

HEMODINAMICA II

Dr. Adrian Roșca, 2019

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 explica atât prin diminuarea graduala a greutății coloanei de sange supraiacente, pe care sangele trebuie sa o invinga la inaintarea sa spre cord, cat si prin scaderea rezistentei la curgere, datorita reducerii progresive a suprafetei totale de sectiune vasculara. La varsarea in atriu drept, venele mari aproape ca nu mai opun nici un fel de rezistenta, viteza fluxului sanguin atingand la acest nivel o valoare maxima (de aprox. 100 ori mai mare fata de cea inregistrata la nivelul sectorului venular).

Atat gradientul presional (capilar - atriu drept) care genereaza forta de propulsie necesara intoarcerii sângelui la cord, cat si valorile absolute ale PV oriunde pe traiectul arborelui vascular venos sistemic, nu sunt mari, dupa cum nici rezistenta la curgere nu este mare, comparativ cu cea din sistemul arterial sistemic, justificand denumirea data acestui sector vascular de *sistem de joasa presiune si rezistenta*. Sangele circula de la o *presiune venoasa periferica sistematica - PVP* (la nivelul jonctiunii capilar-venula) de aproximativ 12-15 mm Hg in clinostatism, catre o *presiune venoasa centrala - PVC* (la varsarea venelor cave in atriu drept) usor oscilanta fata de valoarea de 0 mmHg (in echilibru cu presiunea atmosferica). Pentru teritoriul venos al *circulatiei pulmonare* presiunea la nivel venular nu depaseste 10 mmHg, iar la varsarea venelor pulmonare in atriu stang nu creste de obicei mai mult de 5-6 mmHg.

Valoarea *PVC*, spre deosebire de cea a *PVP*, se mentine la un nivel constant indiferent de pozitia spatiala a corpului, ca urmare a aplicarii mecanismului Frank-Starling - pana la o anumita limita, inima isi adapteaza in permanenta debitul de ejectie proportional cu gradul intoarcerii venoase sau cu volumul telediastolic (marimea presarcinii). Diversele valori anormale ale *PVC* sunt deci consecinta ruperii acestui echilibru.

Exista multiple conditii, fiziologice sau patologice care pot determina variatii importante ale presiunii venoase. Aceasta poate creste ca urmare a venoconstrictiei simpatice (emotii puternice), expandarii volumului circulator (hipersodemie), sau in boli/sindroame cum ar fi insuficienta cardiaca dreapta, sd. mediastinale (tumori mediastinale, colectii lichidiene sau alte formatiuni inlocuitoare de spatiu care determina compresie venoasa) etc. Diminuari ale presiunii venoase se pot intalni in deshidratari importante, hemoragii cu depletii volemice marcate, arsuri cu pierderi plasmatiche severe (plasmexodie), in urma stimulării funcției inotrope (pompa cardiaca "viguroasa") etc.

La varstnic, reducerea elastantei vasculare, sclerozarea progresiva a aparatului valvular venos si incompetenta valvulara consecutiva determina insuficienta venoasa cronica, cu staza retrograda si aparitia *varicelor*. Pozitia ortostatica imobila prelungita, viata sedentara, obezitatea sunt factori favorizanti care pot precipita aparitia acestei patologii.

Masurarea presiunii venoase se realizeaza intr-o maniera similara determinarii presiunii arteriale.

PVC se inregistreaza prin metode directe, "sângerânde", punctionând o vena superficiala (obisnuit vena de la plica cotului, sau v. jugulara) si avansand un cateter venos pana in venele mari toracice sau in atriu drept. Fiind o metoda exacta, este folosita curent in sectiile de anestezie - terapie intensiva (A.T.I).

Valori orientative ale PVC pot fi sugerate de inspectia clinica (simpla observatie) a v.jugulare. In conditiile existentei unei presiuni venoase normale, sunt greu vizibile, sau nu se disting. 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 turgescient, angorjat.

PVP se coreleaza destul de bine cu PVC. Masurarea PVP 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, prin contractia muschilor intercostali externi si coborarea diafragmului, dubleaza presiunile negative intratoracice, determinand pe de-o parte cresterea capacitantei vasculare pulmonare (\uparrow volumului continatorului vascular pulmonar functional si deci \downarrow rezistentei vasculare), cu efect de suctiune a sangelui spre acest teritoriu, iar pe de alta parte destinderea venelor cave, cu micșorarea rezistentei vasculare. Ca atare, va crește întoarcerea venoasa. In plus, "presa" abdominala determinata de contractia diafragmului comprima viscerele abdominale si venele splanhnice, favorizand întoarcerea venoasa.

- *contractiile musculare izotonice* (si mai putin cele *izometrice*) - La nivelul membrelor inferioare, comprima venele si contribuie la propulsia sangelui, furnizand o mare parte din energia necesara întoarcerii 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 întoarcere din extremitatea superioara a corpului (deasupra nivelului cordului); in clinostatism, prin anulara efectului gravitational, este avantajata întoarcerea venoasa din extremitatea inferioara a corpului.

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

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

- *miscarile diferitelor parti ale corpului*

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

- *venocostrictia* indusa de diversi factori *umoral* sau *nervosi* - Vasoconstrictia in acest teritoriu este redusa comparativ cu cea din sectorul arterial, dar contribuie la întoarcerea venoasa.

Pulsul venos

Spre deosebire de pulsul arterial, ce reprezinta un puls de *presiune*, propagat cu viteze mari catre periferie si care lasă 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 procesele complexe de schimb intr-o stransa interdependenta. O astfel de retea se mai numeste si "*unitate*" *nutritiva (microcirculatorie)* si este compusa din urmatoarele tipuri de vase: arteriole mici, metaarteriole, canale preferentiale arterio-venoase ("active", asem. structural capilarelor obisnuite), 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. Metaarteriolele (arteriiolele terminale) – inconstante in microcirculatie, se desprind din arteriiolele adevarate, dar se deosebesc de acestea prin \emptyset mai mic si lungimea mai mica, peretele mai subtire si str. discontinua a stratului muscular, in general neinervat, ceea ce indica o vasomotricitate redusa. Metaarteriola 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 oarecare masura, sau au un traiect central. Leaga terminatiile arteriale de cele venoase. Peretele contine un endoteliu vascular si sporadic cateva celule musculare. Cuplul metaarteriola - canal preferential permite trecerea pe drumul cel mai scurt a celulelor albe din circulatia arteriala catre circulatia venoasa, in timp ce hematitele, fiind de dimensiuni mai reduse (diametru de aprox. 2 ori mai mic), se distribuie patului 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, metaarteriole, sau chiar din arteriiole. 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 μ), astfel ca hematiile vor fi nevoite sa treaca in sir indian, pliate sau in dom (parasuta, glont). Prezinta un perete foarte subtire, format doar dintr-un endoteliu asezat pe o membrana bazala, o retea fina de fibre de reticulina si colagen, foarte rare pericite si raspund pasiv modificarilor de flux sanguin de la nivel metaarteriolar, presiunilor interstițiale (extrinseci), sau venulare. Densitatea capilara este in general proportionala cu activitatea metabolica a organului respectiv. Capilarele realizeaza in ansamblu o suprafata de sectiune foarte mare (0,4 - 0,5 m²). Insumata cu cea a sectorului venular, depaseste in valoare spf. 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 scazut (1-2 sec) permitand schimburile lichidiene, gazoase sau procesele termoreglarii.

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 reabsorbție a lichidului interstitial transvazat. Venulele pot fi stimulate de factori umorali locali, sau difuzati din tesutul invecinat (spre exemplu noradrenalina, secretata la nivelul terminatiilor simpatice arteriolare).

6. Sunturile arterio-venoase – sunt anastomoze intre arteriole si venule, care datorita rezistentei scazute si lipsei ramificarii capilare de pe traiect, sunt mai eficiente in scurtcircuitarea sectorului de schimb capilar decat 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 ex. 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, poate fi disponibilizat sangele restant, cantonat in aceste plexuri 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 anastomotoc* – 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 intre sectorul circulator si cel interstitial al diverselor substante sau celule. Acestea pot fi umori (nutrienti, cataboliti, electroliti, hormoni), gaze (O₂, CO₂) sau elemente figurate (globule albe). Schimbul transcapilar vizeaza patru

mecanisme principale: *difuziunea*, *transcitoza* (*transportul vezicular*), *diapedeza* si *convectia* (*filtrarea*, *reabsorbția*).

1. Difuziunea

Difuziunea reprezinta cel mai amplu proces de transfer transcapilar, prin care diverse substante dizolvate (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* (gazele respiratorii - O₂, CO₂, anesteziicele, acizii grasi etc) strabat direct celula (traiekt *transendotelial direct*), avand viteze mari de difuziune, deoarece migreaza prin orice punct al membranei, deci prin toata suprafata peretelui capilar. Substantele *hidrosolubile*, cum ar fi ionii (Na, Cl etc), ureea, lactatul, aminoacizii, glucoza si altele, vor utiliza inasa niste cai speciale de transport (*paracelulare*), avand ca vehicul apa. Substantele hidrofile au viteze mai mici de transfer, deoarece aceste "comunicari" intre cei doi poli reprezinta un procent foarte mic din suprafata totala a peretelui capilar (1/1000). Caile *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) si *fenestratii*, care reprezinta comunicari cilindrice complete intre cei doi versanti ai peretelui capilar (uneori se interpune un mic diafragm - ex. fenestratiile capilarelor intestinale), de dimensiuni mai mari (pana la 80 nm). Exista si o alta modalitate de antrenare a solvitilor hidrofile - prin miscarea *convectiva* a apei, de importanta minora inasa, care foloseste ca forta motrice in loc de gradientul de concentratie al solvitilor, *rezultanta presiunilor Starling* ce actioneaza de o parte si de alta a peretelui capilar (vor fi detaliate in sectiunile urmatoare).

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, hormonii, hemoglobina) traverseaza peretele capilar prin fenestratii, sau fante intercelulare de dimensiuni mari - "breșe" (care pot ajunge si la 1000 nm). Albumina si compusii macromoleculari cu greutate asemanatoare, sau chiar mai mare nu strabat capilarele obisnuite. Exista inasa cateva tesuturi particulare unde acest lucru se poate realiza (ex. ț.haptic), dar capilarul prezinta adaptari structurale specifice, in concordanta cu rolului organului/tesutului din care face parte. In functie de dimensiunea cailor paracelulare, *capilarele* se clasifica in: 1. capilare *continue* (muschi scheletici, plaman, piele) - au porozitati de mici dimensiuni; la nivel cerebral, nu exista inasa nici macar aceste porozitati de dimensiuni mici (jonctiunile intercelulare sunt foarte stranse si au o rezistenta electrica extrem de mare); practic singura cale de transport este cea directa transendoteliala, prin care pot migra substantele lipofile (cum ar fi gazele respiratorii) => *bariera hemato-encefalica*; 2. capilare *fenestrate* (gl. exocrine, intestin subtire, 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 ("breșe" largi).

Difuziunea membranara este descrisa de *legea Fick*:

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

unde: F - fluxul masic de difuzie al unei substante (solvitului); D - coeficientul de difuziune al solvitului prin peretele capilar; a - grosimea peretelui capilar; P - coeficientul de permeabilitate al capilarului pentru substanta data; S - aria suprafetei capilare prin care se face transferul substantei; $C_{int} - C_{ext}$ reprezinta 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/hidrosolubila 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 nivelul unor adancituri membranare cu situsuri de cuplare a liganzilor (*caveole*), existente la polul apical (dar si abluminal) al endoteliului (*endocitoza*); in continuare se formeaza *vezicule de pinocitoza* (dimensiuni de ≈ 70 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, mioglobina 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 plasmăi), in timp ce presiunea *oncotica intracapilara* favorizeaza reabsorbția (procesul invers, de recaptare a apei din 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 transfera pasiv o cantitate minima 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 neta a apei intre cele 2 compartimente se datoreaza *convecției*.

1. Presiunea hidrostatica capilara (PH_c). Este orientata dinspre capilar spre interstitiu si reprezinta cauza principala de extravazare a plasmăi. Desi denumirea sugereaza acest lucru, nu este determinata doar de gravitatie. La nivel cutanat, PH_c are o valoare de aprox. 35 mmHg la capatul arterial al capilarului, iar la capatul venular aprox. 15 mmHg, presiunea scazand datorita transvazării plasmăi si consumării energiei de propulsie prin frecare. Stratul muscular este mai bine dezvoltat la

nivel arteriolar decat venular => rezistenta arteriolară precapilară este mai mare decât cea venulară postcapilară ($R_{pre} \approx 3 \times R_{post}$). Având în vedere că transmiterea presiunilor din aceste două sectoare către capilar este invers proporțională cu R_{pre} sau R_{post} , se poate spune că PH_c este influențată mai mult de presiunea venoasă (din aval), decât de presiunea arterială (din amonte). Astfel, datorită gravitației, staza venoasă constituie un determinant major al variației PH_c , în timp ce creșterea presiunii arteriale sistemice își pune o amprentă mai mică asupra acesteia, datorită reacției prompte a a structurilor musculare cu rol de "sfincter" din amonte de capilar. Din această cauză, capilarele din tesuturile aflate sub nivelul cordului înregistrează PH_c mai mari decât cele aflate deasupra sau la acest nivel de referință. PH_c poate varia și în funcție de specializarea funcțională a organului, spre ex. sunt mai mari la nivelul glomerulului renal, favorizând filtrarea și mai mici la nivelul membranei alveolo-capilare, favorizând reabsorbția apei, care altfel ar putea transvaza în alveolele pulmonare, determinând edemul pulmonar. PH_c se poate măsura invaziv, prin canularea capilarelor, utilizând micropipete (ace foarte fine) legate la manometre, sau neinvaziv folosind balante izogravitimetrice.

2. Presiunea hidrostatică interstitială (PH_i). Reprezintă presiunea de "imbibitie" a "gelului" tisular (interstitial). Acesta este constituit dintr-o componentă solidă (fibre de colagen, fibre elastice, filamente de proteoglicani - formați dintr-un miez proteic, pe care se atasează glucozaminoglicani (GAG) încărcați electronegativ) și una lichidă (plasma filtrată, săracă în proteine), dispersată în rețeaua formată de structurile solide ale matricei fibroase. Datorită încărcării electrostatice negative, filamentele de GAG exercită atracție pentru apă și ioni pozitivi. Matricea fibroasă conține și mici "vezicule" sau "colecții insulare" de fluid liber interstitial și care sunt de fapt structurile lichidiene care iau parte la mișcarea convectivă a apei; restul apei (majoritatea) și solviii mici secheștrati în rețeaua de GAG, nu se pot deplasa decât prin difuziune. Spațiul interstitial are obișnuit un volum de aproximativ 12l. Prin conductivitatea hidraulică redusă, sectorul interstitial se opune migrării lichidului spre porțiunile declive, sub acțiunea gravitației. De asemenea, contribuie la încetinirea răspândirii agenților patogeni patrunși în acest compartiment. Pe de altă parte însă, lasă să treacă ușor molecule mici, active biologic, cum ar fi gazele respiratorii, glucoza etc. Datorită preluării permanente a lichidului interstitial de către sistemul limfatic, pentru tesuturile libere, PH_i are în general valori ușor negative, în medie de aprox -2 mmHg. Dar poate varia semnificativ în funcție de țesut sau organ. Spre exemplu, în țesutul subcutanat lax sau ț. pulmonar, sau în spațiile naturale închise (cavitatea pleurală, pericardică, epidurală etc) PH_i variază între -1 și -4 mm Hg, în timp ce în țes. compartimentate (de către fascii) sau în organe încapsulate, cum ar fi mușchiul striat, creierul, maduva osoasă, ficatul, rinichiul, PH_i poate atinge valori pozitive (+1 → +6 mm Hg). Măsurarea PH_i se realizează în general asemănător PH_c (cu ajutorul micropipetelor conectate la manometre).

3. Presiunea oncotică (coloid-osmotică) din capilar (PO_c). Are o orientare dinspre interstitiu spre capilar și constituie factorul principal de recuperare a plasmii transvazate. Este dată de concentrația proteinelor plasmatiche și în mică măsură (mai puțin de 1/3) de cantitatea minimă de cationi secheștrati de situsurile anionice ale proteinelor (*efectul Donnan*). Dacă proteinele nu ar transvaza deloc (coeficientul de reflexie osmotică (σ) ar fi egal cu 1, deci bariera capilară ar fi complet impermeabilă pentru proteine) atunci PO_c ar avea valoarea de 28 mm Hg (valoare ideală). Deși sunt încărcate electrostatic negativ, totuși o parte din proteinele plasmatiche "scapă" prin porozitățile mai largi ale peretelui capilar în interstitiu, deci $\sigma < 1$, iar PO_c devine 25 mmHg (valoare actuală). Albuminele fiind mult mai bine reprezentate numeric decât alte proteine, cum ar fi globulinele sau fibrinogenul, contribuie cel mai mult (până la 80 %) la valoarea PO_c . Ceilalți solviti (ioni, glucoza etc), fiind liberi difuzibili prin peretele capilar, nu generează 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 migrează prin transcitoză și care nu au reușit ori să fie preluate de limfă, sau să fie reabsorbite în sânge la capatul venular (ultimul, proces de mică anvergură). Este orientată dinspre capilar spre interstitiu, deci tinde să trage apă 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 deja corectate, în funcție de coeficientul de reflexie osmotică (σ). Această diferență se explică prin faptul că 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 liber de 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 transvazate etc). Măsurarea presiunilor oncotice capilare, 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 - *hidrostatică* (ΔPH), respectiv *oncotică* (ΔPO). Fluxul prin peretele capilar este:

$$Q = K \cdot [(PH_c - PH_i) - (PO_c - PO_i)],$$

sau prin desființarea parantezelor:

$$Q = K \cdot (PH_c - PH_i - PO_c + PO_i)$$

unde,

K - *coeficientul de conductivitate hidraulică a peretelui capilar* - reflectă permeabilitatea vasculară, depinde deci de: grosimea peretelui capilar, suprafața totală de schimb (densitatea capilarelor active, numărul și mărimea porilor → mai mulți către capatul venular al capilarului), influența neuro-umorale (ex. tonusul musculaturii netede arteriole, a sfincterului 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 este mult redus, comparativ cu cel de la capatul arterial, deoarece la capatul venos *coeficientul de transfer (K)* este mai mare decât la cel arterial, compensând destul de mult această diferență. Din cei 20 l de filtrat zilnic, se reabsorb în sistemul venos aproximativ 16-18 l. Diferența de aproximativ 2-4 l/zi reprezintă "izvorul limfei", cantitate 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, o valoare de 25 mmHg pentru PO_c si o valoare de -3 mmHg pentru PO_i , ignorand mica variatie a PO_i in axul longitudinal al vasului si alegand-o pe cea de la capatul venular al capilarului), in acest caz *punctul de presiune izogravimetrica* corespunde unei PH_c de $(25 - 2 - 3) = 20$ mmHg. Daca insa luam in calcul valoarea PO_i de la capatul arterial al capilarului, atunci valoarea PH_c ar depasi cu putin 20 mmHg (22.9 mmHg). In oricare dintre cazuri, se observa ca valoarea acestei PH_c este mai apropiata de cea de la capatul venular (15 mmHg), decat cea de la capatul arteriolar (35 mm Hg).

Datorita organizarii functionale specifice a organelor sau tesuturilor, unul dintre cele doua fenomene de schimb predomina de-a lungul traiectului longitudinal al vasului capilar. Spre exemplu, la nivelul capilarelor glomerulare predomina procese nete de filtrare, in timp ce la nivelul capilarelor pulmonare, sau ale mucoasei intestinale, predomina procese nete de reabsorbtie.

Fenomenul *filtrarii* poate fi amplificat prin vasodilatatie arteriolar precapilara, sau vasoconstrictie venoasa postcapilara. Pe de alta parte, *reabsorbtia* 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 sau 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. Atunci cand este exacerbata tonusul arteriolar precapilar in urma unei puternice stimulari simpaticice, se produce o scadere importanta a diametrului vascular, presiunii capilare de perfuzie si deci a fluxului capilar. Daca debitul circulator (global) scade foarte mult, cum ar fi spre ex. in cazul socului hipovolemic, vasul se poate si colaba cu abolirea fluxului in distalitate, atingandu-se presiunea critica de inchidere.

Datorita faptului ca matricea fibroasa tisulara are un grad redus de distensibilitate, mici cresteri volumice ale fluidului continut conduc la incrementari considerabile 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" tisulare voluminoase. Presiunile crescute vor determina compresia vaselor limfatice si in acest fel va creste suplimentar volumul fluidului interstitial prin diminuarea drenarii limfatice. *Complianta devine brusc crescuta* (poate depasi chiar si de 20 de ori valorile bazale), ceea ce permite acumulari consistente 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 si gambier. Totusi, la un moment dat este depasita o noua "limita", de la care mici cresteri ale volumului fluidului interstitial conduc la augmentari importante ale presiunii (*complianta devine din nou scazuta*).

Mecanismele implicate in dezvoltarea edemelor tin de ruperea echilibrului intre fenomenele de filtrare, reabsorbție și drenare limfatică:

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

1. $\uparrow PH_c$: \uparrow presiunii venoase prin staza retrograda - ortostatismul prelungit și imobil, mai ales dacă există și un grad de insuficiență venoasă; insuficiență cardiacă dr. / stg. (ex. stenoza / insuficiență de valvă atrio-ventriculară); trombozele venoase profunde; diverse boli cu retenție hidrosalină; graviditatea.

2. $\downarrow PO_c$: deficit de aport alimentar (malnutriție, malabsorbție); scăderea sintezei proteice la nivel hepatic (ciroza); pierderi proteice urinare (boli renale - sindrom nefrotic, nefritic); graviditatea.

3. $\uparrow PO_i$: pierderi tisulare de proteine, datorită vasodilatației accentuate (\uparrow nr. de capilare perfuzate și deci a suprafeței funcționale de schimb) și \uparrow permeabilității capilare ($\uparrow \emptyset$ comunicărilor intercelulare și $\downarrow \sigma$) din inflamațiile extensive - ex. consecutiv arsurilor pe suprafețe întinse, eliberării de toxine bacteriene etc.

b. *Insuficiența limfatică prin blocaj sau remodelare*: boli congenitale ale vaselor limfatice; tratamentul radioterapeutic al tumorilor, evidențieri de ganglioni limfatici (cancere); obstrucții extrinseci cauzate de diverse formațiuni inlocuitoare de spațiu; inflamația și fibrozarea vaselor limfatice - filarioza (parazitul infestază gazda prin mușcătura unei insecte vector - ex. țânțar) \Rightarrow *elefantiazis* (picior de elefant).

Reglarea microcirculației

Se realizează independent de reglarea circulatorie sistemică sau nervoasă, fiind determinată doar de nevoile metabolice locale. Astfel, fiecare țesut își poate regla propriul flux local în funcție de necesități.

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

Din prima categorie fac parte mecanisme *metabolice, endoteliale* sau *autoreglatorii*, care se desfășoară în secunde sau minute. A doua categorie de mecanisme se referă la procesul de formare a unor noi vase sanguine în țesutul respectiv, dar într-un interval de timp mai îndelungat (zile, săptămâni sau luni) - *angiogeneza (neoangiogeneza)*.

Există două teorii care încearcă să explice mecanismul *metabolic* de control pe termen scurt: *teoria deficitului de oxigen (nutrienți)* și *teoria vasodilatatorie*, ambele acceptate.

Prima teorie afirmă că atunci când scade disponibilitatea interstitală a oxigenului, sau nutrienților (glucoză, vitamine - ex. din grupul B, posibil și aminoacizi, acizi grași), scade și utilizarea lor de către fibrele musculare netede din structura metaarteriolelor și sfincterelor precapilare. Aceasta are ca și consecință relaxarea lor și creșterea fluxului sanguin către teritoriul respectiv. La un moment dat, concentrația tisulară a oxigenului și a celorlalți nutrienți devine însă mai mare decât necesarul, atunci structurile musculare cu rol de "sfincter" se tonifică progresiv până când țesutul deservește consumul excedentului de resurse energetice. Această schimbare periodică a rezistenței precapilare (de mai multe ori pe minut) poartă numele de *vasomotricitate*. Fenomenul poate fi dependent și de fluctuațiile determinate de generarea și "spalarea" periodică a produsilor de metabolism, precum și de modificarea ciclică a volumului interstital în care se distribuie acești produși de dezasimilare.

Teoria vasodilatatorie se referă la difuziunea tisulară a substanțelor vasodilatatorii rezultate din metabolism și acțiunea lor asupra structurilor contractile ce ajustează debitul local (arteriole, metaarteriole, sfinctere precapilare). Cu cât metabolismul este mai intens, și depleția tisulară de

oxigen si de nutrienti mai mare, cu atat creste si concentratia extracelulara a substantelor vasodilatatorii - CO₂, acid lactic, H⁺ (cu scaderea consecutiva a pH-lui), K⁺, histamina, ATP, 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 de reglare *metabolica* a fluxului local. Un efort muscular intens produce *hiperemie activa*. Datorita amplei activari metabolice a tesutului respectiv (uneori chiar si de peste 60 de ori fata de starea de repaus), se produce o depletionare semnificativa a rezervelor energetice musculare (O₂, substante nutritive) si o eliberare in exces de substante vasodilatatorii, avand ca si consecinta o crestere importanta a debitului sanguin local (pana la de 20 de ori fluxul bazal). *Hiperemia reactiva* poate fi observata dupa ce se intrerupe tranzitor (secunde-minute) 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 fata de starea bazala, pentru un timp variabil (secunde-minute).

Un alt mecanism de reglarea a fluxului pe termen scurt se realizeaza la nivel *endotelial*. Aici, in functie de caz, sunt eliberate substante vasodilatatorii (oxidul nitric - NO; prostaciclina - PGI₂; factorul endotelial hiperpolarizant membranar - EDHF etc), sau vasoconstrictorii (Endotelina - ET; factorii constrictori endoteliali 1 si 2 - EDCF₁, EDCF₂; tromboxanul A₂ - TbxA₂ etc), ce au ca tinta muschiul neted vascular din media arteriolar. Spre exemplu, stresul parietal determinat de torentul sanguin la contactul cu celula endoteliala sanatoasa poate determina eliberarea de NO, in timp ce lezarea celulei endoteliale (prin injurie chimica, mecanica etc) poate fi factor trigger local pentru eliberarea ET. Unele droguri pot interfera mecanismele de reglare la nivel endotelial: ex. nitratii exogeni (Nitroglicerina) reprezinta medicamente vasodilatatorii eliberatoare de NO, cu important efect antianginos; eliberatorii de prostaciclina (Ilomedin), sau inhibitorii de receptori de ET (Bosentan) reprezinta medicamente utilizate in tratamentul hipertensiunii pulmonare la nou-nascuti sau la adulti, dar cu eficienta inca in studiu.

Autoreglarea este un alt mecanism local, prompt de reglare pe termen scurt a tonusului musculaturii netede din peretele vascular. Semnifica mentinerea relativ constanta a fluxului sanguin (nu se modifica, sau variaza cu cel mult o treime fata de valoarea initiala), atunci cand presiunea sanguina variaza brusc intre anumite limite (70 mmHg → 150 mmHg). Cresterea intempestiva a presiunii arteriale are intr-o prima faza (care dureaza 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 distal de transmiterea presiunilor mari de perfuzie, previne irosirea unor debite crescute in teritorii care nu necesita suplimentarea resurselor energetice. Invers, consecutiv scaderii bruste a presiunii arteriale (dar in intervalul mentionat de variatie), tot datorita *autoreglarii* se produce vasodilatatie in sectorul distal, scade rezistenta vasculara si fluxul creste, tinzand sa revina la normal. Aceasta adaptare are un rol foarte important, deoarece protejeaza organe foarte sensibile la ischemie (creier, rinichi, cord). Desi autoreglarea este caracteristica arteriolelor, poate fi intalnita si la celelalte vase arteriale, la vene si chiar la limfatice. Sunt inca disputate doua teorii care au incearcã sa explice fenomenul autoreglarii. *Teoria miogenica* afirma ca in urma "stretching-lui" presional, se destind canalele de Ca²⁺ mecanosensibile, creste influxul celular al cationului, creste tonusul musculaturii netede din media vasculara (vasoconstrictie) si ca atare scade fluxul prin vas. Totusi, atunci cand nevoile tisulare sunt mari (activitate metabolica extensiva), cum ar fi spre exemplu intr-un efort fizic intens, reglarea

"miogenica" devine eclipsata de cea "metabolica". Aceasta explica efectul net vasodilatator si debitul sanguin crescut, ce aduce cantitatea necesara de substante nutritive si oxigen, in concordanta cu nevoile tisulare. A doua teorie care a incercat sa explice procesul *autoreglarii* este cea *metabolica* si include acele 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 consecutiva a debitului sanguin local.

Ultimul tip de reglare de la nivelul microcirculatiei, *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 (hipoxia tisulara); 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 neoformatie se intalnesc in tesuturile cronic inflamate, in masele neoplazice (tumori primare, sau determinarile lor secundare = metastaze) etc. Un alt exemplu de mod in care diminuarea concentratiei O₂ din aer (hipoxia) ar putea conduce la angiogeneza, ar fi deprivarea brusca a copiilor nascuti prematur de mediul imbogatit cu oxigen al incubatorului si care in trecut, datorita acestei greseli, dezvoltau angiogeneza retiniana florida si orbire. *Arteriogeneza* reprezinta un termen adesea utilizat pentru a descrie dezvoltarea unei circulatii colaterale in jurul unui vas partial obstruat, prin remodelare. Spre exemplu, la pacientii cu ischemie miocardica instalata lent, dezvoltarea unei circulatii colaterale reduce semnificativ gradul extinderii necrozei miocardice, ce ar putea apare in conditiile unei obstructii acute, totale a respectivului vas coronar. Dintre factorii care stimuleaza angiogeneza se pot aminti VEGF (Factorul de crestere vascular endotelial), FGF_s (Factorii de crestere fibroblastici), ANGPT₁ (Angiopietina₁), Angiogenina. Pe de alta parte, 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, insa cel mai important rol este cel de drenaj, restituind circulatiei sanguine excedentul de proteine, apa si electroliti din spatiul tisular (nereabsorbiți de catre capilar).

Consideratii morfo-functionale. Cele mai fine elemente structurale ale acestui sistem sunt *capilarele limfatice* (limfaticele initiale), 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 (uneori absenta) si care prezinta numeroase "porozitati" de dimensiuni mari. Endoteliocitele emit prelungiri fibroase (contractile) care se extind, se ancoreaza de structurile interstițiale inconjuratoare: celule, fibre elastice, bandete de colagen, sau filamente de proteoglicani, caracteristice *gelului* tisular. Acestea au atat rol de consolidare a rețelei, cat si de tractionare si indepartare a celulelor endoteliale

alaturate, marind diametrul comunicariilor cu interstiul. Astfel, molecule mari cum ar fi proteinele, pot trece in capilarul limfatic cu usurinta. Forta motrice ce determina transportul materialului tisular prin spatiile intercelulare si fenestratii este determinata de gradientul presional (convectiional si difuzional) dintre compartimentul interstitial si cel limfatic (tranzitor, presiunea interstitiala o poate depasi pe cea din capilarele limfatice). Procesul pinocitozei poate contribui suplimentar cu un anumit procent la transportul de apa si proteine catre lumenul capilarului limfatic. Limfa acumulata in aceste vase este foarte asemanatoare ca si compozitie cu fluidul interstitial, doar concentratia proteica fiind putin mai mica. Fluidul absorbit de capilare este apoi preluat de *ducturile limfatice colectoare*, care castiga un strat muscular neted parietal neorganizat (mai slab reprezentat in fibre musculare decat la nivel venular) si care prezinta contractii spontane ritmice - *vasomotricitate* (o contractie la 4-6 secunde). Pe intreg traseul vascular limfatic sunt dispuse valve semilunare, de fapt pliuri intraluminale flotante ale polului intern endotelial al capilarelor limfatice - "microvalve" sau "valve limfatice primare", respectiv structuri valvulare organizate, cu aspect "in cuib de randunica" la nivelul vaselor limfatice mari - "valve limfatice secundare". Acestea dau vaselor un aspect moniliform (in "sirag de margele") si indeplinesc, in concordanta cu activitatea musculara spontana, rolul de a fragmenta coloana de fluid limfatic si a o directiiona intr-un singur sens (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, gatului, 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 tesaturile, sunt absente in creier si sunt mai slab reprezentate la nivelul miocardului, epiteliilor, corneei, tes. cartilaginosa 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/reabsorbtie) s-a aratat anterior ca rezulta o cantitate de aprox. 2-4 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 transvazate, nereabsorbite in sangele venos. Prin peretele capilar trece catre interstitiu intr-o zi aproape intreaga cantitate de proteine plasmatiche a unui adult tanar sanatos (pana la 200 g), din care zilnic doar un procent foarte mic (2.5-5%) este reabsorbit la capatul venos al capilarului. Restul (95-97.5%) este preluat si restituit zilnic 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, cu rol functional foarte important: *enzime* (lipaza, histaminaza), *anticorpi*, sau chiar *elem. figurate* (granulocite, 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. Constitutie 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 ducturilor limfatice colectoare (*vasomotricitatea*), precum si contractia 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 si dimensiunea "porilor"; avansarea limfei stimuleaza ulterior contractia fibrelor netede din colectoarele de vecinatate (autoreglare prin mecanism miogenic);

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

- efectul de suctiune 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 arteriale ritmice 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 atriul stang si 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 bogata, *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. Acest sistem deviaza partial sangele arterial atunci cand un ram coronar se ingusteaza gradat (ischemiile cronice) si poate furniza teritoriului suferind pana la 15% din debitul prestenotic, daca vasul se ocluzeaza. Asadar, in ischemia miocardica cronica se pot dezvolta *de novo vase colaterale* 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 epicardice si ramurile lor principale, teritoriul deservit se necrozeaza, in lipsa unei sanctiuni terapeutice prompte.

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 (care are o grosime a 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*, exista 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 arteriolară si capilară mai mare (cu mai multe circuite "in paralel") - (1). In schimb, *fortele parietale de compresie vasculara (tensiunile musculare din peretele ventricular)* sunt mai mari la nivel *subendocardic* decat la nivel *subepicardic* in timpul sistolei ventriculare, datorita „mulării” peretilor ventriculare pe sangele continut (in „perioada de mulaj”) si „comprimării” intense a acestui volum telediastolic in cursul urmatoarelor etape ale sistolei ventriculare (perioada de „contractie izovolumetrica” si perioada de „ejectie ventriculara”). Din acest motiv, coronarele subendocardice sunt expuse unor presiuni mecanice mai mari decat cele subepicardice in timpul sistolei - (2). Din balanta celor doua mecanisme de mai sus - (1) si (2) - rezulta ca in *in sistola ventriculara* conteaza mai putin faptul ca *rezistentele vasculare* sunt mai mici la nivel subendocardic decat la nivel subepicardic, astfel ca *fluxul subendocardic* scade față 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 coronariene (ischemie globala), aceasta determinand o suferinta care se inregistreaza prima data la nivelul regiunii *subendocardice*, fiind cea mai "indepartata" zona de vascularizatie. Acest teritoriu se va hrani prost atat in sistola, cat si in diastola, ceea ce va face ca primele leziuni ischemice (sau chiar arii de necroza) sa apara mai intai la nivel *subendocardic* si abia ulterior *subepicardic*, daca factorul limitant de flux persista.

Evaluarea *anatomiei arborelui coronarian* se poate realiza invaziv prin *angiografie coronariana* (studiu radiosopic sau radiografic al vaselor, dupa injectarea unei substante de contrast), sau noninvaziv prin *tomografie computerizata (angio-CT)*. *Fluxul intracoronarian* poate fi de asemenea determinat noninvaziv (*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 noninvaziv prin: *scintigrafie miocardica* (cuantificarea distributiei izotopilor radioactivi de thalium sau technetium injectati), *ecocardiografie de stres* (aprecierea ultrasonografica a cineticii peretilor ventriculari), *rezonanta magnetica (sau CT) de stres*, sau *SPECT (Single-photon emission computed tomography)* - o varianta de scintigrafie miocardica, dar 3D.

Reglarea fluxului coronar se realizeaza local (cu mecanisme intrinseci similare celor descrise in sectiunea "Reglarea microcirculatiei", dar si extrinsec prin influente nervoase / umorale sistemice.

Cel mai important factor determinant al fluxului coronarian este "*cererea*" de oxigen. Avand in vedere ca bazal extractia tisulara a acestuia este deja mare (pana la 80%, reprezentand de fapt cea mai mare extractie de oxigen la nivel de organ), singura posibilitate de a furniza O₂ suplimentar (dar substrat energetic) pentru a sustine cresterea travaliului cardiac, este de a se augmenta fluxul coronarian. Uneori, pentru a face fata solicitarilor extrabazale, lucrul mecanic al inimii trebuie sa creasca foarte 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 hemodinamic, sau unei alte conditii care determina o scadere importanta a fluxului catre vasele coronare, va apare o imbalanta "cerere/oferta" de oxigen atunci cand creste travaliul cardiac, ceea ce poate conduce la leziuni ischemice, 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 *metabolic*. 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⁺, adenozina si altele, va determina vasodilatatie in acel teritoriu vascular. Mecanismul eliberarii *adenozinei* si exercitarii efectelor sale coronarodilatatorii este consecinta scaderii concentratiei tisulare a O₂ => creste degradarea si scade regenerarea ATP => generarea unei cantitati mari de *Adenozina*. Aceasta are urmatoarele efecte: 1. stimuleaza activitatea *NO-sintetazei de la nivel endotelial (eNOS)* → creste eliberarea endoteliala a NO → relaxeaza muschiul neted vascular (VSMC) → vasodilatatie coronariana; 2. difuzeaza catre tesutul muscular neted din peretele vascular → deschide *canalele de K sensibile la scaderea ATP-lui* (de fapt niste canale hibride de tip *inward rectifier - K_{ir}*, reglate *metabolic*) → hiperpolarizare celulara → se inchid canalele de Ca voltaj dependente → relaxarea VSMC → vasodilatatie coronariana; 3.

difuzeaza catre tesutul muscular neted din peretele vascular → creste fosforilarea *MLCK* (*kinaza lanturilor usoare ale miozinei*) → inhiba interactiunea acto-miozinica si determina relaxarea VSMC → vasodilatatie coronariana. Mecanismul *miogenic* de *autoreglare* are de asemenea o contributie importanta la ajustarea fluxului coronarian, fiind activ la variatii ale presiunii sanguine intre 70 mmHg si 150 mmHg. Intre aceste limite debitul prin aceste vase este destul de stabil, in schimb sub 60 mmHg, datorita disparitiei autoreglarii, perfuzia coronariana devine mult reduca. O atentie deosebita trebuie acordata administrarii anumitor medicamente vasodilatatorii cu efect rapid si intens (Dipiridamol, Adenozina) 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 coronarian 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 stenoza), unde deja vasodilatatia este maximala, ca urmare a activarii mecanismului local (metabolic) de reglare.

Reglarea nervoasa a circulatiei coronariene vizeaza influenta modulatorie a 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 conduce la vasodilatatie coronariana, prin *meccanism metabolic*. Pe de alta parte, stimularea simpatica determina vasoconstrictie (efect *α -mediat*), care in general este "eclipsata" de vasodilatatia metabolica, si mai putin de vasodilatatia simpatica prin actiunea asupra *receptorilor β_2* coronarieni. A fost identificata o inomogenitate transmurala a stimulării simpatice, la nivel *subepicardic* predominand coronaroconstrictia, iar la nivel *subendocardic* coronarodilatatia. Aceasta are ca scop redirectionarea debitului de perfuzie dinspre zonele subepicardice catre cele subendocardice si protejarea acestui ultim teritoriu (care s-a aratat anterior ca este primul afectat in ischemia globala). *Stimularea parasimpatica* are doar o influenta vasodilatatorie moderata asupra coronarelor (exista putine fibre nervoase parasimpatice la acest nivel), vagul inervand mai mult centrul de automatism cardiac (nodulul sinoatrial, atrioventricular, determinand 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 centrul 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 intricata a diverselor substante vasodilatatorii si vasoconstrictorii (bradikinina, serotonina, ADH, angiotensina II etc). Integrarea efectelor tuturor acestor substante va fi prezentata pe larg in capitolul "Reglarea extrinseca a activitatii sistemului cardiovascular".