

Thomas E. Woodcock and C. Charles Michel Advances in the Starling Principle and Microvascular Fluid Exchange; Consequences and Implications for Fluid Therapy Front Vet Sci . 2021 Apr 6:8:623671. doi: 10.3389/fvets.2021.623671. eCollection 2021.

Достижения в области принципа Старлинга и микрососудистого обмена жидкости; последствия и значение для инфузионной терапии

Перевод Горячев А.С.

Резюме

В 1896 году Эрнест Старлинг впервые выдвинул гипотезу о всасывании тканевой жидкости в плазму через тканевые капилляры. В этой главе мы проследим эволюцию гипотезы Старлинга до уровня принципа и уравнения, а затем более подробно рассмотрим расширение принципа Старлинга в последние годы. В 2012 году Thomas Woodcock и его сын предположили, что опыт и экспериментальные наблюдения, связанные с внутривенным введением жидкостей, лучше объясняются пересмотренным принципом Старлинга (Revised Starling principle, RSP). В частности, пересмотренный или расширенный принцип Старлинга может объяснить, почему кристаллоидная ресусцитация при резком физиологическом нарушении, таком как гиповолемия, гораздо эффективнее, чем можно было ожидать, исходя из принципа Старлинга, существовавшего до пересмотра. С тех пор авторы этой главы объединили свои научные знания и клинический опыт, чтобы предложить врачам более надёжную основу для рациональной инфузионной терапии.

Введение

Гиппократ и Аристотель упоминали о лимфатических сосудах более 2000 лет назад, а греческий врач Гален наблюдал мезентериальную лимфу при вскрытии живых животных во II веке нашей эры. Гаспаро Азелли был итальянским анатомом (1581–1626), который в 1622 году в ходе исследований на живых собаках заново открыл мезентериальные млечные сосуды (молочные вены), появляющиеся после кормления. Железы Азелли — это парааортальные лимфатические узлы, расположенные рядом с поджелудочной железой у млекопитающих. Датский врач Томас Бартолин и Олаус Рудбек, профессор анатомии, биологии и физики в Уппсальском университете в Швеции, опубликовали первое полное описание лимфатической системы человека в 1652 году. Бартолин назвал сосуды, которые он наблюдал, лимфатическими, в то время как в Швеции Олаф Рудбек сделал неопубликованные доклады о своём открытии. В середине XIX века в Великобритании Уильям Хьюсон наблюдал ритмичные сокращения лимфатических сосудов, а Уильям Хантер предположил, что функция лимфатической системы заключается в поглощении тканевой жидкости для возвращения в кровотока (1–3). Работа Эрнеста Старлинга, проведённая в Лондоне в конце XIX века, позволила нам оценить силы Старлинга, которые приводят к образованию внеклеточной жидкости и лимфы в результате капиллярной фильтрации плазмы циркулирующей крови. Старлинг не только подтвердил, что повышение давления в микрососудах приводит к увеличению образования интерстициальной жидкости, как указывали Ludwig & Noll [4], но и продемонстрировал на перфузируемых задних конечностях собак, находящихся под наркозом, что физиологический раствор, введённый в ткани, может всасываться непосредственно в кровь, в то время как введённые в ткани порции плазмы не всасываются [5]. Он предположил, что баланс гидростатического и коллоидно-осмотического давления в стенках микрососудов (то есть капилляров и венул) отвечает не только за распределение жидкости между плазмой и тканями, но и за быструю регуляцию объёма крови. Старлинг проанализировал свою работу и её значение в учебнике Шафера (Schafer's Textbook) и предположил, что основная функция лимфатической системы заключается в выведении избыточной жидкости, остающейся в тканях. В заключение он отметил, что, поскольку гидростатическое давление в артериальном конце капилляров выше, чем в венозном, жидкость может фильтроваться из плазмы в ткани в

артериальном конце и реабсорбироваться в венозном [1]. Вскоре этот рисунок стал популярным и использовался в течение следующих 100 лет для иллюстрации гипотезы Старлинга. Нет никаких воспроизводимых экспериментальных доказательств этой картины, и признание того факта, что стенки микрососудов проницаемы для белков плазмы, означает, что картина такого рода могла существовать лишь временно. До недавнего времени в стандартных учебниках лимфатические сосуды представлялись как вспомогательный канал, по которому жидкость может поступать из интерстициальных пространств в кровь [6]. В книге Levick «Введение в физиологию сердечно-сосудистой системы» 6-изд эта концепция отвергается как «все еще продвигаемая.... однако это явно опровергнуто большим количеством доказательств, собранных за последние 20 лет». [7] Баланс тканевой жидкости в большинстве тканей в значительной степени зависит от работы лимфатической системы. В этой главе мы представляем современный взгляд на силы Старлинга и жизненно важные циклы внеклеточных жидкостей, перекачиваемых лимфатической системой.

Силы Старлинга

Мы начинаем с классических экспериментов Старлинга на собаках, опубликованных в 1896 году [4]. В одном из экспериментов он создал "искусственный отек", введя 1%-ный раствор хлорида натрия в заднюю лапу только что убитой собаки. Полученный результат позволил ему "с уверенностью утверждать, что изотонические растворы солей могут всасываться непосредственно кровью, циркулирующей в кровеносных сосудах". Этот фундаментальный физиологический принцип не подвергается сомнению и по сей день, и на него полагаются при подкожном введении жидкостей в ветеринарной практике мелким животным.

Более полувека спустя Ставерман (8) предположил, что осмотическое давление, оказываемое растворами на мембраны, проницаемые для растворенных веществ, может быть лучше понято в терминах теории необратимой термодинамики Onsager. Теория Onsager предсказывала, что движение растворителя (воды) и растворенных веществ через мембрану должны взаимодействовать, изменяя силы, поддерживающие процесс (то есть силы, представляющие собой разницу в гидростатическом и осмотическом давлениях на мембране). Таким образом, эффективная разница осмотического давления, создаваемая растворами различной концентрации на реальной полупроницаемой мембране, была бы меньше, чем разность осмотического давления, создаваемого теми же растворами на идеальной полупроницаемой мембране, в несколько раз, σ . (А.Г. σ – это коэффициент отражения)

Идеальная полупроницаемая мембрана – это такая мембрана, которая проницаема для растворителя (воды), но при этом полностью непроницаема для растворенного вещества. Доля растворенного вещества, переносимого растворителем через негерметичную мембрану во время ультрафильтрации, была дополнением к σ , то есть $(1-\sigma)$. Значение σ варьируется от 0 до 1,0, где $\sigma = 1$ описывает идеально полупроницаемую мембрану, а $\sigma = 0$ указывает на мембрану, которая препятствует прохождению растворенного вещества через нее не больше, чем прохождению воды. Эта концепция была разработана и применена к биологическим мембранам Kedem и Katchalsky [9], которые обсуждали осмотическое давление, оказываемое небольшими молекулами на стенки микрососудов, в попытке измерить разницу действия для растворов разных концентраций небольших молекул. Уравнение Kedem и Katchalsky для движения жидкости через биологические мембраны – это то, что мы знаем как уравнение Старлинга. Для обмена жидкости через стенки микрососудов это записывается в виде: $J_v = K(\Delta P - \sigma \Delta \Pi)$. (1)

Здесь J_v – скорость фильтрации жидкости (мл/мин); ΔP - разность гидростатического давления на стенках микрососудов, $\Delta \Pi$ - разность коллоидно-осмотического давления и σ - коэффициент отражения Ставермана. Строго говоря, коллоидно-осмотическое давление плазмы, $\sigma \Delta \Pi$, представляет собой сумму продуктов распада всех растворенных веществ плазмы, которые вносят вклад в общую разницу осмотического давления на стенках микрососудов, то есть $\sum_n \sigma \Delta \Pi$.

Поскольку коэффициенты отражения мелких растворенных веществ невелики ($<0,1$), а различия в их концентрации на стенках микрососудов незначительны, коллоидно-осмотическое давление – это осмотическое давление, оказываемое макромолекулами плазмы на стенки микрососудов. Используемая здесь константа K представляет собой гидравлическую проводимость стенок микрососудов к жидкости и зависит как от коэффициента их проницаемости, так и от площади поверхности для фильтрации. Во многих тканях площадь для обмена жидкости может быстро изменяться за счет вазомоторных рефлексов. Woodcock предполагает, что клиницистам, возможно, будет проще рассматривать проводимость (или проницаемость) стенки капилляра для прохождения растворителя как трансэндотелиальное сопротивление [10]. Если быть точным, трансэндотелиальное сопротивление является величиной, обратной произведению гидравлической проводимости L_p на площадь поверхности эндотелия A , через которую протекает ток, то есть $(1/L_pA)$, а не $(1/L_p)$. Уравнение Старлинга остается в силе и сегодня [11]. Баланс тканевой жидкости, регуляция объема плазмы и формирование клинических отеков регулируются принципом обмена микрососудистой жидкости Старлинга. Классическая гипотеза Старлинга предполагала, что $\sigma = 1$, поскольку Старлинг полагал, что стенки микрососудов полностью непроницаемы для белков плазмы. Рассмотрим в качестве примера гематоэнцефалический барьер, который практически непроницаем как для малых, так и для крупных молекул, что выражается в коэффициенте отражения σ для маннита и коэффициенте отражения σ для альбумина, близких к 1. Поэтому клиницисты могли бы использовать внутрисосудистое введение раствора в качестве осмотического диуретика для уменьшения отека мозга. Напротив, микроциркуляторное русло синусоидальных тканей практически не препятствует движению мелких или крупных молекул, а коэффициенты отражения здесь приближаются к нулю. Обмен жидкости зависит от разницы гидростатического давления.

Среднее капиллярное давление

Осевой градиент капиллярного давления и среднее капиллярное давление определяются местным артериальным и венозным давлением и отношением сопротивления притоку (артериолярному) в капилляры к сопротивлению оттоку (венулярному) из капилляров [12]. Это означает, что если артериальное давление и кровоток повышаются (например, за счет увеличения сердечного выброса), то при неизменном локальном сопротивлении притоку и оттоку повышается и среднее капиллярное давление. Аналогично, если сопротивление остается неизменным, а артериальное давление снижается, то капиллярное давление будет падать. Однако в системе общего кровообращения кровоток в тканях постоянно регулируется сердечно-сосудистыми рефлексам и местными механическими и химическими реакциями, обеспечивающими адекватную оксигенацию тканей. Сердечно-сосудистые рефлекс, поддерживающие среднее артериальное давление, могут повышать сопротивление артериол скелетным мышцам в состоянии покоя, уменьшая кровоток в тканях и снижая среднее капиллярное давление при повышении артериального давления. Подробные исследования ответных реакций и их влияния на чистый обмен жидкости были проведены Folkow и его коллегами в 1960-х годах [13,14]. Mellander et al. [15] провели интересное сравнение между сосудистыми реакциями кошек и людей. Внутрисосудистая гиперволемиа вызывает капиллярную гипертензию, в то время как гиповолемиа вызывает капиллярную гипотензию. Действительно, компенсаторное сужение артериол, сопровождающее гиповолемию, усиливает связанную с этим капиллярную гипотензию. Важно понимать, что расширение сосудов в результате системной воспалительной реакции приводит к одновременному снижению артериального давления и повышению среднего давления в капиллярах.

Внесосудистое коллоидно-осмотическое давление является вторым фактором, определяющим фильтрацию. В двадцатом веке были разработаны методы отбора проб внутритканевой жидкости и измерения внутритканевого коллоидно-осмотического давления *in vivo*. Оказалось, что

содержание π выше, чем предполагали ранее исследователи. Levick [16] в 1991 году проанализировал данные по целому ряду различных тканей млекопитающих, включая человека, и показал, что уравнение Старлинга предсказывает уровни фильтрации в тканях, которые во много раз превышают те, которые могли бы соответствовать лимфооттоку из тканей, даже если бы давление в микрососудах было равно венозному давлению. В настоящее время признано, что гликокаликс на поверхности эндотелия является молекулярным фильтром как непрерывного, так и фенестрированного эндотелия и может обеспечивать до половины гидравлического сопротивления кровотоку в неповрежденной стенке микрососудов [17,18]. Отфильтрованная жидкость, выходящая из гликокаликса, создает субдомен (пространство под гликокаликсом) интерстициальной жидкости с более низким коллоидно-осмотическим давлением, чем у обычной интерстициальной жидкости. Эта субдомен называется субгликокаликсным пространством. Растворитель, отфильтрованный гликокаликсом сплошного эндотелия, поступает в межклеточные щели и через просветы в плотном соединении между эндотелиальными клетками. Скорость потока растворителя по этим межэндотелиальным каналам очень высока, а объем, содержащийся в этой подобласти, очень мал. Расчеты, проведенные Michel [19] и Weinbaum [20], показали, что даже при общей разнице давлений на стенке микрососудов всего в 1 смH₂O, скорость фильтрации по каналам будет препятствовать обратной диффузии макромолекул в субгликокаликсное пространство из основного интерстициального пространства. Следовательно, коллоидно-осмотическое давление жидкости непосредственно под слоем эндотелиального гликокаликса (в субгликокаликсном пространстве) меньше, чем в обычной интерстициальной жидкости и изменяется обратно пропорционально скорости трансэндотелиальной фильтрации, поскольку макромолекулы в значительной степени не проходят через гликокаликс. Большинство макромолекул плазмы проникают через стенки микрососудов через просветы в гликокаликсе, ведущие к трансэндотелиальным каналам или транцитотическим везикулам, которые выводят свое содержимое в интерстиций [21-25]. Коллоидно-осмотическое давление жидкости в подгликокаликсном пространстве снижается при высоких скоростях фильтрации и увеличивается при снижении скорости фильтрации. Хотя уже более 60 лет было признано, что основной путь для макромолекул отделен от пути для воды и мелких гидрофильных растворенных веществ, прошло 30 лет, прежде чем было осознано его значение для обмена жидкости. Впервые это было предложено для объяснения больших расхождений между лимфотоком и стабильными (steady state) значениями силы Старлинга в различных тканях, рассчитанными по среднему коллоидно-осмотическому давлению интерстициальной жидкости, продемонстрированному Levick [16]. Эта концепция, модель Michel–Weinbaum, или модель гликокаликса, и связанная с ней кривая в форме хоккейной клюшки, или J-образная кривая, более подробно обсуждаются ниже.

Коллоидно-осмотическое давление π плазмы является основной поглощающей силой (силой реабсорбции и удержания жидкости в капилляре). Его легко измерить, хотя клиницисты, как правило, ориентируются на концентрацию альбумина в плазме в качестве суррогата [26]. Существуют некоторые неправильные представления об альбумине и его роли в создании сил Старлинга. Верно, что альбумин плазмы отвечает за большую часть коллоидно-осмотического давления (КОД) плазмы у большинства здоровых людей. На долю альбумина приходится 65% коллоидно-осмотического давления плазмы, но и на долю глобулинов приходится немаловажные 35% (КОД). Кроме того, существуют редкие примеры здоровых не страдающих отеками людей, с врожденной анальбуминемией. Гипоальбуминемия часто встречается при критических состояниях, но не всегда сопровождается снижением коллоидно-осмотического давления плазмы [27]. Что еще более важно, клинические испытания показывают, что введение растворов альбумина для поддержания почти нормальной концентрации альбумина в плазме крови у пациентов с тяжелым сепсисом не дает никаких терапевтических преимуществ [28].

Внутриканальное давление (P_i) – это второе реабсорбционное давление Старлинга. Когда-то считалось, что оно близко к атмосферному или немного превышает его, но теперь известно, что в большинстве тканей позвоночных, где оно было исследовано, оно ниже атмосферного [29, 30]. У

людей уровень P_i также немного ниже атмосферного в подкожных тканях на уровне сердца [31,32]. Noddeland [31] изучил влияние позы на 10 испытуемых и сообщил о среднем значении $-1,4$ mmHg приблизительно на уровне сердца и среднем значении $-0,4$ mmHg на уровне лодыжек у стоящих испытуемых. Небольшая разница между этими средними значениями не была существенной, поскольку диапазон значений был одинаковым (от $-0,5$ до $+1,5$ mmHg и от $-0,5$ до $+4,5$ mmHg). Имеются данные о том, что уровень P_i в легких более отрицательное [33]. Острая воспалительная реакция, возникающая в тканях, может привести к еще большему снижению внутритканевого давления, что увеличивает скорость трансэндотелиальной фильтрации. Накопление тканевой жидкости в конечном итоге приводит к повышению внутритканевого давления по мере снижения лимфотока. **Трансэндотелиальное сопротивление к потоку** растворителя (resistance to solvent flow, Rte) само по себе не является силой, но, тем не менее, описывает характеристику микроциркуляторного русла, которая объясняет физиологические изменения и потенциально поддается терапевтическому вмешательству [10].

Теория пор была превращена в мощную математическую модель для описания трансапиллярного обмена жидкостью и растворенными веществами. В настоящее время принято считать, что **мелкие поры** представляют собой промежутки между волокнистыми молекулами эндотелиального гликокаликса, лежащие над межклеточными щелями непрерывного эндотелия или отверстиями в эндотелии с фенестрами [34-36]. Количество мелких пор, в процессе фильтрации, зависит от количества просветов в плотных соединениях (tight junctions) и количества фенестров в фенестрированном эндотелии. Плотные соединения (tight junctions) герметизируют межклеточные щели сплошного эндотелия. Считается, что **крупные поры** представляют собой либо редкие трансэндотелиальные или межклеточные каналы, либо, возможно, транцитотические везикулы (движение через толщу клетки пиноцитозом) [37]. Важным требованием для поддержания проницаемости барьера является бесперебойное поступление сфингозин-1-фосфата, который синтезируется в здоровых эритроцитах и связывается с альбумином плазмы для транспортировки к эндотелию [38]. Эта важная роль альбумина в поддержании капиллярного барьера требует довольно низкой концентрации эндогенного альбумина и не оправдывает применение фармацевтических растворов альбумина для лечения "протекающих капилляров". Устаревшее мнение о том, что более крупные молекулы должны более успешно блокировать большие поры, является ошибочным.

«Хоккейная клюшка» или J-образная кривая, связывающая стационарные значения фильтрации с микрососудистым давлением

Старлинг полагал, что микрососуды непроницаемы для белков плазмы и что концентрация белков в интерстициальной жидкости очень низкая. Исходя из этого, он предположил, что движение жидкости между плазмой и тканями должно быть самоограничивающимся [4]. Например, повышенное гидростатическое давление в капиллярах, которое приводит к фильтрации жидкости из плазмы в ткани, концентрирует белки плазмы, повышая ее коллоидно-осмотическое давление, которое препятствует фильтрации, пока не останавливает фильтрацию. Он рассматривал это как быстрое средство регулирования объема плазмы.

В период с 1920-х по конец 1940-х годов накопились данные, свидетельствующие о том, что белки проникают сквозь стенки капилляров и медленно циркулируют почти по всем тканям организма, возвращаясь в кровоток по лимфатическим каналам. За исключением печени, селезенки и костного мозга, проницаемость микрососудов в большинстве других тканей для белков плазмы низкая. Было установлено, что проницаемость капилляров для белков означает, что эффективное коллоидно-осмотическое давление, препятствующее фильтрации жидкости из плазмы в ткани, снижается на коэффициент отражения мембраны σ . Для капилляров и венул в большинстве

тканей отношение σ к макромолекулам составляло 0,9 или более, поэтому эффект был относительно небольшим.

Если стенки микрососудов обладают ограниченной проницаемостью для белков, то разница концентраций в них, ответственная за разницу коллоидно-осмотического давления, которая, по мнению Старлинга, уравнивает разницу гидростатического давления, не может сохраняться более доли секунды. "Равновесия Старлинга" быть не могло, поскольку в отсутствие фильтрации разница в коллоидно-осмотическом давлении исчезала бы за счет диффузии белка из плазмы в интерстициальную жидкость. Было установлено, что различия в концентрации белка могут поддерживаться за счет низкого уровня фильтрации, поскольку вода и мелкие растворенные вещества переносятся в интерстициальную жидкость намного быстрее, чем крупные молекулы белка. В результате концентрация белка в ультрафильтрате будет значительно ниже, чем в плазме. Чем выше скорость фильтрации, тем ниже концентрация белка в ультрафильтрате.

Следовательно, разность коллоидно-осмотического давления между плазмой и интерстициальной жидкостью может поддерживаться постоянной за счет большей скорости прохождения жидкости через капилляры, чем белка. Хотя равновесия не было бы, разница в равновесном состоянии (steady state) могла бы быть.

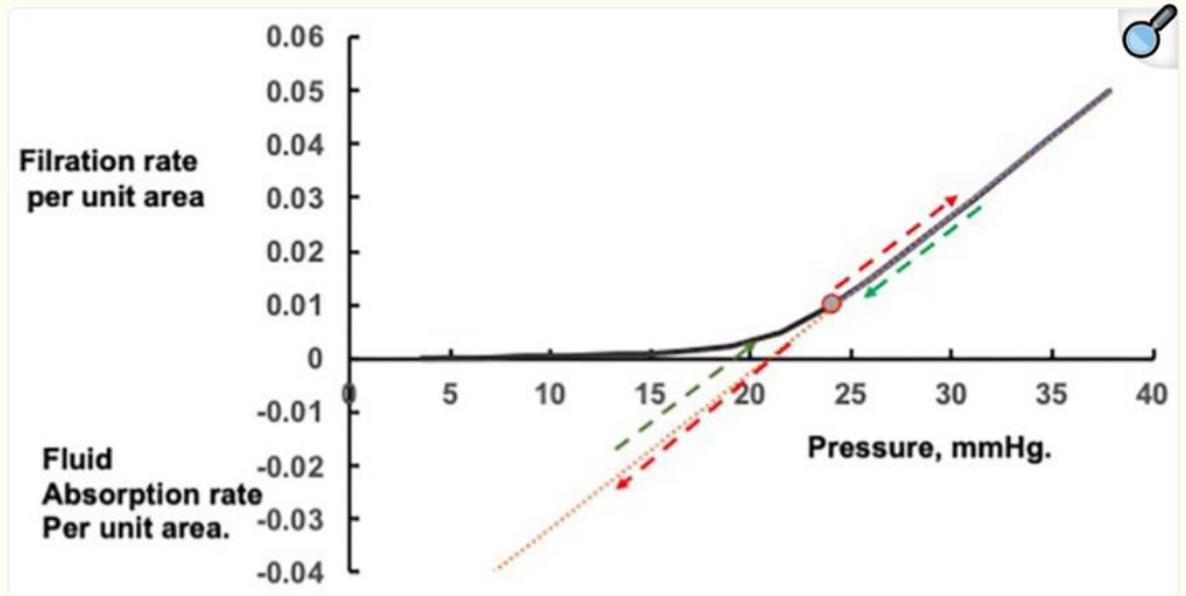
Эта концепция была разработана количественно в обзоре [39] обмена жидкости через стенки микрососудов. Установившиеся (steady state) значения разности коллоидно-осмотического давления зависят от разности гидростатических давлений, определяющих фильтрацию, коэффициентов проницаемости стенок сосудов и концентрации белков в плазме.

При оценке обмена жидкости в тканях, где были известны коэффициенты проницаемости микрососудов, зависимость между разницей гидростатического давления и скоростью фильтрации проявлялась в виде кривой в виде "хоккейной клюшки" или "J". Резкое изменение (перегиб) от низкого наклона к крутому в большинстве тканей системы кровообращения происходит чуть ниже коллоидно-осмотического давления плазмы. Michel показал, что некоторые наблюдения, которые ранее считались несовместимыми с принципом Старлинга, могут быть объяснены этой кривой устойчивого (steady state) состояния. Установившаяся (steady state) зависимость между гидростатическим давлением и скоростью фильтрации была позже подтверждена в экспериментах на отдельных перфузируемых микрососудах, где можно было оценить или контролировать почти все переменные [40].

Кривая на рисунке 1 показывает скорости фильтрации, которые будут поддерживать постоянные значения разности коллоидно-осмотического давления на стенках обменных сосудов в ткани при различных гидростатических давлениях в микрососудах. Если гидростатическое давление в микрососудах увеличивается или уменьшается, кратковременная фильтрация или реабсорбция жидкости изменяют эффективную разницу осмотического давления на стенках микрососудов, чтобы привести скорость фильтрации или реабсорбции к уровню, соответствующему новому гидростатическому давлению. Часто повышение гидростатического давления в микрососудах в одной ткани компенсируется одновременным снижением давления в другой ткани, так что концентрация белка в циркулирующей плазме изменяется незначительно.

Если изменение давления является значительным и длительным, концентрация белка в плазме, циркулирующей по всем тканям, изменяется. В этом случае кривая и точка ее перегиба смещаются вдоль оси давления. Повышенная скорость фильтрации в тканях под сердцем при длительном стоянии приводит к концентрации белков плазмы, повышению коллоидно-осмотического давления плазмы и смещению кривой с ее перегибом вправо. Длительное разведение плазмы, например, при аутоотрансфузии после кровопотери или инфузии кристаллоидных растворов, приводит к снижению коллоидно-осмотического давления плазмы, и кривая смещается влево (см. рис. 2).

Figure 1.

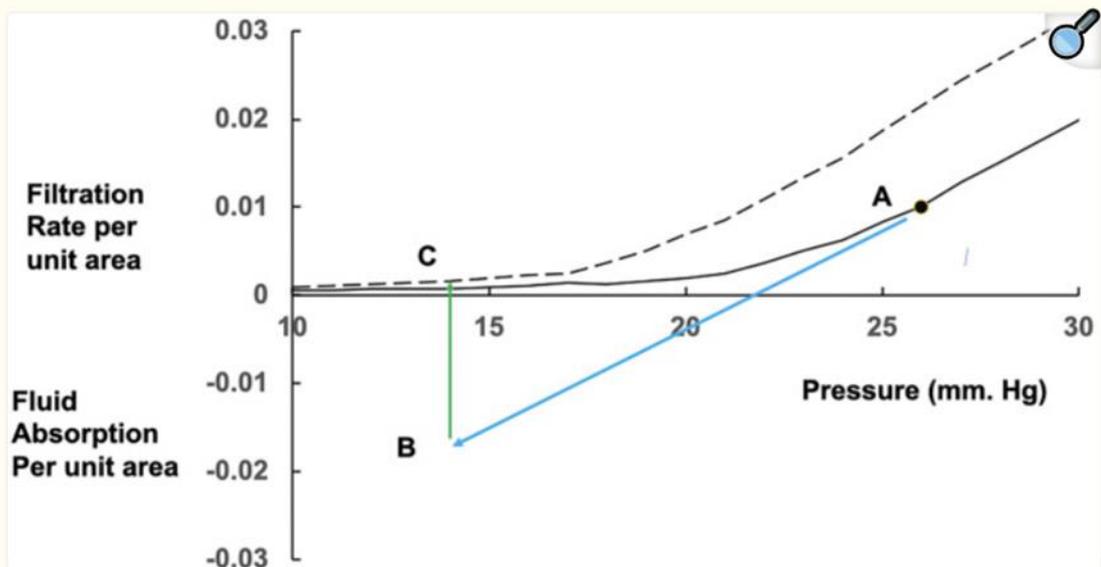


[Open in a new tab](#)

Steady state and transient changes in fluid exchange with changes in microvascular pressure. Rapid changes in fluid filtration and absorption with step changes in pressure from the steady state are linear and indicated by the red arrows; rapid return to the original steady state pressure by the green arrows.

Стационарное (*steady state*) состояние и переходные изменения в обмене жидкости при изменении внутрикапиллярного давления. Быстрые изменения в фильтрации и реабсорбции жидкости при скачкообразном изменении давления по сравнению со стационарным (*steady state*) состоянием являются линейными и обозначены красными стрелками; быстрое возвращение к исходному стационарному (*steady state*) давлению обозначено зелёными стрелками.

Figure 2.



[Open in a new tab](#)

Effects of prolonged fluid absorption on steady state relations between fluid exchange and microvascular pressure. From a position shown as point A on the initial steady state (solid) curve, a fall in mean microvascular pressure leads to a reversal of fluid exchange to fluid absorption (blue arrow) occurring at point B. If the fall in pressure is prolonged, fluid uptake dilutes the plasma protein concentration. Along with changes in the interstitial fluid, the colloid osmotic pressure difference falls, absorption rate falls and eventually reverses to a low level of filtration at point C on the new steady state curve (dashed), which has shifted to the left with the fall in plasma colloid osmotic pressure.

Влияние длительного реабсорбции жидкости на установившиеся (steady state) отношения между обменом жидкости и внутрикапиллярным давлением. Если на исходной установившейся кривой (сплошная линия) точка «А» соответствует положению, при котором снижение среднего и внутрикапиллярного давления приводит к изменению обмена жидкости на реабсорбцию жидкости (синяя стрелка), то точка «В» соответствует положению, при котором всасывание жидкости приводит к снижению концентрации белка в плазме. Если снижение давления продолжается, реабсорбция жидкости приводит к снижению концентрации белка в плазме. Наряду с изменениями в интерстициальной жидкости снижается разница коллоидно-осмотического давления, падает скорость реабсорбции и в конечном итоге устанавливается низкий уровень фильтрации в точке «С» на новой кривой устойчивого состояния (пунктирная линия), которая сместилась влево из-за снижения коллоидно-осмотического давления в плазме.

J-образная кривая как клиническая концепция

Woodcock предложил простую парадигму для тех, кто назначает инфузионную терапию, основанную на физиологии, описанной выше. Он назвал изменчивую зависимость между внутрикапиллярным давлением и скоростью трансэндотелиальной фильтрации во всем

организме кривой J. В соответствии с этой парадигмой мы ожидаем, что внутривенное введение жидкости увеличит объем плазмы, а также венозное и капиллярное давление, что приведет к увеличению скорости трансэндотелиальной фильтрации растворителя. Конечно, у живых животных также существуют эндокринные реакции для защиты гомеостаза, которые включают секрецию натрийуретического пептида и ренин-ангиотензин-альдостероновый путь. Если мы вливаем раствор без коллоидно-осмотического давления, происходит разбавление белка и коллоидно-осмотическое давление плазмы падает, что еще больше способствует фильтрации. Если мы вводим гиперонкотический раствор альбумина (например, 20-25%), коллоидно-осмотическое давление плазмы (поглощающая сила) увеличивается, препятствуя фильтрации и сдвигая кривую вправо.

Кривая J предлагает объяснение описанному феномену зависимости от контекста. В условиях снижения капиллярного давления скорость трансэндотелиальной фильтрации растворителя приближается к нулю и может измениться на реабсорбцию жидкости. Опытный клиницист замечает, что коллоидно-осмотическое давление любой инфузируемой жидкости, которую он вводит пациенту с гиповолемией (давление <18 mmHg mmHg на рисунке 2, ниже точки J), не имеет большого значения, поскольку жидкость больше не выводится из кровообращения. Теперь у нас есть объяснение наблюдаемому факту, что эффективный объем ресусцитации кристаллоидным раствором лишь немногим превышает эффективный объем реанимации изоосмотическим коллоидным раствором.

Внесосудистая циркуляция внеклеточной жидкости

Распространяющая информация об этой новой физиологии, требует времени. В 2010 году Levick & Michel сделали следующее заявление [41]. Несмотря на то, что традиционное представление о балансе фильтрации и реабсорбции упорно утверждается в учебниках и учебных пособиях, оно не имеет достаточных оснований для изучения микроциркуляции в большинстве тканей. Таким образом, баланс тканевой жидкости в значительной степени зависит от функции лимфатической системы в большинстве тканей. Делая эти убедительные заявления, мы помним о замечании William Harvey в его классическом труде "De Motu Cordis" (1628): «Я боюсь, как бы человечество не стало моими врагами, настолько многие привычки и обычаи стали моей второй натурой. Доктрина, однажды посеянная, пускает глубокие корни, и уважение к древности влияет на всех людей».

Этот эмоциональный крик души заставил Woodcock & Woodcock задуматься о последствиях для физиологически рационального назначения внутривенных жидкостей [42], в результате чего модель гликокаликса стала базой знаний для клиницистов [43]. Тем не менее, в наши дни остаются противники этого вызова «привычкам» [44]. Ранее были предположения, что принцип Старлинга, которому учили в двадцатом веке, не может объяснить физиологию жидкости в том виде, в каком ее используют клиницисты. В 1962 году Core & Litwin сообщили, что, вопреки ожиданиям Старлинга, увеличение объема плазмы после острой кровопотери в эксперименте на собаках было связано с увеличением лимфотока по грудным протокам. Лимфоток вернулся примерно в два раза больше белка, чем было потеряно в результате кровоизлияния. Они назвали это явление «существенной ролью лимфатической системы в восстановлении после шока» [45].

В исследованиях на добровольцах, опубликованных в 1966 году, F.D. Moore [46,47] отметил, что нормальное транкапиллярное восполнение ОЦК после кровопотери у человека не влечет за собой какого-либо значительного периода гипоальбуминемии, которая возникла бы, если бы пополнение происходило исключительно за счет капиллярной реабсорбции растворителя и небольших количеств растворенных веществ. После уменьшения объема крови на 12% скорость восполнения плазмы у этих взрослых добровольцев мужского пола составила около 1 мл в Levick and Michel вымыванию белков плазмы из тканей, но в ходе объемного кинетического

эксперимента на тех же испытуемых он обнаружил, что, в то время как две трети введенного изотонического солевого раствора выводилось из кровообращения, примерно 15-17 г белка (в основном альбумина) поступало в плазму. Инфузия физиологического раствора, вместо того чтобы вызвать вымывание белка плазмы в интерстиций, по-видимому, восстановила объем интерстициальной жидкости, достаточный для поддержания поступления белка в плазму. Он также предусмотрительно предупредил, что «гораздо более интенсивные вливания физиологического раствора, приводящие к более резкому разведению белка, могут полностью замаскировать этот эффект, что приведет к ошибочной интерпретации вымывания».

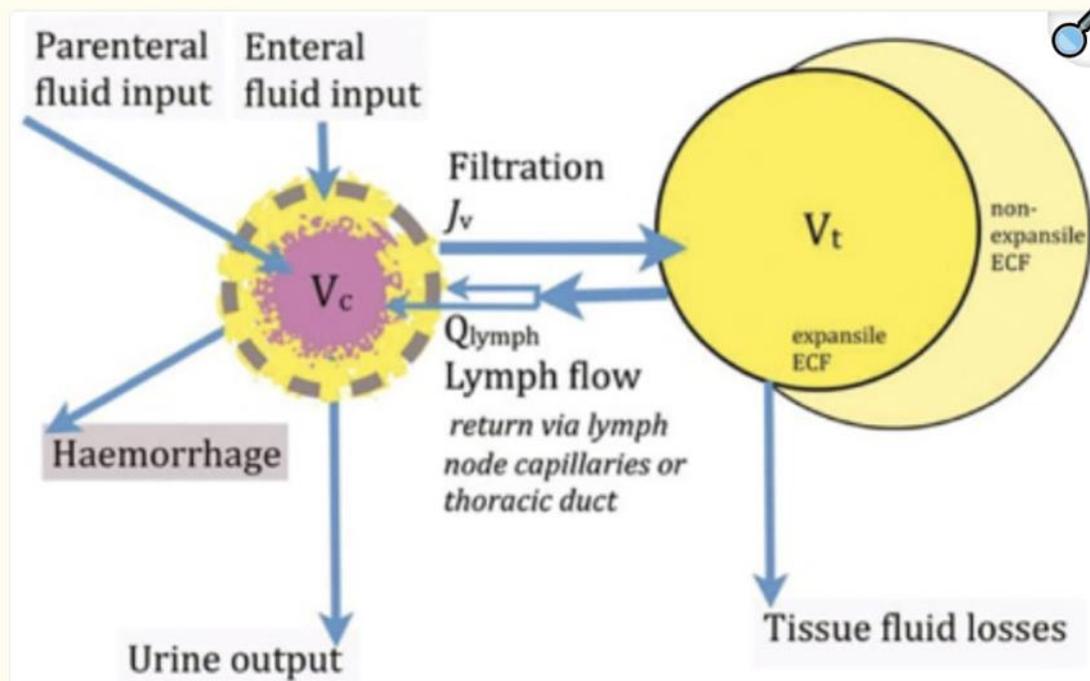
Исходя из кинетики объема этой кристаллоидной инфузии, Мооре даже определил, что суммарная скорость обмена жидкости из плазмы в интерстициальную жидкость и из интерстициальной жидкости в плазму составляет около 5 мл в минуту. Хотя Мооре и не осознавал этого, он измерял скорость внесосудистой циркуляции внеклеточной жидкости. Теперь мы знаем, что в нормальных условиях около 300 мл растворителя и электролитов в час покидают плазму, в основном за счет трансэндотелиальной фильтрации растворителя [48-50], около 8 л в день всасывается в лимфатическую систему (как предсказывал William Hunter), а затем переносится по афферентным лимфатическим сосудам в лимфатическую систему к лимфоузлам, где примерно половина всасывается в кровоток через диафрагмально-фенестрированный высокий эндотелий капилляров и венул лимфатических узлов. Оставшаяся часть выводится в виде лимфы в грудной проток и, таким образом, возвращается в кровоток в крупных венах. Аналогичные исследования на животных, встречающихся в ветеринарной практике, необходимы для оценки степени циркуляции внеклеточной жидкости у них.

Приведенные выше соображения в большинстве случаев применимы к большинству тканей. Существуют ткани, в которых происходит устойчивое всасывание жидкости из тканей в кровоток. Это возможно потому, что в этих тканях белки интерстициальной жидкости постоянно разбавляются другими источниками, помимо фильтрации из местных микрососудов. Примерами могут служить выделения эпителием в интерстициальную жидкость безбелковой жидкости, как в постгломерулярных сосудах почек, или ток лимфы через интерстиций лимфатических узлов. Микроциркуляция в кишечнике способна поддерживать всасывание поступающей жидкости, когда она доступна, и поддерживать фильтрацию во время голодания. Капилляры в таких тканях часто имеют круглые окна из сросшихся просветной и аблюминальной мембран эндотелиальных клеток; капилляры с диафрагмой в фенестрах. (управляемый размер фенестров)

Woodcock рекомендует клиницистам кинетический подход к распределению внеклеточной жидкости между внутрисосудистыми и внесосудистыми отделениями, раскрывая способы терапевтического воздействия на объем плазмы [10]. На рисунке 3 свободно текущая плазма показана розовым цветом, в то время как внутрисосудистая гелевая фаза (поверхностный слой эндотелия), объем циркулирующих клеток крови и внесосудистая интерстициальная жидкость в гелевой фазе показаны желтым цветом.

Центральный объем распределения (central volume of distribution) V_c при изотонической внутривенной инфузии коллоида в значительной степени ограничен свободно текущей плазмой. Центральный объем распределения V_c при изотонической внутривенной инфузии кристаллоида включает все внутрисосудистое пространство. Объем распределения кристаллоидной инфузии в тканях (tissue volume of distribution) V_t ограничен протяженными тканями и намного меньше общего объема внеклеточной жидкости (ВКЖ).

Figure 3.



[Open in a new tab](#)

The central volume of distribution V_c of an isosmotic colloid approximates to the free flowing plasma, while the V_c of an isotonic intravenous crystalloid infusion includes the whole of the intravascular space. The tissue volume of distribution V_t of a crystalloid infusion is limited to the expansile tissues, and is much less than the total extracellular fluid (ECF) volume.

Центральный объем распределения V_c изоосмотического коллоида приблизительно равен объему свободно текущей плазмы, в то время как V_c изотонической внутривенной инфузии кристаллоидов включает в себя всё внутрисосудистое пространство. Объем распределения в тканях V_t инфузии кристаллоидов ограничен растяжимыми тканями и намного меньше общего объема внеклеточной жидкости (ВКЖ).

Объем плазмы

Как показано на рисунке 3, объем плазмы накапливается за счет всасывания поступающих в организм жидкостей, всасывания растворителя и мелких растворенных веществ из лимфы микрососудами лимфатических узлов и доставки лимфы в центральные вены [51,52]. Наши пациенты сталкиваются с дополнительной проблемой, связанной с внутривенным введением жидкости. Объем плазмы уменьшается за счет выделения мочи и трансэндотелиальной фильтрации растворителя. Хирургические вмешательства, травмы и ожоги усугубляют патологические потери крови и тканевой жидкости. Важным фактором поддержания нормального гомеостаза объема плазмы является регуляция проницаемости капилляров для альбумина за счёт управления тонусом. Сужение артериол при введении норадреналина поддерживает объем плазмы за счет снижения капиллярного давления и, следовательно, фильтрации жидкости.

Обратите внимание, что норадреналин также увеличивает объем крови в состоянии стресса или эффективный объем артериальной крови, если вы предпочитаете эту концепцию. У пациента, у которого не было гиповолемии, инфузия норадреналина может увеличить диурез. Инфузии норадреналина все чаще используются в практике интенсивной терапии для противодействия снижению артериального диастолического давления и повышению капиллярного давления, связанным с глубокой общей анестезией, эпидуральной анестезией и системной воспалительной реакцией. Очевидно, что крайне важно избегать высоких доз, которые могут привести к ишемии тканей.

В 1832 году шотландский врач Thomas Aitchison Latta впервые применил внутривенное введение физиологического раствора для лечения пациентов, обезвоженных холерой. Сегодня мы понимаем, что эти пациенты заболели, когда объем плазмы был настолько уменьшен, что доступный венозный возврат был слишком мал, и малое диастолическое наполнение правого желудочка не допускало нормального ударного объема [53,54]. Путем введения изотонического солевого раствора Latta восстанавливал внутрисосудистый объем, восстанавливал избыточный венозный объем и повышал капиллярное и веноулярное гидростатическое давление. Что касается кривой J, обратите внимание, что при очень низком капиллярном давлении скорость трансэндотелиальной фильтрации растворителя и клубочковой фильтрации минимальна, так что чистое накопление объема максимально, увеличивая капиллярное и веноулярное давление. Использование коллоидной жидкости было бы лишь немногим более эффективным, чем кристаллоидной, поскольку сохранение коллоидно-осмотического давления плазмы во время гиповолемии оказывает лишь минимальное влияние на скорость трансэндотелиальной фильтрации. Из-за их более низкой плотности и вязкости кристаллоидные растворы могут вводиться быстрее и быстрее восстанавливать скорость трансэндотелиальной и клубочковой фильтрации с большим выделением мочи. Часто высказываемая логика о том, что «коллоиды дольше остаются в кровотоке», вводит в заблуждение. То на чем нам нужно сосредоточиться, так это на скорости трансэндотелиальной и клубочковой фильтрации при внутривенном введении любой жидкости. Есть клиницисты, чья практика заключается в введении жидкости пациентам с нормоволемией с целью создания гиперволемического гипердинамического состояния кровообращения до такой степени, что дальнейшее увеличение объема больше не связано с увеличением ударного объема. По непонятной причине это часто называют оптимизацией объема. Поступление кислорода часто не увеличивается из-за анемии, вызванной разбавлением, и снижения содержания кислорода в крови. Если обратиться к кривой J, то капиллярное давление повышается от нормального к капиллярной гипертензии при повышенной трансэндотелиальной фильтрации растворителя.

Если это увеличение объема вызывается кристаллоидами, коллоидно-осмотическое давление плазмы снижается по мере повышения гидростатического давления в капиллярах. Таким образом, компенсация за счет фильтрации и возвращение к нормоволемии происходит быстро. Коллоидные растворы сохраняют или даже повышают коллоидно-осмотическое давление плазмы, замедляя скорость компенсации и продлевая состояние гиперволемии. Нет клинических доказательств того, что такая практика приносит пациентам больше пользы, чем другие стратегии периперационного введения жидкости [54].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что при современном периперационном лечении оптимальной целью поддержания баланса жидкости является умеренный положительный баланс, который предотвращает внутрисосудистую гиповолемию с минимальным ущербом от отеков или сердечной недостаточности. Нет никаких доказательств того, что использование синтетических коллоидов или альбумина необходимо для достижения оптимального результата лечения пациентов [54].

Новая физиологически обоснованная парадигма рационального назначения жидкостной терапии

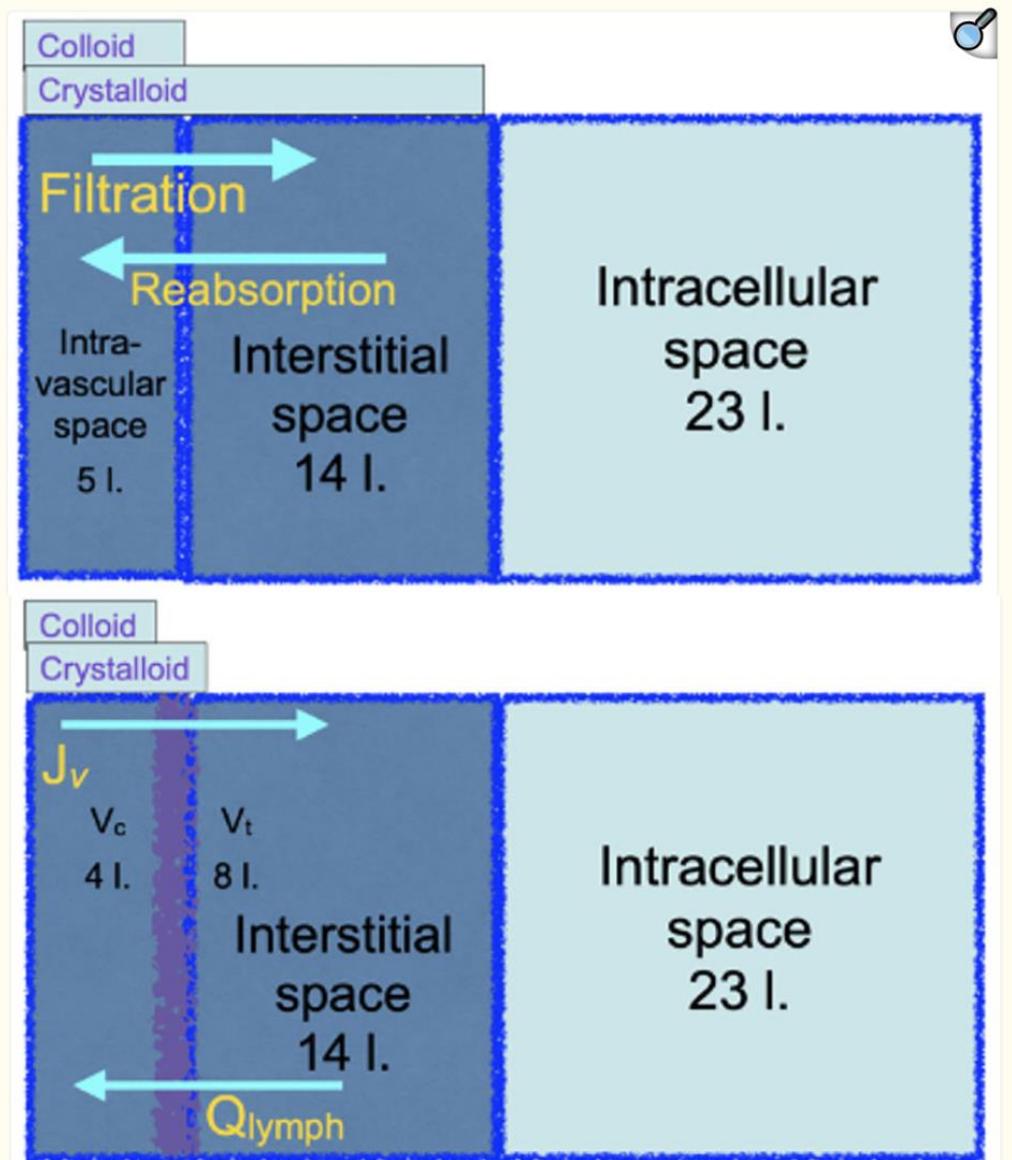
В 1985 году Twigley & Hillman объявили о «конце кристаллоидной эры» [55]. Используя упрощенную схему распределения плазмы, интерстициальной и внутриклеточной жидкости и их анатомических объемов, они утверждали, что коллоиды могут быть использованы для избирательного поддержания объема плазмы. Поскольку объем плазмы составляет около 20% от объема внеклеточной жидкости (ВНЖ), предполагалось, что эквивалентный объем для ресусцитации при внутрисосудистой гиповолемии будет составлять порядка 100 мл изотонического солевого раствора на 25 мл коллоида. Более того, исходя из принципа Старлинга, предполагалось, что переливание гиперонкотических коллоидных растворов будет поддерживать реабсорбцию жидкости из интерстициальной жидкости во внутрисосудистый объем. Эта простая концепция использования коллоида для определения объема плазмы и изотонического солевого раствора для замены внеклеточной жидкости была продолжена и усовершенствована. Что касается воды в организме взрослого человека, смотрите верхнюю диаграмму, рисунок 4.

Крупные рандомизированные клинические исследования, о которых сообщалось в XXI веке на сегодняшний день, единодушно отвергают концепцию неэффективности кристаллоидов для ресусцитации из-за уменьшения объема плазмы. Нижняя диаграмма, рис. 4, обновляет привычную диаграмму содержания воды в организме, показывая основные ожидаемые объемы распределения коллоида или кристаллоида для инфузии. В исследовании SAFE, проведенном в 2004 году [56], рассматривались пациенты в критическом состоянии в течение первых 4 дней инфузионной терапии. 100 мл изотонического солевого раствора были так же эффективны, как 62-76 мл раствора человеческого альбумина в исследовании SAFE или 63-69 мл гиперонкотического плазмозаменителя в исследовании VISEP [57]. В первое исследование были включены пациенты с тупой травмой в течение первого дня реанимации, у которых 100 мл изотонического солевого раствора были так же эффективны, как 97 мл изотонического плазмозаменителя, в то время как у пострадавших с огнестрельными или ножевыми ранениями 100 мл были так же эффективны, как 67 мл [58].

После публикации парадигмы Вудкока (Woodcock) в 2012 году были опубликованы еще три исследования. Все они сообщили об эквивалентности объема для ресусцитации 100 мл гидроксиэтилкрахмала и 100 мл изотонического солевого раствора. В исследовании CHRISTMAS средний объем введенной жидкости составил 80 мл [59], в исследовании CHEST study – 85 мл [60], а в исследовании 6S сообщалось, что средний совокупный объем полученной жидкости составил 3000 мл в обеих группах [61]. В ходе FLASH рандомизированного контролируемого исследования было получено, что реанимационные эквиваленты 100 мл физиологического раствора составляют 83 мл гидроксиэтилкрахмала [62]. Часто отмечается, что пациенты, получающие коллоидную терапию, получают больше переливаний крови, что, согласно парадигме Woodcock, объясняется большим снижением гематокрита с помощью коллоидов. В исследовании ALBIOS введение раствора человеческого альбумина для поддержания концентрации альбумина в плазме крови выше 30 г/л не приводило к снижению объема вводимой внутривенно жидкости и не влияло на исход лечения пациентов [28].

Новая формулировка векового принципа Старлинга вдохновила на создание новой клинической парадигмы жидкостной терапии (таблица 1), которая опирается на расширенный принцип Старлинга (RSP) и учитывает все его преимущества, а также многочисленные ограничения терапии построенной на биофизике коллоидно-осмотического давления. Это напоминает нам о важности защиты и даже повышения эффективности лимфатического насоса для увеличения объема плазмы. Это позволяет предположить, что агонисты альфа-адренорецепторов и, возможно, другие вазоактивные агенты могут назначаться в дозах, которые оптимизируют капиллярное и веноулярное давление для обеспечения кровотока и трансэндотелиальной фильтрации растворителей [63]. Необходимы новые направления исследований [64].

Figure 4.



[Open in a new tab](#)

The top cartoon is a familiar illustration of the distribution of body water in original Starling physiology theory that implies that crystalloid solutions will be inefficient for resuscitation from a reduced plasma volume. The bottom cartoon, grounded in revised Starling physiology, explains the observed relative efficiencies of either colloid or crystalloid resuscitation.

Верхний рисунок представляет собой знакомую иллюстрацию распределения воды в организме в соответствии с оригинальной теорией физиологии Старлинга, которая подразумевает, что кристаллоидные растворы будут неэффективны при ресусцитации в условиях снижения объёма плазмы. Нижний рисунок, основанный на пересмотренной теории физиологии Старлинга (RSP), объясняет наблюдаемую относительную эффективность коллоидной и кристаллоидной реанимации.

Сравнение клинических ожиданий, основанных на оригинальной или расширенной парадигме принципа Старлинга.

Original starling principle paradigm Первоначальная парадигма принципа Старлинга	Extended starling principle or glycocalyx model paradigm Расширенный принцип Старлинга или парадигма модели гликокаликса
<p>Внутрисосудистый объем состоит из плазмы и клеточных элементов.</p>	<p>Внутрисосудистый объем состоит из объема гликокаликса, объема плазмы и клеточных элементов.</p>
<p>Капилляры разделяют плазму с высокой концентрацией белка от интерстициальной жидкости (ИСЖ) с низкой концентрацией белка.</p>	<p>Синусоидальные ткани (костный мозг, селезенка и печень) имеют прерывистые капилляры, и их интерстициальная жидкость (ИСЖ) по существу является частью объема плазмы. Открытые фенестрированные капилляры продуцируют фильтрат почечных клубочков. Диафрагмальные фенестрированные капилляры в тканях с независимым кровоснабжением интерстиция могут поддерживать абсорбцию ИСЖ в плазму. Непрерывные капилляры демонстрируют «отсутствие абсорбции». Эндотелиальный гликокаликс полупроницаем для белков, и их концентрация в микродомене под гликокаликсом варьируется в зависимости от трансэндотелиальной фильтрации растворителя (J_v).</p>
<p>Важными силами Старлинга являются разница трансэндотелиального давления и коллоидно-осмотического давления плазмы и интерстициального коллоидно-осмотического давления, действующая через пористый эндотелиальный барьер.</p>	<p>Важными силами Старлинга являются разница трансэндотелиального давления и разница осмотического давления плазмы и субгликокаликса, действующая через непрерывный гликокаликс.</p>
<p>Жидкость фильтруется из артериального конца капилляров и всасывается из веноулярного конца, а небольшая ее часть возвращается в кровообращение в виде лимфы.</p>	<p>Трансэндотелиальная фильтрация растворителя (J_v) намного меньше, чем предсказывает принцип Старлинга, и основным путем возврата в кровоток является лимфа.</p>
<p>Повышение коллоидно-осмотического давления плазмы усиливает реабсорбцию и перемещает жидкость из ISF в плазму.</p>	<p>Повышение коллоидно-осмотического давления плазмы снижает J_v, но не вызывает устойчивого всасывания ИСЖ. Аутотрансфузия после резкого нарушения равновесия — временное и ограниченное явление.</p>
<p>При субнормальном капиллярном давлении чистое всасывание увеличивает объем плазмы.</p>	<p>При субнормальном капиллярном давлении J_v приближается к нулю. Аутотрансфузия после резкого нарушения равновесия — переходящее явление и ограничивается объемом около 500 мл.</p>
<p>При супранормальном капиллярном давлении фильтрация увеличивает объем ИСЖ.</p>	<p>При супранормальном капиллярном давлении, когда разница коллоидно-осмотических давлений максимальна, J_v пропорциональна разнице трансэндотелиального давления.</p>
<p>Введенный коллоидный раствор распределяется по объему плазмы, а введенный изотонический солевой раствор — по внеклеточному объему.</p>	<p>Введенный коллоидный раствор первоначально распределяется по объему плазмы, а введенный изотонический раствор — по внутрисосудистому объему. При супранормальном капиллярном давлении введение коллоидного раствора сохраняет коллоидно-осмотическое давление плазмы, повышает капиллярное давление и увеличивает J_v. При супранормальном капиллярном давлении введение изотонического раствора также повышает капиллярное давление, но снижает коллоидно-осмотическое давление и, таким образом, увеличивает J_v больше, чем тот же объем коллоидного раствора. При субнормальном капиллярном давлении введение коллоидного раствора увеличивает объем плазмы, а введение изотонического раствора — внутрисосудистый объем, но J_v в обоих случаях остается близким к нулю.</p>

TABLE 1 | A comparison of clinical expectations based upon the Original or Extended Starling principle paradigms.

Original starling principle paradigm	Extended starling principle or glycocalyx model paradigm
Intravascular volume consists of plasma and cellular elements.	Intravascular volume consists of glycocalyx volume, plasma volume, and cellular elements.
Capillaries separate plasma with high protein concentration from interstitial fluid (ISF) with low protein concentration.	Sinusoidal tissues (marrow, spleen, and liver) have <i>discontinuous capillaries</i> and their interstitial fluid (ISF) is essentially part of the plasma volume. <i>Open fenestrated capillaries</i> produce the renal glomerular filtrate. <i>Diaphragm fenestrated capillaries</i> in tissues with an independent supply of fluid to the interstitium can sustain absorption of ISF to plasma. <i>Continuous capillaries</i> exhibit 'no absorption'. The endothelial glycocalyx is semi-permeable to proteins and their concentration in the microdomain below the glycocalyx varies with transendothelial solvent filtration (J_v).
The important Starling forces are the transendothelial pressure difference and the plasma–interstitial colloid osmotic pressure difference operating across a porous endothelial barrier.	The important Starling forces are the transendothelial pressure difference and the plasma – subglycocalyx colloid osmotic pressure difference operating across the continuous glycocalyx.
Fluid is filtered from the arterial end of capillaries and absorbed from the venular end, while a small proportion returns to the circulation as lymph.	Transendothelial solvent filtration (J_v) is much less than predicted by Starling's principle, and the major route for return to the circulation is as lymph.
Raising plasma colloid osmotic pressure enhances absorption and shifts fluid from ISF to plasma.	Raising plasma colloid osmotic pressure reduces J_v but does not cause sustained absorption of ISF.
At subnormal capillary pressure, net absorption increases plasma volume.	Auto transfusion after abrupt disequilibrium is a transient and limited phenomenon. At subnormal capillary pressure, J_v approaches zero. Auto transfusion after abrupt disequilibrium is a transient phenomenon, and limited to about 500 ml.
At supranormal capillary pressure, net filtration increases ISF volume.	At supranormal capillary pressure, when the colloid osmotic pressure difference is maximal, J_v is proportional to the transendothelial pressure difference.
Infused colloid solution is distributed through the plasma volume, and infused isotonic salt solution through the extracellular volume.	Infused colloid solution is initially distributed through the plasma volume, and infused isotonic salt solution through the intravascular volume. At supranormal capillary pressure, infusion of colloid solution preserves plasma colloid osmotic pressure, raises capillary pressure, and increases J_v . At supranormal capillary pressure, infusion of isotonic salt solution also raises capillary pressure, but it lowers colloid osmotic pressure and so increases J_v more than the same colloid solution volume. At subnormal capillary pressure, infusion of colloid solution increases plasma volume and infusion of isotonic salt solution increases intravascular volume, but J_v remains close to zero in both cases.

Вклад авторов. TW был приглашен для написания этого обзорного материала в рамках тематической серии. Он отвечает за интерпретацию последствий и значения физиологии Старлинга для инфузионной терапии, а также за создание рисунков 3 и 4. К. М. разработал объяснение физиологии Старлинга, представленное в статье, и создал рисунки 1 и 2. Все авторы внесли свой вклад в работу над статьей и одобрили представленную версию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

TW выражает благодарность многим физиологам, которые внесли свой вклад в науку, лежащую в основе инфузионной терапии. Их работа слишком часто остаётся незамеченной практикующими врачами.

References

1. Starling EH. The production and absorption of lymph. In: Schafer EA. editor. Textbook of Physiology. Vol. 1. London: Pentland; (1898). p. 285–311.
2. Grotte G. The discovery of the lymphatic circulation. Acta Physiol Scand. (1979) 463:9–10.
3. Breslin JW, Yang Y, Scallan JP, Sweat RS, Adderley SP, Murfee WL. Lymphatic vessel network structure and physiology. Compr Physiol. (2018) 9:207–99. 10.1002/cphy.c180015
4. Landis EM. The capillary circulation. In: Fishman AP, Richards DW. editors. Circulation of the Blood: Men and Ideas. New York, NY: Oxford University Press; (1964). p. 355–406.
5. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. J Physiol. (1896) 19:312–26.

6. Hall JE. The microcirculation and lymphatic system: capillary fluid exchange, interstitial fluid, and lymph flow. In: Hall JE. editor. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; (2016).
7. Herring N, Paterson D. Circulation of fluid between plasma, interstitium and lymph. In: *Levick's Introduction to Cardiovascular Physiology*. Boca Raton, London, New York: CRC Press; (2018).
8. Staverman AJ. The theory of measurement of osmotic pressure. *Recl Trav Chim Pays-Bas*. (1951) 70:344–52.
9. Kedem O, Katchalsky A. Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non-electrolytes. *Biochim Biophys Acta*. (1958) 27:229–45.
10. Woodcock TE. Plasma volume, tissue oedema, and the steady-state Starling principle. *BJA Education*. (2017) 17:74–786. [10.1093/bjaed/mkw035](https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw035)
11. Michel CC, Woodcock TE, Curry FE. Understanding and extending the Starling Principle. *Acta Anaesthesiol Scand*. (2020) 64:1032–7. [10.1111/aas.13603](https://doi.org/10.1111/aas.13603)
12. Pappenheimer JR, Soto-Rivera A. Effective osmotic pressures of plasma proteins and other quantities associated with capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs. *Am J Physiol*. (1948) 152:471–91.
13. Öberg B. Effects of cardiovascular reflexes on net capillary fluid transfer. *Acta Physiol Scand*. (1964) 229:1–98.
14. Folkow B, Neil E. *Circulation*. London: Toronto: Oxford University Press. (1971).
15. Mellander S, Öberg B, Odelram H. Vascular adjustments to increased transmural pressure in cat and man with special reference to shifts in capillary fluid transfers. *Acta Physiol Scand*. (1964) 61: 34–48.
16. Levick JR. Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors. *Exp Physiol*. (1991) 76:825–57.
17. Adamson RH. Permeability of frog mesenteric capillaries after partial pronase digestion of the endothelial glycocalyx. *J Physiol*. (1990) 428:1–13.
18. Arkill KP, Knupp C, Michel CC, Neal CR, Qvortrup K, Rostgaard J, et al. Similar endothelial glycocalyx structures from a range of tissues: evidence for a common filtering mechanism? *Biophysical J*. (2011) 101:1046–56. [10.1016/j.bpj.2011.07.036](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011.07.036)
19. Michel CC. Starling: the formulation of his hypothesis of microvascular fluid exchange and its significance after 100 years. *Exp Physiol*. (1997):82:1–30.
20. Weinbaum S. Whitaker distinguished lecture: models to solve mysteries in biomechanics at the cellular level; a new view of fiber matrix layers. *Ann Biomed Eng*. (1998) 26:627–43. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
21. Grotte G. Passage of dextrans across the blood-lymph barrier. *Acta Chir Scand*. (1965) 211:1–84.
22. Renkin EM. Multiple pathways of capillary permeability. *Circ Res*. (1977) 41:735–43.
23. Taylor AE, Granger DN. Exchange of macromolecules across the circulation. In: Renkin EM, Michel CC. editors. *Handbook of Physiology, Sec (2) Circulation*. Vol 4. Pt 1. Bethesda: American Physiological Society; (1984) p. 467–520.
24. Rippe B, Haraldsson B. Transport of macromolecules across microvascular walls. *Physiol Rev*. (1994) 74:163–219.
25. Michel CC, Curry FE. Microvascular permeability. *Physiol Rev*. (1999) 79:703–61.
26. Hoffmann HR, Perrault JR, Bandt C, Londoño L, Manire CA, Hall NH, et al. Plasma colloid osmotic pressure in chronically debilitated loggerhead sea turtles (*Caretta caretta*). *J Zoo Wildl Med*. (2019) 50:362–68. [10.1638/2018-0144](https://doi.org/10.1638/2018-0144)
27. Michelis R, Sela S, Zeitun T, Geron R, Kristal B. Unexpected normal colloid osmotic pressure in clinical states with low serum albumin. *PLoS ONE*. (2016) 11:e0159839. [10.1371/journal.pone.0159839](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159839)
28. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Roberto Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. (2014) 370:1412–21. [10.1056/NEJMoa1305727](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305727)
29. Guyton AC. A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circulation Res*. (1963) 12:399–415.
30. Scholander PF, Hargens A, Miller SL. Negative pressures in the interstitial fluid of animals. *Science*. (1968) 161:321–8.
31. Noddeland H. Influence of body posture on transcapillary pressures in human subcutaneous tissue. *Scand J Clin Lab Invest*. (1982) 42:131–8.

32. Bates DO, Levick JR, Mortimer PS. Starling pressures in the human arm and their alterations in post-mastectomy oedema. *J Physiol.* (1994) 447:355–63.
33. Meyer BJ, Meyer A, Guyton AC. Interstitial fluid pressure. V. Negative pressure in the lung. *Circulation Res.* (1968) 22:263–71.
34. Curry FE, Michel CC. A fiber matrix model of capillary permeability. *Microvasc Res.* (1980) 20:96–9.
35. Vink H, Duling BR. Identification of distinct domains for macromolecules, erythrocytes and leukocytes within mammalian capillaries. *Circ Res.* (1996) 79:581–9.
36. Squire JM, Chew M, Nneji G, Neal C, Barry J, Michel CC. Quasi-periodic substructure in the microvessel endothelial glycocalyx: a possible explanation for molecular filtering? *J Struct Biol.* (2001) 136:239–55. 10.1006/jsbi.2002.4441
37. Michel CC, Curry FE. Microvascular permeability. *Physiol Rev.* (1999) 79:703–61.
38. Curry FR, Adamson RH. Tonic regulation of vascular permeability. *Acta Physiol.* (2013) 207:628–49. 10.1111/apha.12076
39. Michel CC. Fluid movements through capillary wall. In: Renkin EM, Michel CC. editors. *Handbook of Physiology. Section 2. Circulation. Part IV, Microcirculation. Vol 1.* Bethesda, MD: American Physiological Society; (1984). p. 375–409.
40. Michel CC, Phillips ME. Steady-state fluid filtration at different capillary pressures in perfused frog mesenteric capillaries. *J Physiol.* (1987) 388:421–35.
41. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res.* (2010) 87:198–210. 10.1093/cvr/cvq062
42. 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) 108:384–94. 10.1093/bja/aer515
43. Weinbaum S, Cancel LM, Fu BM, Tarbell JM. The glycocalyx and its role in vascular physiology and vascular related diseases. *Cardiovasc Eng Technol.* (2020). 10.1007/s13239-020-00. [Epub ahead of print].
44. Hahn RG. Do Intensivists Need to Care About the Revised Starling Principle. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2020.* Cham: Springer International Publishing; (2020). p. 137–44.
45. Cope O, Litwin SB. Contribution of the lymphatic system to the replenishment of the plasma volume following a hemorrhage. *Ann Surg.* (1962) 156:655–67.
46. Moore FD, Dagher FJ, Boyden CM, Lee CJ, Lyons JH. Hemorrhage in normal man. I. distribution and dispersal of saline infusions following acute blood loss: clinical kinetics of blood volume support. *Ann Surg.* (1966) 163:485–504.
47. Dagher FJ, Lyons JH, Ball MR, Moore FD. Hemorrhage in normal man. II. Effects of mannitol on plasma volume and body water dynamics following acute blood loss. *Ann Surg.* (1966) 163:505–22.
48. Renkin EM. Some consequences of capillary permeability to macromolecules: starling's hypothesis reconsidered. *Am J Physiol.* (1986) 250:H706–10.
49. Levick JR. Flow through interstitium and other fibrous matrices. *Q J Exp Physiol.* (1987) 72:409–37.
50. Bhave G, Neilson EG. Body fluid dynamics: back to the future. *J Am Soc Nephrol.* (2011) 22:2166–81. 10.1681/ASN.2011080865
51. Adair TH, Guyton AC. Modification of lymph by lymph nodes. II. Effect of increased lymph node venous pressure. *Am J Physiol.* (1983) 245:H616–22.
52. Knox P, Pflug JJ. The effect of the canine popliteal node on the composition of lymph. *J Physiol.* (1983) 345:1–14.
53. Reddi BA, Carpenter RH. Venous excess: a new approach to cardiovascular control and its teaching. *J Appl Physiol.* (1985) 98:356–64.
54. Woodcock TE. Restricted or Liberal Fluid Therapy. In: Farag E, Kurz A, Troianos C. editors. *Perioperative Fluid Management.* Springer; (2020).
55. Twigley AJ, Hillman KM. The end of the crystalloid era? A new approach to peri-operative fluid administration. *Anesthesia.* (1985) 40:860–71.
56. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* (2004) 350:2247–56. 10.1056/NEJMoa040232

57. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* (2008) 358:125–39. 10.1056/NEJMoa070716
58. James MF, Michell WL, Joubert IA, Nicol AJ, Navsaria PH, Gillespie RS. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth.* (2011) 107:693–702. 10.1093/bja/aer229
59. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care.* (2012) 16:R94. 10.1186/cc11358 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
60. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* (2012) 367:1901–11. 10.1056/NEJMoa1209759 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
61. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* (2012) 367:124–34. 10.1056/NEJMoa1204242
62. Futier E, Garot M, Godet T, Biais M, Verzilli D, Ouattara A, et al. Effect of hydroxyethyl starch vs saline for volume replacement therapy on death or postoperative complications among high-risk patients undergoing major abdominal surgery: the flash randomized clinical trial. *JAMA.* (2020) 323:225–36. 10.1001/jama.2019.20833
63. Woodcock T. *Fluid Physiology: A Handbook for Anaesthesia and Critical Care Practice.* Cambridge Scholars Publishing; (2019).
64. Muir WW, Ueyama Y, Noel-Morgan J, Kilborne A, Page J. A systematic review of the quality of IV fluid therapy in veterinary medicine. *Front Vet Sci.* (2017) 4:127. 10.3389/fvets.2017.00127