti sau la adulti.

Autoreglarea este un alt mecanism local de reglare acuta a tonusului musculaturii netede din peretele vascular, intervenind prompt si fiind, conform definitiei generale a reglarii microcirculatiei, independenta de influentele sistemice nervoase, sau umorale. Autoreglarea semnifica mentinerea relativ constanta a fluxului sanguin (debitul se modifica cu maxim o treime), atunci cand presiunea variaza brusc intre anumite limite (70 mmHg → 150 mmHg). Cresterea intempestiva a presiunii arteriale are intr-o prima faza (in maxim doua minute) un efect net de amplificarea fluxului prin vas. Ulterior insa, datorita *autoreglarii*, se initiaza un proces vasoconstrictor rapid si se readuce debitul la valori apropiate celor anterioare. Aceasta micșorare de flux are urmatoarea utilitate: protejeaza vasele de "stretchingul" exagerat, protejeaza teritoriul deferent de transmiterea presiunilor mari de perfuzie, previne irosirea unor debite crescute in teritorii care nu necesita suplimentarea resurselor energetice. Invers, consecutiv scaderii intempestive a presiunii arteriale, datorita *autoreglarii* se produce vasodilatatie in sectorul deferent, scade rezistenta vasculara si fluxul de asemenea revine, sau tinde sa revina la normal. Aceasta are un rol foarte important, deoarece protejeaza organele foarte sensibile la ischemie (creier, rinichi, cord). Desi autoreglarea este caracteristica vaselor arteriale foarte mici (arteriolelor), poate fi intalnita si la nivelul celorlalte vase arteriale, venoase si chiar limfatice. Sunt inca disputate doua teorii care incearca sa explice acest fenomen adaptativ. *Teoria miogenica* sugereaza ca in urma "stretchingului" presional excesiv musculatura neteda din peretele vascular raspunde prin vasoconstrictie, diminuand fluxul crescut. Aceasta are la baza amplificarea schimburilor ionice prin canalele mecanosensibile. Totusi, atunci cand nevoile tisulare cresc foarte mult (cum ar fi spre exemplu intr-un efort fizic intens, cu amplificarea substantiala a metabolismului), reglarea "miogenica" devine eclipsata de cea "metabolica", aceasta explicand vasodilatatia si debitul sanguin crescut, care aduce acel supliment necesar de substante nutritive si oxigen. A doua teorie care vine sa explice procesul *autoreglarii* este cea *metabolica* si include mecanisme care practic se suprapun celor deja expuse in paragraful "reglarea pe termen scurt de tip

metabolic": cresterea brusca a presiunii furnizeaza in primele momente un flux crescut catre tesuturi, ceea ce va face sa creasca si concentratia tisulara a oxigenului si nutrientilor, in timp ce substantele vasodilatatorii sunt mai intens "spalate", conducand la contractia musculaturii netede arteriolare, metaarteriolare si de la nivelul sfincterelor precapilare, cu scaderea deci a debitului catre valoarea initiala.

Ultimul tip de reglare la nivelul microcirculatiei, cea *pe termen lung*, este reprezentata de procesul *angiogenezei (neoangiogenezei)*. Semnifica dezvoltarea de vase noi, avand urmatoarele cauze: 1) mentinerea la un nivel inalt si pentru o perioada mai indelungata de timp a activitatii metabolice a unui tesut; 2) deprivarea tranzitorie si partiala de oxigen a unui tesut; 3) eliberarea factorilor de crestere vasculari. Procesele de angiogeneza pot apare fiziologic in urma unei activitati fizice sustinute, la femeile fertile in timpul proliferarii endometriale lunare, in timpul implantarii placentare, consecutiv aclimatizarii la altitudine, sau in cursul vindecarii prin cicatrizare a ranilor. Patologic, vase de neformatie se intalnesc in tesuturile inflamate, in masele neoplazice (tumori primare, sau determinarile lor secundare = metastaze) etc. De asemenea, hipoxia pe termen lung conduce la angiogeneza. Un caz particular il constituie deprivarea brusca de mediul imbogatit cu oxigen al incubatorului la copiii nascuti prematur si care conducea in trecut la angiogeneza retiniana florida si orbire. *Arteriogeneza* reprezinta un termen adesea utilizat pentru a descrie dezvoltarea unei circulatii colaterale in jurul unui vas obstruat, prin remodelare. Spre exemplu, la pacientii cu ischemie miocardica instalata gradat, dezvoltarea unei circulatii coronariene colaterale reduce semnificativ riscul producerii necrozei miocardice secundare unei obstructii coronariene acute. Dintre factorii care stimuleaza angiogeneza se pot aminti VEGF (Factorul endotelial de crestere vascular), FGF_s (Factorii de crestere fibroblastici), ANGPT₁ (Angiopietina₁), Angiogenina, ANGPT₂ (Angiopietina₂), Endostatina, sau Angiostatina reprezinta exemple de inhibitori ai angiogenezei.

SISTEMUL LIMFATIC

Este un sistem vascular inchis, derivativ si complementar al circulatiei sistemice, cu origine la nivel tisular si cu traiect ascendent, paralel celui venos, in care se deschide in cele din urma, cu putin inainte de varsarea in atriu drept. Are multiple functii, inasa cel mai important rol este cel de drenaj, restituind circulatiei sanguine excedentul de proteine, apa si electroliti din spatiul tisular (neabsorbit de catre capilar).

Consideratii morfo-functionale. Cele mai fine elemente structurale ale acestui sistem sunt *capilarele limfatice*, constituite intr-o retea terminala foarte bogata si foarte permeabila, dispersata in imediata apropiere a capilarelor sanguine. Sunt structuri *oarbe* (terminate in *fund de sac*) ce contin un strat endotelial aplatizat, dispus pe o membrana bazala discontinua/absenta si care prezinta numeroase "porozitati" de dimensiuni mari. Endoteliocitele emit prelungiri fibroase (contractile) care se extind, se ancoreaza de structurile interstitiale inconjuratoare: celule, fibrele elastice, bandelele de colagen, sau filamentele de proteoglicani caracteristice *gelului* tisular. Acestea au atat rol de consolidare a retelei, cat si de tractionare a celulelor endoteliale limfatice alaturate, marind diametrul comunicarii cu interstitiul. Astfel, molecule mari cum ar fi proteinele, pot trece in capilarul limfatic cu usurinta. Alt mecanism implicat in procesul de transport al materialului tisular, este cel al pinocitozei, completand influxul prin spatiile intercelulare si fenestratii. Lichidul limfatic acumulat in capilarele limfatice este similar celui interstitial, cu exceptia faptului ca aici proteinele au o concentratie mai redusa decat in interstitiu. Fluidul absorbit de capilare este apoi preluat de *ducturile*

colectoare, ce castiga un strat muscular neted parietal (mai slab reprezentat fata de cel venos), ce prezinta contractii spontane ritmice (una la 4-6 secunde). Pe intreg traseul vascular limfatic sunt dispuse valve semilunare (in cuib de randunica), de fapt pliuri intraluminale flotante ale polului intern endotelial, ce dau un aspect moniliform (in sirag de margele) si indeplinesc, in concordanta cu activitatea musculara spontana, rolul de a fragmenta si unidirectiona limfa catre sistemul venos. Vasele limfatice strabat multiple statii ganglionare, aduna nenumarati afluenti si isi cresc progresiv diametrul, pentru ca in cele din urma sa conflueze in doua mari trunchiuri colectoare: 1) *ductul toracic* - mai bine reprezentat, care prin intermediul unei dilatatii saculare, *cisterna chyli (Pecquet)*, preia limfa din membrele inferioare, micul bazin si organele abdominale, iar inainte de varsarea sa la nivelul unghiului venos stang (format de vena jugulara interna stanga cu vena subclavie stanga), colecteaza si ramurile limfatice ce vin din jumatarea stanga a capului, gatul, toracelui si de la membrul superior stang; 2) *canalul limfatic drept* - dreneaza limfa din partea dreapta superioara a corpului (restul teritoriului) si se varsa la randul lui in unghiul venos drept (la unirea jugularei interne drepte cu vena subclavie dreapta).

Vasele limfatice sunt prezente in aproape toate organele si tesuturile, mai putin la nivelul creierului (SNC), miocardului, epitelilor, corneei, tesutului cartilajinos sau osos.

Rolurile limfei sunt:

1. Asigura turnover-ul fluidului interstitial si substantelor dizolvate in acesta si restituie circulatiei sistemice constituinti importanti extravazati.

- Din bilantul hidric total la nivel capilar (filtrare/absorbție) s-a aratat anterior ca rezulta o cantitate de aprox. 2.5 l/zi de *lichid interstitial*, care nu poate fi preluata decat de sistemul limfatic. De asemenea, capilarul limfatic constituie si singura cale de recuperare a *proteinelor* interstitiale nedrenate la nivelul capatului venos. Prin peretele capilar trece catre interstitiu intr-o zi aproape intreaga cantitate de proteine plasmatiche a unui adult tanar sanatos (aprox 210 g), din care zilnic doar un procent foarte mic (2.5-5%) este absorbit la capatul venos ala capilarului. Restul cantitatii de proteine transvazate (95-97.5%) este preluat pe parcursul celor 24 h si restituit circulatiei sanguine sistemice de catre sistemul limfatic. Concentratia proteinelor in vasele limfatice este in medie de 2-3 g/dl, dar poate varia in limite largi in functie de provenienta limfei (creste dupa ce trece prin ganglionii limfatici, sau dupa ce paraseste ficatul, ajungand la un continut proteic chiar si de 3 ori mai mare). Prin preluarea excesului de proteine si de lichid interstitial, limfa contribuie deci la mentinerea starii normale de "imbibitie" a *gelului* tisular, opunandu-se cresterii exagerate a presiunii oncotice si hidrostatice interstitiale. Fluxul limfatic se augmenteaza proportional cu presiunea medie a fluidului interstitial (P_{if}), dar pana la o limita - *rata maxima a fluxului limfatic*, atinsa atunci cand P_{if} devine putin mai mare decat presiunea atmosferica. In acest caz vasele limfatice mari vor ajunge sa fie comprimate, determinand staza limfatica si edem.

- Contribuie impreuna cu sistemul venos la epurarea ("spalarea") produsilor de dezasimilare (catabolitelor) din spatiul interstitial.

- Inapoiaza organismului si alti constituinti sanguini migrati interstitial: *enzime* (lipaza, histaminaza) sau chiar *elemente figurate* (eritrocite, granulocite, anticorpi, macrofage etc)

2. Realizeaza un efect de vacuum(suctiune) la nivelul cavitatilor natural inchise (cavitatea pleurala, pericardica, peritoneala etc).

3. Are un rol important in apararea specifica si nespecifica. Functioneaza ca un filtru eficient pentru diversii agenti patogeni interstitiali, prin statiile limfatice ganglionare de pe traiectul ascendent limfatic.

4. Constituie calea de transport pentru diverse substante: nutrienti absorbiti la nivel intestinal (proteine, lipide, vitamine liposolubile); hormoni tisulari; limfocite eliberate la nivelul gg.limfatici; factori de coagulare (limfa hepatica).

Factorii determinanti ai intoarcerii limfatice sunt clasificati in:

a) f. principali:

- contractia ritmica a fibrelor musculare netede din constitutia peretelui limfaticelor si a filamentelor actomiozinice de la nivel endotelial reprezinta forta principala de propulsie a limfei; segmentul limfatic cuprins intre doua valvule succesive functioneaza astfel ca o "pompa" care directioneaza lichidul limfatic catre cord;

- gradientul presional dintre interstitiu si interiorul capilarului limfatic.

b) f. secundari:

- tractionarile capilarului prin intermediul prelungirilor celulelor endoteliale atunci cand spatiul interstitial se expandeaza datorita incarcarii hidrice - filamentele de ancorare maresc diametrul capilarului limfatic, sau dimensiunea "porilor" si stimuleaza contractia fibrelor netede din colectoarele de vecinatate;

- cresterea tonusului vaselor postcapilare, cu \uparrow consecutiva a PH_c si deci a filtrarii capilare;

- efectul de succiune la varsarea sistemului limfatic in cel venos, datorita vitezei mari de circulatie a sangelui, comparativ cu cea a limfei.

- factori comuni cu cei care contribuie la intoarcerea venoasa (in conditiile existentei unei integritati a sistemului valvular de pe traiectul vaselor limfatice): contractiile musculaturii scheletice, pulsatiile ritmice arteriale de vecinatate, peristaltismul intestinal, miscarile diferitelor parti ale corpului; vidul toracic din timpul inspirului; gravitatiea - pentru vasele situate deasupra nivelului cordului; scaderea tonusului arteriolar si a sfincterului precapilar, cu \uparrow consecutiva a PH_c si deci a filtrarii capilare.

CIRCULAȚIE SPECIALĂ - CIRCULAȚIA CORONARIANĂ

Debitul de perfuzie coronarian reprezinta aproximativ 5% din totalul debitului cardiac de repaus. De la nivelul radacinii aortice, din sinusul coronar stang se desprinde *trunchiul coronar*, care dupa un scurt traiect se bifurca in *artera descendenta anterioara* (da ramuri care iriga atriul stang, portiunea anterioara a septului interventricular, pererele anterior si apexul ventriculului stang - VS) si *artera circumflexa* (iriga in principal peretele lateral al VS). De la nivelul sinusului coronar drept rezulta *artera coronara dreapta* (iriga atriul drept, portiunea inferioara a septului interventricular, peretele inferior al VS si peretele liber al ventriculului drept - VD). In timp ce toate cele trei mari artere coronare si ramurile lor principale au o dispozitie *epicardica*, restul au o dispozitie intramusculara, fiind distribuite in toata grosimea miocardului, pana la nivel subendocardic unde realizeaza o alta retea locala, *plexul arterial subendocardic*. Exista o variabilitate anatomica individuala, fiziologica a distributiei ramurilor ce rezulta din vasele coronare principale. Reteaua vasculara emergenta este una foarte bogata, pentru a furniza rapid oxigen si nutrienti intregului miocard, mai ales in conditii extrabazale. Densitatea capilara, ca expresie a acestei adaptari este de peste 7 ori mai mare la nivel miocardic decat in muschii scheletici si predomina in teritoriul subendocardic, comparativ cu cel subepicardic. Drenarea sangelui venos provenind in cea mai mare parte de la VS se realizeaza in *sinusul coronar* situat la nivelul atriului drept. O cantitate mai mica, provenind de la VD se varsa tot in atriul drept, dar prin intermediul unor mici vene cardiace

anterioare, iar cea mai mica cantitate de sange deoxigenat se intoarce la nivelul tuturor camerelor cordului prin niste vase foarte mici, numite *vene tebesiene*. Exista de asemenea un sistem de *vase colaterale* a carui dezvoltare este "programata" genetic si care desi nu formeaza o retea vasculara foarte bogata, are un important rol functional. Acesta deviaza partial sangele arterial atunci cand un ram coronar devine obstruat si furnizeaza teritoriului suferind pana la 15% din debitul de repaus preocluzional. Daca ischemia miocardica se instaleaza gradat, atunci *vasele colaterale* se pot dezvolta *de novo* in jurul ramului ischemic prin *remodelare* (proces numit *arteriogeneza*). Cel mai adesea insa, cand fenomenul ocluziv se produce brusc pe una dintre cele 3 coronare principale, sau pe primele lor ramificatii, teritoriul deservit nu mai poate fi irigat si in lipsa unei sanctiuni terapeutice prompte survine necroza miocardica.

Perfuzia celor doi ventriculi este diferita in cele doua faze principale ale ciclului cardiac (sistola, diastola). La nivelul VS, datorita musculaturii miocardice foarte bine dezvoltate si presiunilor sistolice mari (ventriculul trebuie sa invinga o rezistenta vasculara crescuta in arborele sistemic), arterele coronare din grosimea peretelui sunt comprimate semnificativ in sistola si perfuzia scade foarte mult. In diastola insa, cand tensiunea musculara din peretele VS se reduce considerabil, vasele se reexpansionizeaza si perfuzia se amelioreaza. VS este perfuzat aprox. 20% in sistola si 80% in diastola. La nivelul VD (grosimea peretelui liber mai redusa), datorita unei presiuni sistolice si unei tensiuni musculare sistolice mai mici, circulatia sangelui se realizeaza la nivele satisfacatoare atat in diastola cat si in sistola, perfuzia miocardica fiind chiar mai mare in sistola.

In afara de diferentele "temporale" de perfuzie *intre cei doi ventriculi*, existe si importante diferente hemodinamice "temporale" *transmurale* (in "*grosimea*" *miocardului ventricular*). Rezistenta vasculara la curgere este mai mica la nivel *subendocardic* decat *subepicardic*, deoarece in primul teritoriu vascular exista o densitate arteriolar si capilara mai mare (cu mai multe circuite "in paralel"). In sistola, fortele parietale dezvoltate in perioada de "mulaj" (cand are loc mularea peretilor ventriculari pe volumul de sange telediastolic), in timpul contractiei izovolumetrice si in timpul ejectiei ventriculare actioneaza si asupra vaselor coronare. Datorita vecinatatii cu cantitatea de sange telediastolic "comprimata", *fortele parietale de compresie sistolice* (*tensiunile musculare sistolice*) sunt mai mari la nivel *subendocardic* decat la nivel *subepicardic*. Aceasta face ca *in sistola* sa nu mai conteze faptul ca *rezistentele vasculare* sunt mai mici la nivel subendocardic decat la nivel subepicardic, astfel ca *fluxul subendocardic* scade fata de cel *subepicardic*. *In diastola*, fenomenul se inverseaza prin anulara efectului tensiunii musculare sistolice, iar *fluxul subendocardic* devine mai mare decat cel *subepicardic*. Diferentele hemodinamice in grosimea peretelui ventricular sunt importante atunci cand are loc o scadere globala a perfuziei coronare (ischemie globala), aceasta determinand o suferinta prima data in regiunea *subendocardica*, fiind cea mai "indepartata" zona de vascularizatie. Datorita ischemiei, acest teritoriu se va hrani prost atat in sistola, cat si in diastola, ceea ce va face ca primele leziuni ischemice sau arii de infarctare sa apara mai intai la nivel *subendocardic* si abia ulterior *subepicardic*.

Evaluarea *anatomiei arborelui coronarian* se poate realiza invaziv prin angiografie coronariana (studiu radiosopic sau radiografic al vaselor, dupa injectarea unei substante de contrast), sau neinvaziv prin tomografie computerizata (angio-CT). *Fluxul intracoronarian* poate fi de asemenea determinat neinvaziv (ecocardiografic), sau invaziv (cu ajutorul unor ghiduri speciale in timpul angiografiei coronariene). Evaluarea *perfuziei miocardice* in conditii de repaus, sau de stres ("provocarea" miocardului ischemic prin efort fizic, sau administrarea de agenti farmacologici stresori - Dipiridamol, Adenozina, Dobutamina) se poate realiza neinvaziv prin: scintigrafie

miocardica (cuantificarea distributiei izotopilor radioactivi de thalium sau technetium injectati), ecocardiografie de stres (aprecierea ultrasonografica a cineticii peretilor ventricolari), rezonanta magnetica de stres, sau SPECT (Single-photon emission computed tomography).

Reglarea fluxului coronar se realizeaza local prin mecanisme intrinseci similare celor descrise in sectiunea "Reglarea microcirculatiei", dar si sistemic prin diversele influente extrinseci nervoase sau umorale.

Cel mai important factor determinant al fluxului coronarian este "cererea" de oxigen. Avand in vedere ca bazal extractia tisulara a acestuia este deja mare (in jur de 70%, reprezentand de fapt cea mai mare extractie de oxigen la nivel de organ), singura posibilitate de a furniza un substrat energetic suplimentar in conditiile cresterii travaliului cardiac este de a se augmenta fluxul coronarian. Uneori pentru a face fata solicitarilor extrabazale lucrul mecanic al inimii trebuie sa creasca mult (se furnizeaza debite cardiace chiar si de 7 ori mai mari). Fluxul coronarian nu poate creste insa decat pana la de 4 ori valoarea de repaus. In conditiile existentei unei stenoze aortice severe, a unei stenoze coronariene semnificative, sau unei alte conditii care evolueaza cu o scadere importanta a fluxul sanguin coronarian, va apare o imbalanta a "cererii/ofertei" de oxigen in conditii de solicitare, ceea ce va conduce la leziuni miocardice, adesea cu expresie clinica ("angina pectorala" - durere toracica de natura cardiaca).

Adaptarea fluxului coronarian la cresterea "cererii" tisulare de oxigen se realizeaza prin *vasodilatatie* de tip *metabolica*. Asa cum s-a aratat in subcapitolul "Reglarea Microcirculatiei", scaderea concentratiei oxigenului tisular, sau cresterea activitatii metabolice locale cu eliberare in exces de CO₂, acid lactic, H⁺, K⁺, adenzina si altele, va determina vasodilatatie in acel teritoriu vascular. Mecanismul eliberarii *adenozinei* si exercitarii efectelor sale coronarodilatatorii include urmatoarea secventa: scaderea concentratiei oxigenului → cresterea degradarii si scaderea regenerarii ATP → generarea unei cantitati mari de ADP si deci de Adenzina → aceasta difuzeaza catre tesutul muscular neted din peretele vascular → deschide canalele de K si hiperpolarizeaza celula → inchide canalele de calciu voltaj dependente → vasodilatatie in teritoriul respectiv. Mecanismul *miogenic* de *autoreglare* are de asemenea o contributie importanta la ajustarea fluxului coronarian, fiind activ la variatii ale presiunii sanguine intre 60 mmHg si 140 mmHg. Intre aceste limite debitul prin aceste vase este destul de stabil, in schimb sub 60 mmHg, datorita disparitiei autoreglarii, perfuzia coronariana devine sever compromisa. O atentie deosebita trebuie acordata administrarii anumitor medicamente vasodilatatorii (Dipiridamol, Adenzina) la pacientii care prezinta stenoze semnificative pe coronarele subepicardice. La aceasta categorie de subiecti, in mod natural are loc o vasodilatatie maximala compensatorie a teritoriului coronar distal de stenoza, prin mecanism *metabolic*. In urma administrarii drogurilor mai sus mentionate se poate produce fenomenul de "*furt*" *coronarian*: debitul de perfuzie in zona suferinda scade si mai mult, deoarece aceste medicamente vor determina vasodilatatie pe teritoriul *indemn* (sanatos), unde exista *rezerva functionala*, nu si in cel suferind (distal de ocluzie), unde deja vasodilatatia este maximala, ca urmare a activarii mecanismului local (metabolic) de reglare.

Reglarea nervoasa a circulatiei coronariene vizeaza efectele modulatoare exercitate prin intermediul sistemului nervos autonom. *Stimularea simpatica* conduce la cresterea inotropismului si cronotropismului (mediate prin receptori β_1). Aceasta are ca si consecinta amplificarea metabolismul tisular si cresterea consumului miocardic de oxigen, ceea ce va determina prin mecanism metabolic vasodilatatie reactiva. Pe de alta parte stimularea simpatica determina vasoconstrictie (efect α -mediat), care in general este "eclipsata" de vasodilatatia metabolica, si mai putin de cea simpatica

prin actiunea asupra receptorilor β_2 coronarieni. O inomogenitate hemodinamica transmurala a fost identificata, la nivel subepicardic predominand coronarodilatata simpatica, in timp ce la nivel subendocardic mai evidenta fiind coronarodilatata datorata mecanismului metabolic, avand ca scop redirectionarea debitului de perfuzie catre vasele din periferie si protejarea teritoriului subendocardic (care s-a aratat anterior ca este primul afectat in ischemia globala). *Stimularea parasimpatica* are doar o usoara influenta directa vasodilatatorie asupra coronarelor (exista putine fibre nervoase parasimpatice la acest nivel), vagul inervand mai mult centrii de automatism cardiaci (nodulul sinoatrial, atrioventricular), ceea ce va determina un important efect cronotrop si dromotrop negativ. Efectul inotrop negativ este slab si vizeaza atriile, ventriculii neavand practic inervatie parasimpatica (exista doar cateva terminatii axonale postganglionare ale neuronilor al caror corp celular se afla de fapt in etajul atrial, aproape de centrii de automatism). Datorita scaderii frecventei cardiace in urma stimulării parasimpatice, consumul miocardic de oxigen va diminua, deci indirect se va induce si un grad de vasoconstrictie coronariana metabolica.

Reglarea umorala sistemica a circulatiei coronariene se realizeaza prin actiunea complexa a numeroaselor substante vasodilatatorii sau vasoconstrictorii (bradikinina, serotonina, ADH, angiotensina II etc). Integrarea efectelor tuturor acestor substante va fi prezentata pe larg in capitolul "Reglarea activitatii sistemului cardiovascular".