

Понимание и расширение принципа Старлинга

Перевод А.С.Горячев

C. Charles Michel, Thomas E. Woodcock, Fitz-Roy E. Curry Understanding and extending the Starling principle *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020 Sep;64(8):1032-1037. doi: 10.1111/aas.13603. Epub 2020 Apr 27.

REVIEW Open Access

J_v фильтрация (+) или абсорбция (-) через стенку капилляра

K коэффициент фильтрации

P гидростатическое давление

P_c гидростатическое давление в капилляре

$P_c(0)$ гидростатическое давление в капилляре когда $J_v = 0$

P_i гидростатическое давление в интерстиции

P_v гидростатическое давление в венах

π онкотическое давление (коллоидно-осмотическое давление)

π_p онкотическое давление плазмы в капилляре

π_i онкотическое давление интерстициальной жидкости

π_G Interstitial fluid oncotic pressure on tissue side of endothelial glycocalyx Онкотическое давление интерстициальной жидкости на тканевой стороне эндотелиального гликокаликса

ΔP , разность между гидростатическими давлениями внутри и вне капилляра

$\Delta \pi$ разность между онкотическими давлениями внутри и вне капилляра

RSP Revised Starling Principle

σ коэффициент отражения Ставермана

(А.Г. ...) примечания Горячева

Принцип Старлинга гласит, что движение жидкости между кровью и тканями определяется разницей в гидростатическом и коллоидно-осмотическом (онкотическом) давлениях между плазмой внутри микрососудов и жидкостью вне их. Пересмотренный принцип Старлинга (Revised Starling Principle RSP) признает, что, поскольку микрососуды проницаемы для макромолекул, баланс давлений не может остановить обмен жидкостью. В большинстве тканей устойчивая разница онкотического давления между плазмой и интерстициальной жидкостью зависит от низкого уровня устойчивой фильтрации из плазмы в ткани, для которой пересмотренный принцип π_G плазму происходит только в таких тканях, как слизистая оболочка кишечника и почечные перитубулярные капилляры, где безбелковая секреция прилегающего эпителия поддерживает низкое онкотическое давление интерстициальной жидкости (ИСЖ).

Стабильные (steady state) скорости фильтрации в различных тканях локально распределяются рефлекторными изменениями капиллярного давления и перфузии. Быстрое общее снижение капиллярного давления после острой кровопотери инициирует быстрое поглощение жидкости (реабсорбция) из ткани в плазму, то есть аутоотрансфузию. Поглощение жидкости является временным: сначала быстрым, затем замедляющимся, но низкие уровни реабсорбции могут сохраняться более часа. Пересмотренный принцип (RSP) подчеркивает роль онкотического давления небольших объемов интерстициальной жидкости в субкомпарменте, окружающем микрососуды, а не среднего онкотического давления интерстициальной жидкости в ткани. Это максимизирует разницу онкотического давления при высоком капиллярном давлении и увеличивает начальную скорость реабсорбции при низком давлении, ускоряя краткосрочную регуляцию объема плазмы.

Комментарий редактора: В этой специальной обзорной статье группа авторов фокусируется на обзоре и переоценке модели движения жидкости между капиллярной плазмой и тканью, включая последние разработки в этой области.

1 Введение

Когда Woodcock and Woodcock [1] предположили, что более поздние работы по физиологии обмена жидкости между кровью и тканями могут быть актуальны для управления инфузионной теапией в клинических ситуациях, они назвали эту новую работу «Пересмотренным принципом Старлинга» (RSP). Они заимствовали термин, использованный Levick & Michel [2], предложенный другими [3] для описания этих идей. Название «Пересмотренный принцип Старлинга» или RSP может подразумевать, что первоначальная версия принципа Старлинга была ошибочной и требовала пересмотра. Следует подчеркнуть, что фундаментальная идея Старлинга о том, что движение жидкости между циркулирующей плазмой и тканями определяется разницей между гидростатическим и коллоидно-осмотическим (онкотическим) давлением на стенках микрососудов, остаётся центральной идеей RSP. Этот важный момент, по-видимому, был упущен из виду теми, кого могло смутить слово «Пересмотренный» в названии RSP.[4,5]

Чтобы подчеркнуть, что концепция RSP основана на первоначальном предложении Старлинга и расширяет его [6], мы сначала суммируем его ключевые элементы, описывая, как онкотическое давление белков плазмы препятствует фильтрации жидкости из крови в ткани, обусловленной гидростатическим давлением, в условиях, когда стенки микрососудов обладают низкой проницаемостью для белков плазмы. Затем мы кратко рассмотрим логическую цепочку, лежащую в основе этих разработок классического принципа Старлинга.

2 Обзор

Отнюдь не оспаривая традиционное уравнение Старлинга [4], модель RSP использует его в качестве отправной точки и, следовательно, краеугольного камня своей структуры. Уравнение описывает состояние обмена жидкостью между капилляром и интерстицием. Однако в модели RSP отмечается, что, поскольку стенки микрососудов проницаемы для белков плазмы, истинное равновесие Старлинга никогда не достигается. Равновесие означало бы, что обмен жидкостью может быть остановлен балансом противоположных сил. Хотя гидростатическое и онкотическое давление могут на мгновение уравновеситься, утечка белка из плазмы в интерстициальную жидкость (ИСЖ) уменьшит разницу онкотического давления на между капилляром и интерстицием, создавая дисбаланс. В тканях, где ИСЖ образуется исключительно в виде капиллярного фильтрата, для поддержания постоянной разницы онкотического давления между капилляром и интерстицием необходим низкий уровень фильтрации. Для обеспечения лимфотока нужно превышение фильтрации над реабсорбцией. В модели RSP показано, как превышение фильтрации над реабсорбцией может быть рассчитано на основе проницаемости стенок микрососудов.

Второе исследование подчёркивает, что разница в онкотическом давлении между капилляром и интерстицием может превышать разницу между онкотическим давлением плазмы и средним онкотическим давлением интерстициальной жидкости (ИСЖ) этой ткани. Это возможно даже в равновесном состоянии (steady state), поскольку прохождение макромолекул через эндотелий ограничено, и возможно только через «крупные поры» и не проходит по пути, по которому движется большая часть жидкости и растворённых веществ малого размера. Ультрафильтром стенок капилляров является гликокаликс на внутренней поверхности эндотелия, и благодаря гликокаликсу возникает разница в онкотическом давлении между капилляром и интерстицием.

Третий момент — важность локальной разницы гидростатического давления между капилляром и интерстицием, ΔP . Вегетативные рефлексы могут быстро изменять прекапиллярное и посткапиллярное сопротивление микроциркуляторного русла, определяющее ΔP . К сожалению, в настоящее время не существует способа оценки ΔP . Это не новое достижение, но о нём часто забывают.

3 Уравнение Старлинга

Старлинг никогда не выражал свою идею в виде уравнения. Самая ранняя форма уравнения была составлена Landis [7] для описания корреляции между его измерениями гидростатического давления в отдельных брыжеечных капиллярах лягушки и скоростями фильтрации и абсорбции жидкости через стенки капилляров. Эти измерения стали убедительным доказательством гипотезы Старлинга. Плазменные белки присутствуют в ИСЖ, и по мере разработки оригинальных косвенных методов оценки среднего капиллярного давления в перфузируемых тканях и органах [8-10] суммарные движения жидкости между плазмой и тканями описывались уравнениями общего вида: $J_v = K[(P_c - P_i) - (\pi_p - \pi_i)] = K(\Delta P - \Delta \pi)$ уравнение 1

Где символ J_v обозначает скорость потока жидкости через единицу площади стенок капилляра. J_v имеет положительное значение при потоке из плазмы в ткани и отрицательное значение при потоке из тканей в плазму (при реабсорбции). K — константа, объединяющая гидравлическую проницаемость стенок микрососудов и площадь поверхности, через которую происходит обмен жидкостью; P_c и P_i — гидростатическое давление в микрососудах и межклеточной жидкости соответственно, а π_p и π_i онкотическое давление плазмы и интерстициальной жидкости. ΔP и $\Delta \pi$ — разность гидростатического и онкотического давлений на стенках микрососудов. Другие обозначения см. ниже.

J_v фильтрация (+) или абсорбция (-) чрез стенку капилляра

K коэффициент фильтрации

P гидростатическое давление

P_c гидростатическое давление в капилляре

$P_c(0)$ гидростатическое давление в капилляре когда $J_v = 0$

P_i гидростатическое давление в интерстиции

P_v гидростатическое давление в венах

π онкотическое давление (коллоидно-осмотическое давление)

π_p онкотическое давление плазмы в капилляре

π_i онкотическое давление интерстициальной жидкости

π_g Interstitial fluid oncotic pressure on tissue side of endothelial glycocalyx Онкотическое давление интерстициальной жидкости на тканевой стороне эндотелиального гликокаликса

ΔP , разность между гидростатическими давлениями внутри и вне капилляра

$\Delta \pi$ разность между онкотическими давлениями внутри и вне капилляра и

RSP Revised Starling Principle

σ коэффициент отражения

Уравнение 1 было бы верным, если бы стенки микрососудов были непроницаемы для белков плазмы. Когда мембрана проницаема для растворенного вещества, ответственного за её осмотическое давление, разность осмотических давлений раствора этого вещества на этой мембране меньше значения, создаваемого той же разностью осмотических давлений на мембране, проницаемой для воды, но непроницаемой для растворенного вещества.[11] (А.Г. *если мембрана проницаема для растворенного вещества, —законы осмоса не работают*) Доля разности осмотических давлений, которую можно измерить на проницаемой мембране, называется коэффициентом отражения мембраны для этого растворенного вещества и

обозначается символом σ , который для водорастворимых растворенных веществ принимает значения от 0 до 1,0.[11] Добавление σ к уравнению Старлинга приводит к:

$$J_v = K(\Delta P - \sigma \Delta \pi) \quad (\text{уравнение 2})$$

с $\sigma \geq 0,9$ для большинства плазмменных белков в микрососудах большинства тканей. Уравнение 2 является общепринятой формой уравнения Старлинга в течение последних 50 лет [12], при условии, что интерстициальное гидростатическое и онкотическое давление – это давление, присутствующее в перикапиллярной межклеточной жидкости (ИСЖ), которое изменяется наиболее быстро с увеличением объема плазмы и может значительно отличаться от своих средних значений в ИСЖ. Уравнение 2 является наиболее полезным выражением для описания скорости движения жидкости между циркулирующей плазмой и ИСЖ.

4. Преходящий и стационарный (steady state) обмен жидкостью

Старлинг [6] полагал, что постоянный объем плазмы отражает равновесие между противодействующими гидростатическим и онкотическим давлениями, когда J_v равен нулю (А.Г. *филтрация равна реабсорбции*). Мы уже отмечали, что, поскольку стенки капилляров имеют некоторую проницаемость для белков, истинное равновесие невозможно: ΔP не может быть равно $\sigma \Delta \pi$ (в уравнении 2) более доли секунды. Однако стационарное состояние (steady state) может быть достигнуто, когда при постоянном ΔP и постоянные значения $\Delta \pi$ поддерживаются низкими и постоянными скоростями филтрации. Процессы изменения J_v изменяют $\Delta \pi$ до новых значений стационарного состояния (steady state).

Молекулярным ультрафильтром стенок микрососудов является гликокаликс на внутренней поверхности эндотелиальных клеток. Стационарная (steady state) разница концентраций макромолекул в гликокаликсе, возникающая в результате ультрафилтрации, обусловлена конкуренцией между небольшим количеством макромолекул, переносимых через слой гликокаликса на эндотелии с филтрующейся жидкостью, и большинством макромолекул, стремящихся проникнуть в слой гликокаликса посредством диффузии. Поскольку коэффициенты отражения гликокаликса для большинства плазмменных белков высоки ($\sigma \geq 0,9$), а его диффузионная проницаемость для этих макромолекул низкая, равновесная разница концентраций может поддерживаться при очень низких скоростях филтрации. Стационарную (steady state) концентрацию макромолекул в ультрафилтрате можно рассчитать. В тех немногих микрососудах, для которых были рассчитаны все коэффициенты проницаемости, удалось подтвердить предсказания теории равновесного состояния. [13,14]

На рисунке 1 показана зависимость между значениями скорости филтрации на единицу площади стенки микрососудов (J_v) в стационарном состоянии неизменном ΔP (синяя кривая). Также пунктирной линейной зависимостью показаны переходные изменения J_v с изменениями ΔP , когда изначально ΔP лежит на кривой стационарного состояния (steady state) со значением, приближающимся к значению π_c . Однако переходные зависимости показывают, как J_v линейно изменяется вместе с изменением ΔP при постоянном $\sigma \Delta \pi$. Кривая в форме хоккейной клюшки представляет собой зависимости стационарного состояния, где $\sigma \Delta \pi$ определяется J_v при заданном значении ΔP . Woodcock & Woodcock [1] назвали эту кривую хоккейной клюшкой «J-кривой». Различия между значениями J_v в преходящем и стационарном состоянии становятся все больше по мере того, как ΔP падает ниже π_r . Напротив, переходные и стационарные зависимости приближаются друг к другу все больше и больше по мере того, как ΔP превышает $\sigma \Delta \pi$ при высоких значениях J_v .

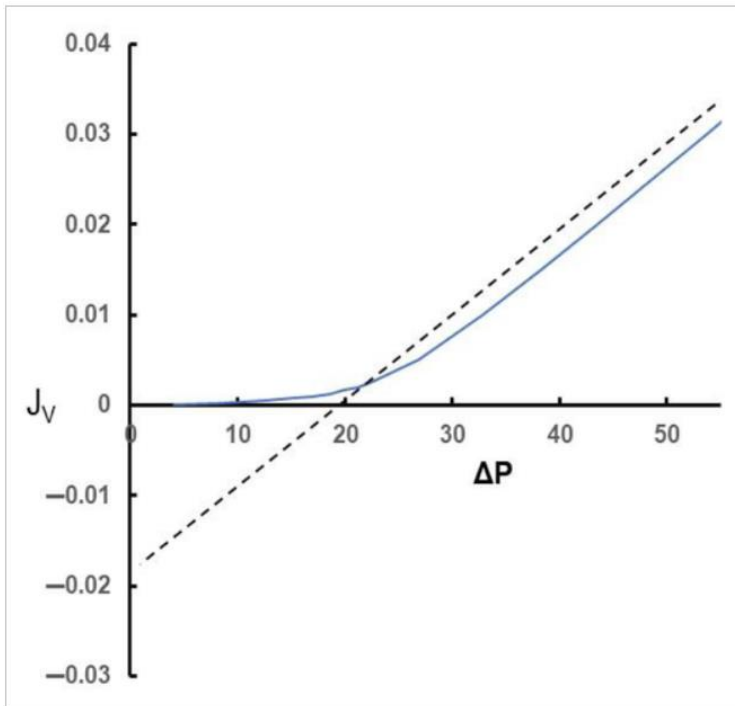


Рисунок 1. (подпись под рисунком) Преходящие и стационарные (steady state) зависимости между скоростью фильтрации жидкости через единицу площади стенок капилляров и разностью гидростатического давления между капилляром и интерстицием. Пунктирная линия отображает преходящие зависимости между скоростью обмена жидкости на единицу площади (J_v) и разностью гидростатического давления внутри и вне капилляра (ΔP) при постоянных онкотических давлениях плазмы и перикапиллярного онкотического давления. Начальное значение ΔP_c составляет 22,5 mmHg.; положительные значения J_v указывают на фильтрацию из плазмы в ткани, а отрицательные – на поглощение жидкости плазмой (А.Г. реабсорбцию). Стационарная зависимость для того же онкотического давления плазмы показана сплошной криволинейной зависимостью. Точка пересечения двух линий соответствует стационарному состоянию, когда ΔP составляет 22,5 mmHg.

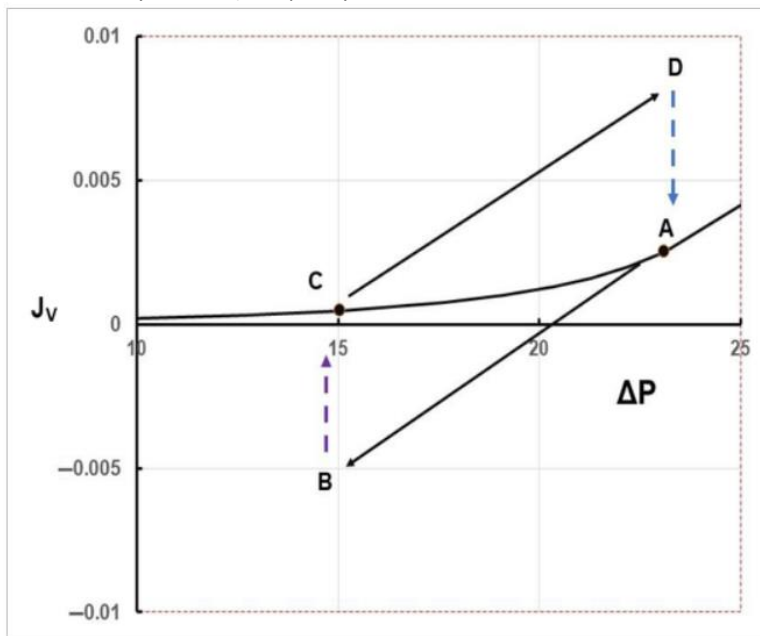


Рисунок 2. (подпись под рисунком) Изменения скорости обмена жидкости после локального падения ΔP и её возвращения к исходному значению. Изначально J_v и ΔP находятся в точке «А»; затем ΔP снижается до 15 mmHg в точке «В». Кратковременные изменения J_v следуют классическому уравнению Старлинга. Это приводит к уменьшению начальных значений ΔP , уменьшая поглощение жидкости из точки «В» при постоянном ΔP (пунктирная вертикальная стрелка), и, если условия не меняются, к уменьшению поглощения жидкости до нуля, а затем к возврату к фильтрации для установления нового стационарного значения в точке «С». Возвращение ΔP к исходному значению приводит к кратковременному увеличению J_v от «С» до «D» с последующим снижением до исходного значения J_v в точке «А».

Более генерализованная вазоконстрикция после кровотечения включает в себя снижение Π_c и смещение кривой устойчивого состояния (см. рисунок 3).

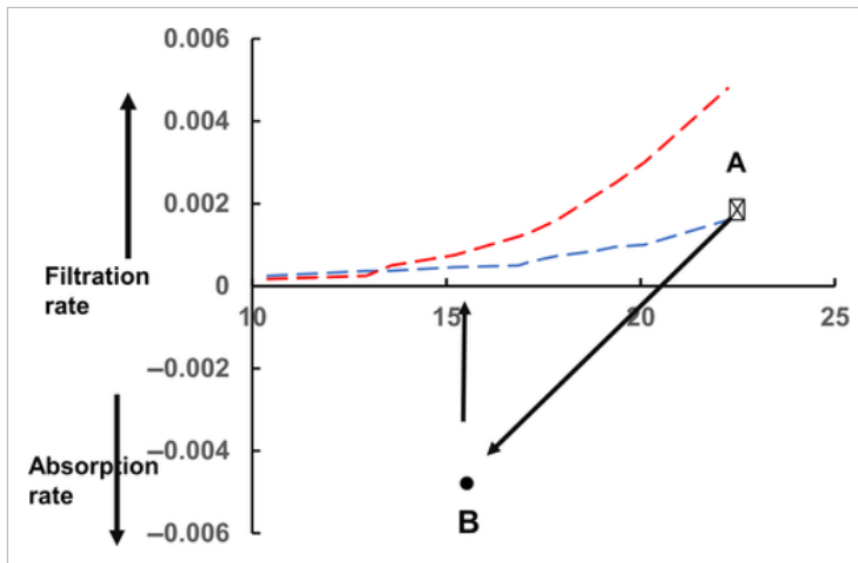


Рисунок 3. (подпись под рисунком) Изменения скорости обмена жидкости после кровотечения с компенсаторной вазоконстрикцией, снижающей ΔP и, следовательно, Π_r , что приводит к смещению кривой устойчивого состояния. Начальные изменения реабсорбции жидкости после кровопотери и рефлекторной вазоконстрикции, вызывающие снижение ΔP с 22,5 ммНг «А» до 16 ммНг «В». Увеличение объема плазмы за счёт поглощения жидкости из тканей снижает Π_r с 25 ммНг до 20 ммНг. Здесь кривая устойчивого состояния смещается с нижней пунктирной кривой на верхнюю пунктирную кривую с изменением Π_r .

4.1 Устойчивое (steady state) поступление жидкости в микроциркуляторное русло

Соотношения устойчивого состояния, показанные на рисунках 1–3, применимы к тканям, составляющим большую часть массы тела (например, мышцы, кожа, соединительные ткани и т. д.), где подавляющее большинство микрососудов имеет непрерывный (нефенестрированный) эндотелий, а ИСЖ генерируется исключительно путем фильтрации из микрососудов.

В некоторых тканях (почки, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта) в межклеточную жидкость (ИСЖ) поступает значительная часть безбелковой жидкости, секретируемой прилегающими эпителиальными клетками. В этом случае устойчивое поступление жидкости в фенестрированные микрососуды может поддерживаться, если скорость поступления жидкости в плазму не превышает скорости секреции безбелковой жидкости в ИСЖ. Однако при прекращении эпителиальной секреции поглощение жидкости снижается по мере увеличения Π_i и J_v возвращается к устойчивому состоянию (steady state) низкой фильтрации.

5. Объемы ИСЖ и субкомпарменты в обмене жидкости

В 1969 году Lunde & Waaler [15] сообщили, что в изолированных перфузируемых лёгких кролика небольшие, но устойчивые повышения и понижения плазменного давления (P_c) приводили к небольшим и кратковременным увеличениям и уменьшениям объема тканевой жидкости (ИСЖ). Они предположили, что небольшой участок ИСЖ находится непосредственно за лёгочными капиллярами, так что добавление или удаление небольших объемов жидкости быстро изменяет её Π и, следовательно, $\sigma\Delta\Pi$. Эта гипотеза согласуется с данными Chinard [16] о том, что за время однократного прохождения через лёгочные капилляры небольшие высоко-диффузионные молекулы и ионы распределяются в объеме, лишь немного превышающем объем плазмы.

Аналогичное явление наблюдалось в экспериментах на перфузируемых брыжеечных капиллярах. [13] После ступенчатого падения ΔP реабсорбция жидкости быстро снижалась до нового стационарного значения. Поскольку концентрация макромолекул в растворах, перфузирующих сосуды, и ΔP были постоянными, это предполагало, что онкотическое давление жидкости непосредственно за пределами сосуда должно было достаточно увеличиться, чтобы приблизить $\sigma \Delta \Pi$ к ΔP . Скорость снижения указывала на то, что объём ИСЖ, в котором Π изменился, составлял малую долю от объёма ИСЖ в окружающей ткани.

Кажется вероятным, что в легких быстрое ослабление фильтрации жидкости также связано с изменениями P_i в дополнение к $\Delta \Pi$ [17], но тесная корреляция между точкой перегиба отношения устойчивого состояния (steady state) и Π_r указывает на то, что изменения $\Delta \Pi$ также важны. [18] Однако изменения ΔP не могут объяснить быстрое ослабление J_v в капиллярах брыжейки, где P_i не зависит от изменяющегося J_v . [19] Эти наблюдения подчеркивают, что $\Delta \Pi$ в уравнении 2 представляет собой $\Delta \Pi$ через стенку капилляра, а не разницу между Π_r и средним значением Π_i для ИСЖ ткани.

5.1 Парадокс Левика (Levick) о давлениях Старлинга и потоке лимфы

Важность различия Π_i на тканевой стороне гликокаликса от среднего значения Π_i тканей устраняет важное противоречие, о котором сообщал Levick. [20] В обзоре обмена жидкости кровью-ткань и давлений Старлинга, Levick [20] собрал данные из 15 исследований 14 органов и тканей различных млекопитающих (включая человека), в которых проводились измерения Π_r , Π_i и P_i наряду с прямым определением веноулярного или венозного давления P_v . На основе этих данных он рассчитал значение P_c при $J_v = 0$, переставив уравнение 2, а именно:

$$P_c(0) = \sigma(\Pi_c - \Pi_i) - P_i \quad (\text{уравнение 3})$$

Предположив, что $\sigma = 1$, Levick сравнил свои оценки $P_c(0)$ со значениями P_v . В 11 из 14 тканей $P_c(0)$ лежало между 2 и 10 mmHg т.е. ниже прямых измерений P_v . Три ткани, которые были исключением, были постгломерулярная ткань почечной коры и мозгового вещества и слизистая оболочка кишечника во время поглощения жидкости кишечником, где $P_c(0)$ превышало P_v на 6-10 mmHg. Интересно, что P_v поднимался на 4 mmHg выше $P_c(0)$ в капиллярах слизистой оболочки, когда кишечник не поглощал жидкость, что согласуется с тем, что поглощение жидкости в устойчивом состоянии зависит от отсутствия белков в ИСЖ. В 11 тканях, где P_v было больше $P_c(0)$, фильтрация была единственным источником ИСЖ и объём фильтрации предполагал, что лимфоток был во много раз больше самых высоких измеренных значений. **Для разрешения парадокса была предложена гипотеза, основанная на различиях между путями транкапиллярного движения для макромолекул и путями выхода воды и малых растворенных веществ из капилляра.**

5.2 Пути проницаемости капилляров для воды и макромолекул

Макромолекулы пересекают стенки капилляров по пути, отличному от основного пути для воды и малых растворенных веществ. Grotte [21] впервые предложил эти отдельные пути для объяснения транспорта полимеров декстрана из плазмы в лимфу. В то время как транспорт более мелких полимеров (радиус молекул < 4 нм) сильно зависел от размера молекул, гораздо более низкие скорости транспорта более крупных полимеров зависели от размера лишь незначительно. Он предположил две группы пор в стенках микрососудов: большое количество мелких пор (радиусом ~ 4 нм) на единицу площади для воды и малых гидрофильных молекул; и несколько крупных пор (радиусом $\sim 10-20$ нм) для макромолекул. Экспериментальные результаты Grotte получили

широкое подтверждение [22–24], и его описание этих двух путей как мелких пор и крупных пор является общепринятым, хотя вопрос о том, являются ли «крупные поры» порами, проводящими жидкость, или представляют собой клеточные механизмы (например, трансцитоз), активно обсуждается [24].

В настоящее время считается, что мелкие поры являются промежутками эндотелиального гликокаликса. [25,26] Чтобы объяснить лимфатический парадокс Левика (Levick), Michel [27] утверждал, что, если бы ультрафильтрат, выходящий через гликокаликс, не смешивался немедленно с макромолекулами, в нем могла бы поддерживаться большая разница в онкотическом давлении. Все сосуды, демонстрирующие лимфатический парадокс, имеют непрерывный эндотелий, где ультрафильтрат, покидающий гликокаликс, затем пересекает межклеточные щели. Поскольку площадь входов в щели составляет менее 1% поверхности эндотелия и от 90% до 99% щелей перекрыты плотными соединениями, скорость потока жидкости через разрывы в плотных соединениях в 103-104 раза превышает ее среднюю скорость через единицу площади стенки микрососудов.

Эти скорости обусловлены разницей давления всего лишь в 1–2 mmHg. Молекулы белка, поступающие в межклеточную жидкость (ИСЖ) другим путём, должны были бы диффундировать против увеличивающейся скорости жидкости во внешних областях щелей, чтобы достичь жидкости на нижней стороне гликокаликса. Michel [27] рассчитал, что такая высокая скорость жидкости будет служить барьером для диффузии молекул белка. Следовательно, онкотическое давление ультрафильтрата, обозначенное [2] как Π_G , будет значительно меньше среднего значения для ИСЖ, а $\Delta\Pi$ через гликокаликс будет значительно больше значений, использованных в расчётах Levick. Независимо от него, Weinbaum [28] пришёл к аналогичному выводу и развил его, разработав комплексную математическую модель [3].

Тем временем Curry предложил способ проверки этой теории. Curry, Weinbaum и их коллеги [14,29] совместно показали, что даже когда Π_i , контактирующий с наружной поверхностью брыжеечных венул, равен Π_c внутри сосуда, фильтрация жидкости через стенки сосуда осуществлялась преимущественно за счёт P_c и Π_p . Эти исследователи также предположили, что между базальными мембранами микрососудов и плотно прилегающим слоем перититов образуется подкомпартимент интерстициального пространства брыжейки.[30] Более подробный обзор этой работы дан Levick и Michel [2] и Michel и др.[31]

J_v фильтрация (+) или абсорбция (-) чрез стенку капилляра

K коэффициент фильтрации

P гидростатическое давление

P_c гидростатическое давление в капилляре

$P_c(0)$ гидростатическое давление в капилляре когда $J_v = 0$

P_i гидростатическое давление в интерстиции

P_v гидростатическое давление в венах

Π онкотическое давление (коллоидно-осмотическое давление)

Π_p онкотическое давление плазмы в капилляре

Π_i онкотическое давление интерстициальной жидкости

Π_G Interstitial fluid oncotic pressure on tissue side of endothelial glycocalyx Онкотическое давление интерстициальной жидкости на тканевой стороне эндотелиального гликокаликса

ΔP , разность между гидростатическими давлениями внутри и вне капилляра

$\Delta\Pi$ разность между онкотическими давлениями внутри и вне капилляра и и

6 ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

Пересмотренный принцип Старлинга (RSP) не оспаривает [4], а исходит из смысла традиционного уравнения Старлинга для капилляров с низкой проницаемостью для белков плазмы. Он не утверждает, что Π_p (онкотическое давление плазмы в капилляре) менее важно, чем считалось ранее [4], или что осмотический градиент между плазмой и ИСЖ (интерстициальной жидкостью) отсутствует [5]. Он признаёт, что уравнение 2 описывает как переходные, так и стационарные (steady states) состояния обмена жидкости. Он подчёркивает, что разница онкотического давления ($\Delta\P$ в уравнении 2) – это разница между плазмой и ИСЖ на тканевой стороне эндотелиального ультрафильтра (Π_G), которая может быть значительно меньше среднего значения Π_i (онкотического давления интерстициальной жидкости). Во многих тканях Π_G (онкотическое давление интерстициальной жидкости на тканевой стороне эндотелиального гликокаликса) ведёт себя так, как будто находится в подкомпартементе ИСЖ (А.Г. в *интерстиции*).

В тех капиллярах, где стенки проницаемы для белков плазмы, истинное равновесие Старлинга отсутствует, но в большинстве тканей равновесное состояние поддерживается низким уровнем фильтрации. (А.Г. *если мембрана проницаема для растворённых веществ осмос отсутствует*) Стационарное (steady state) поглощение жидкости происходит только в специализированных тканях, когда значительная доля объёма ИСЖ обеспечивается безбелковой эпителиальной секрецией. Стационарное (steady state) поглощение жидкости в этом случае зависит от скорости эпителиальной секреции, поддерживающей низкий уровень интерстициального плазменного Π_G (Π_G – это онкотическое давление интерстициальной жидкости на тканевой стороне эндотелиального гликокаликса, т.е. под гликокаликсом).

Однако в большинстве тканей, где ИСЖ полностью генерируется из капиллярного фильтрата, для поддержания постоянного значения $\sigma\Delta\P$ через стенки капилляров, требуется низкий уровень фильтрации. Этот постоянный поток ультрафильтрата, поступающего в ткань, равен потоку лимфы, выходящей из неё.

То, что фильтрация необходима для поддержания устойчивого состояния (steady state) в большинстве тканей, не вполне верно. Однако в традиционной картине мира это подразумевается, как превышение фильтрации над реабсорбцией, что обеспечивает лимфоток, а теория устойчивого состояния (steady state) показывает, как это достигается в микрососудистом русле.

Хотя подтверждение предсказаний теории стационарного состояния (RSP) было получено в ходе экспериментов на отдельных микрососудах брыжейки, где все переменные можно было измерить, теория стационарного состояния (steady state) была впервые применена в обзоре микрососудистого обмена жидкости [12] и, как было установлено, объясняет многие расхождения между традиционными представлениями и наблюдениями (например, в лёгких и конечностях человека). Именно в этом контексте RSP следует рассматривать как руководство для новых сценариев

Как отмечалось ранее, название «Пересмотренный принцип Старлинга» (RSP) может быть слишком пафосным и вводящим в заблуждение для этих новых концепций обмена крови и

тканевой жидкости. Эти идеи, по сути, являются развитием более ранних концепций и, возможно, правильное было бы назвать их «Расширением принципа Старлинга».

CONFLICT OF INTEREST None.

REFERENCES

1. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012;108:384-394.
2. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and revised Starling principle. *Cardiovascular Res.* 2010;87:198-210.
3. Hu X, Weinbaum S. A new view of Starling's hypothesis at the microstructural level. *Microvascular Res.* 1999;58:281-304.
4. Zdolsek M, Hahn RG, Zdolsek JH. Recruitment of extravascular fluid by hypertonic albumin. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2018;62:1255-1260.
5. Hasselgren E, Zdolsek M, Zdolsek JH, et al. Long intravascular persistence of 20% albumin in post-operative patients. *Anesth Analg.* 2019;129(5):1232–1239.
6. Starling EH. On the absorption of fluids from connective tissue spaces. *J Physiol.* 1896;19:312-326.
7. Landis EM. Microinjection studies of capillary permeability. II. The relation between capillary pressure and the rate of which fluid passes through the walls of single capillaries. *Am J Physiol.* 1927;82(2):217-238.
8. Pappenheimer JR, Soto-Rivera A. Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hind limbs of cats and dogs. *Am J Physiol.* 1948;152:471-491.
9. Johnson PC. Effect of venous pressure on mean capillary pressure and venous resistance of the intestine. *Circ Res.* 1965;16:294-300.
10. Johnson PC, Hanson KM. Capillary filtration in the small intestine of the dog. *Circ Res.* 1966;19:766-773.
11. Staverman AJ. The theory of measurement of osmotic pressure. *Recl. Trav. Chim Pays-Bas.* 1951;70:344-352.
12. Michel CC. Fluid movements through capillary walls. In: Renkin EM, Michel CC eds. *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System, vol 4, Microcirculation, part 1.* Bethesda, Maryland, USA: American Physiological Society; 1984:375–409
13. Michel CC, Phillips ME. Steady state fluid filtration at different capillary pressures in perfused frog mesenteric capillaries. *J Physiol.* 1987;388:421-435.
14. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, Adamson GN, Weinbaum S, Curry FE. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. *J Physiol.* 2004;557:889-907.
15. Lunde PKM, Waaler BA. Transvascular fluid balance in the lung. *J. Physiol.* 1969;205:1-18.
16. Chinard FP, Enns T. Trans-capillary pulmonary exchange of water in the dog. *Am J. Physiol.* 1954;178:197-202.
17. Guyton AC, Taylor AE, Drake RE, Parker JC. Dynamics of sub-atmospheric pressure in the pulmonary interstitial fluid. *Ciba Found Symp.* 1976;38:77-96.
18. Drake RE, Smith JH, Gabel JC. Estimation of filtration coefficient in intact dog lungs. *Am J Physiol.* 1980;238:H430-H438.
19. Kajimura M, Wiig H, Reed RK, Michel CC. Interstitial fluid pressure surrounding rat mesenteric venules during changes in fluid filtration. *Experimental Physiol.* 2001;86:33-38.
20. Levick JR. Capillary filtration-absorption balance reconsidered in the light of extravascular factors. *Exp Physiol.* 1991;76:825-857.
21. Grotte G. Passage of dextran molecules across the blood-lymph barrier. *Acta Chir Scand Suppl.* 1956;211:1-84.
22. Taylor AE, Granger DN. Exchange of macromolecules across the microcirculation. In: Renkin EM, Michel CC eds. *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System, vol 4, Microcirculation, part 1.* Bethesda, Maryland, USA: American Physiological Society; 1984:467–520.

23. Rippe B, Haraldsen B. Transport of macromolecules across microvascular walls: the two-pore theory. *Physiol Rev.* 1994;74:163-213.
24. Michel CC, Curry FE. Microvascular permeability. *Physiol Rev.* 1999;79:703-761.
25. Curry FE, Michel CC. A fiber matrix model of capillary permeability. *Microvascular Res.* 1980;20:96-99.
26. Vink H, Duling BR. Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes and leukocytes within mammalian capillaries. *Circulation Res.* 1996;79:581-589.
27. Michel CC. Starling: the formulation of his hypothesis of microvascular fluid exchange and its significance after 100 years. *Exp Physiol.* 1997;82(1):1-30.
28. Weinbaum S. Distinguished Lecture. Models to solve the mysteries of biomechanics at cellular level. A new view of fiber-matrix layers. *Ann. Biomed Eng.* 1998;26:627-643.
29. Hu X, Adamson RH, Lui B, Curry FE, Weinbaum S. Starling forces that oppose filtration after tissue oncotic pressure is increased. *Am J Physiol.* 2000;279:H1724-H1736.
30. Zhang X, Adamson RH, Curry FE, Weinbaum S. Transient regulation of transport by pericytes in venular microvessels via trapped microdomains. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:1374-1379.
31. Michel CC, Arkill KP, Curry FE. The revised Starling Principle and its relevance to post-operative fluid therapy. In: Farag E, Kurz A eds. *Perioperative Fluid Management*. Chap. 2 6330. Cham Switz: Springer Nature; 2016:31-74.