

ULCERUL VENOS – ASPECTE FIZIOPATOLOGICE

C. ȘOFARIU¹

¹Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

Cuvinte cheie: edem, inflamație, tulburări trofice, ulcer venos

Keywords: edema, inflammation, trophic changes, venous ulcer

Rezumat: Deși etiologia insuficienței venoase cronice periferice poate fi mono - sau plurifactorială cu inițierea modificărilor patologice la nivel supra- sau subfascial, la un moment dat, mecanismele fiziopatologice ajung la un numitor comun: incapacitatea asigurării unui drenaj adecvat al sângelui arterial realizându-se hipertensiune în sistemele venos și limfatic. Mecanismele fiziopatologice ale ulcerului venos se concentrează pe trepidul: edem, inflamație, tulburări trofice, în care cele trei elemente sunt interconectate și se potențează reciproc.

Abstract: Although the etiology of the peripheral chronic venous insufficiency can be mono- or plurifactorial with the initiation of the pathological changes at supra or subfacial level, at a certain point in time, the physiopatological mechanisms will arrive at a common denominator: the inadequate arterial blood drainage with pressure increasing in the venous and lymphatic systems. Edema, inflammation, trophic changes are the physiopatological mechanisms of the venous ulcer.

Ulcerul venos al membrelor inferioare „este consecința insuficienței venoase cronice și a efectelor ei asupra sistemului microvascular” (D. Forsea).

Insuficiența venoasă cronică (van der Molen) este un sindrom clinic cu etiopatogenie, prognostic și terapeutică deosebite ce se constituie tardiv, ca urmare a unor tulburări cronice ale circulației venoase, în special la nivelul membrelor inferioare, ce antrenează modificări importante ale interstițiului, limfaticelor și pielii.

Insuficiența venoasă cronică include două subdiviziuni clinice aproape similare, dar deosebite din punct de vedere al etiopatogeniei, teraputicii și prognosticului:

1. Insuficiența venoasă cronică suprafascială, reprezentând stadiul tardiv al insuficienței venelor superficiale și al varicelor, denumită uneori și „complexul simptomatic varicos”, este consecința tulburărilor de circulație, generate de insuficiența sistemului venos superficial reprezentată de insuficiențele de crosă (de vărsare) a venelor mari, safena internă și safena externă și/sau a insuficienței venelor perforante. Toate aceste condiții pot fi tratate cu succes, astfel că insuficiența venoasă cronică suprafascială are un prognostic bun.

Varicele nu constituie o cauză propriu-zisă a insuficienței venoase cronice suprafasciale (L. Gherasim), ci cel mult pot avea o cauză comună cu acestea.

2. Insuficiența venoasă cronică subfascială, este reprezentată de sindromul posttrombotic, consecința unor ocluzii și tulburări funcționale ale venelor profunde. Cauzele acestor tulburări nu pot fi suprimate decât în cazuri de excepție, astfel că insuficiența venoasă cronică subfascială (sindromul posttrombotic) nu poate fi vindecată și reclamă un tratament de durată ce pune adesea probleme atât pacientului cât și medicului.

Insuficiența venoasă cronică suprafascială

Factori endogeni: 1. antropologic – stațiunea bipedă; 2. anatomo-fiziologic; 3. genetic; 4. tipul constituțional; 5. sexul; 6. vârsta; 7. factori endocrini; 8. sarcina; 9. obezitatea; 10. starea de sănătate.

Factori exogeni: fizici (geografic, microclimat); sociali.

Insuficiența venoasă cronică subfascială

Insuficiența venoasă cronică subfascială este reprezentată de sindromul posttrombotic, consecința unor ocluzii și tulburări funcționale ale venelor profunde. Sindromul posttrombotic reprezintă un ansamblu de sechele vasculo-tisulare instalat la nivelul membrelor inferioare, ca urmare a unor tromboze profunde (O. V. Buțiu). Triada Virchow: staza venoasă, leziunea peretelui venos și hipercoagulabilitatea sângelui constituie cauza trombozei venoase. Cel mai adesea coexistă doi sau toți cei trei factori. Etiologia ulcerelor membrelor inferioare nu se rezumă doar la suferința sistemului venos, ci este foarte variată după cum ilustrează Dan Forsea și colab. în cele de mai jos:

1. Afecțiuni vasculare

- Venoase
- Arteriale (ateroscleroză, embolii de colesterol, trombangită obliterantă, malformații arterio-venoase)
- Vasculite (vasculite alergice, lupus eritematos, sclerodermie, boala Behçet, atrofia albă, poliarterita nodoasă, granulomatoza Wegener)
- Limfatică (limfedem)

2. Neuropatii (diabet zaharat, tabes dorsalis, siringomieli)

3. Afecțiuni metabolice (diabet zaharat, gută)

4. Afecțiuni hematologice: Eritrocitare (talasemie, policitemia rubra vera); Leucocitare (leucemii); Disproteinemii (crioglobulinemii, macroglobulinemie)

5. Traumatisme (presiune, iradiere, frig, arsuri)

6. Neoplazii (epitelioame, sarcoame, boli limfoproliferative, tumori metastatice)

7. Infecții

- Bacteriene (ectima, embolii septice, infecții cu Gram-negativi sau anaerobi, mycobacterioze tipice și atipice)
- Fungice (Infecții fungice profunde, granulomul Majocchi)
- Protozoare (leishmania)
- Înțepături și mușcături de insecte
- Paniculite (boala Weber-Christian, necrobioza lipoidică)

¹Autor Corespondent: C. R. Șofariu, Bd. Mihai Viteazu, bl 25, ap 17, Sibiu, România, e-mail: ciprianradusofariu@yahoo.co.uk, tel +40752177955
Articol intrat în redacție în 28.10.2011 și acceptat spre publicare în 31.01.2012
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2012; 2(1)121-124

9. Pyoderma gangrenosum.

Deși teoretic „punctul de plecare” al ulcerelor gambiere este extrem de variat, peste 95% dintre acestea sunt expresia insuficienței venoase cronice.

Ulcerul gambier, „cea mai serioasă manifestare a decompensării venoase” (Gherasim L., Pârvu V.), este mai ales localizat în zonele de solicitare mecanică, în care tulburările tisulare cele mai importante îi favorizează apariția.

Patogenetic „ulcerul venoase apar datorită disfuncției congenitale sau dobândite a valvelor venelor profunde și/sau comunicante” (D. Forsea). După studiul aceluiași autor, aproximativ 50% dintre pacienți au istoric de tromboză venoasă profundă, menționată ca și cauză de incompetență valvulară. TVP determină creșterea presiunii venoase, cu efecte secundare asupra microcirculației. Incompetența izolată a venelor superficiale ale sistemului safen (varicele hidrostatice) determină mai rar ulcere de gambă (20%). Displaziile venoase congenitale sunt incriminate doar în 3 - 4% din cazuri.

Deși etiologia insuficienței venoase cronice periferice poate fi mono- sau plurifactorială cu inițierea modificărilor patologice la nivel supra- sau subfascial, la un moment dat, mecanismele fiziopatologice ajung la un numitor comun: incapacitatea asigurării unui drenaj adecvat al sângelui arterial, realizându-se hipertensiune în sistemele venos și limfatic generatoare de edem.

Mecanismele fiziopatologice ale ulcerului venos se concentrează pe trepidul: edem, inflamație, tulburări trofice, în care cele trei elemente sunt interconectate și se potențează reciproc.

Edemul se definește ca fiind „prezența în țesuturile organismului a unui exces de lichid” (A.C. Guyton). În multe cazuri, edemul apare în special în compartimentul lichidului extracelular, dar poate implica și lichidul intracelular. Edemul intracelular apare în două situații: prima este reprezentată de deprimarea sistemelor metabolice tisulare sau o nutriție inadecvată a celulelor, care pot produce edem intracelular sever. Acesta apare de obicei în orice zonă a organismului în care fluxul sangvin local este prea scăzut, iar aportul de oxigen și alte substanțe nutritive este prea mic pentru a putea menține un metabolism tisular normal. Aceasta deprimă activitatea pompelor ionice membranare, în special pompa care scoate sodiul din celulă. Astfel, când sodiul intră în celulă, pompa nu-l mai poate scoate în exterior, încât sodiul produce osmoza apei în celulă în mod corespunzător.

Acest fapt poate crește volumul intracelular al unei zone tisulare, de exemplu chiar un membru inferior ischemic în întregime, cu de două ori și chiar mai mult decât normal. De obicei acesta este un preludeu al necrozei tisulare. O a doua situație - edemul intracelular se produce în zone tisulare inflamate. Inflamația are de obicei un efect direct asupra membranelor celulare, permeabilizându-le, astfel că sodiul și alți ioni intră în celulă, cu osmoza consecutivă a apei în celulă. Edemul extracelular poate apare prin extravazarea plasmăi ce depășește mecanismele fiziologice de drenaj sau prin insuficiența sistemului limfatic de a drena lichidul interstițial, pe de o parte sau poate fi produs prin retenție hidrosalină de cauză renală, pe de altă parte.

Situații de producere a edemului extracelular după A.C. Guyton:

I. Presiune capilară crescută

A. Retenție renală excesivă de apă și sare

B. Presiune venoasă ridicată

1. Insuficiență cardiacă
2. Stază venoasă localizată
3. Insuficiența pompelor venoase: paralizie musculară; părți imobilizate ale organismului; insuficiența valvelor venoase

II Scăderea proteinelor plasmatic

A. Pierderi de proteine prin urină (nefroză)

B. Pierderi de proteine prin lipsă tegumentară: arsuri; răni.

C. Sinteză proteică insuficientă: boli hepatice; malnutriție gravă proteică și calorică

III. Permeabilitate capilară crescută:

A. Reacții imune care produc eliberarea de histamină sau alte substanțe imune;

B. Toxine;

C. Infecții bacteriene.

IV. Blocajul drenajului limfatic

A. Blocajul ganglionilor limfatici în cancer

B. Blocajul ganglionilor limfatici în infecții în special în filarioză.

Particularități ale macro- și microcirculației ce stau la baza explicării edemului extracelular:

a. Efectul presiunii „hidrostatice” asupra presiunii

venoase: La un individ în ortostatism, presiunea din atriu drept rămâne în jurul valorii de 0 mmHg, deoarece orice surplus de sânge care s-ar acumula la acest nivel va fi pompat în artere de către cord. Dacă un individ adult stă nemișcat în poziție ortostatică, presiunea din venele membrilor inferioare este de aproximativ 90 mmHg, datorită greutateii sângelui în venele situate între cord și membrele inferioare. Presiunea venoasă în venele situate între cord și membrele inferioare crește între 0 și 90 mmHg în repaus.

b. Valvele venoase, „pompa venoasă” și presiunea venoasă reduc considerabil presiunea în sistemul venos, numai „pompa venoasă” diminuând presiunea hidrostatică de la 90 la 25 mmHg, în timpul contracției musculare.

c. Insuficiența valvelor venoase și varicele venoase.

Frecvent, valvele sistemului venos devin "insuficiente", iar uneori sunt distruse. Această situație apare atunci când venele au fost supradestinate, săptămâni sau luni de zile, datorită presiunii venoase excesive; se poate observa la femeile gravide precum și la persoanele care prestează o activitate ce necesită perioade mari de ortostatism prelungit. Atunci când se dezvoltă insuficiența valvulară, presiunea de la nivelul venelor inferioare crește excesiv, ducând la insuficiența pompei venoase; aceasta, la rândul ei, va determina creșterea în continuare a dimensiunilor venelor, pentru ca în final să apară distrugerea valvelor venoase. Astfel, individul respectiv va face "varice venoase", venectazii mari ale venelor superficiale (de sub tegument) de la nivelul membrilor inferioare, localizate în special la nivelul gambelor. Presiunile venoase și cele capilare cresc foarte mult și pierderea de lichide din capilare determină, în mod constant, apariția edemelor gambiere, ori de câte ori indivizii respectivi stau în ortostatism mai mult de câteva minute. La rândul lor, edemele împiedică difuziunea adecvată a substanțelor nutritive din capilare spre mușchi și spre tegumente astfel încât mușchii devin dureroși și slabi, iar tegumentele devin gangrenoase sau ulcerate.

d. Interstițiul și lichidul interstițial

Aproximativ o șesime din organism este reprezentată de spațiul dintre celule, numit în general spațiu interstițial. Lichidul din acest spațiu se numește lichid interstițial.

Spațiul interstițial este constituit din două tipuri principale de structuri solide: (1) fascicule de fibre de collagen și (2) filamente de proteoglicani. Fasciculele de collagen se întind pe distanțe mari în spațiul interstițial. Ele sunt extrem de puternice și de aceea conferă cea mai mare parte a rezistenței la întindere a țesutului. Filamentele de proteoglicani, pe de altă parte, sunt extrem de subțiri; sunt molecule spiralate ce conțin 98% acid hialuronic și 2% proteine. Aceste molecule sunt atât de subțiri, încât nu pot fi văzute cu microscopul optic și sunt greu de observat chiar și cu microscopul electronic. Ele formează o rețea foarte fină de filamente reticulare.

„Gelu” interstițial. Lichidul interstițial este rezultatul

filtrării capilare. El conține aproape aceiași constituenți ca și ai plasmei cu excepția proteinelor care se află în concentrații scăzute deoarece proteinele filtrează greu prin capilare. Acest lichid este "încătușat" în special în spațiile minuscule dintre filamentele de proteoglicani. Această combinație de filamente de proteoglicani și lichid încătușat între acestea, are caracteristici de gel și de aceea este frecvent denumită gel tisular.

Datorită numărului mare de filamente de proteoglicani, lichidele curg foarte greu prin gelul tisular, acestea difuzând prin gel. Adică se deplasează moleculă cu moleculă dintr-un loc în altul, mai degrabă printr-un proces de mișcare cinetică decât printr-un proces de deplasare în ansamblu.

Din fericire, difuziunea prin gel se petrece aproximativ la fel ca în lichidul liber, în proporție de 95-99%. Datorită distanțelor mici dintre capilare și celulele tisulare, această difuziune permite transmiterea directă prin interstițiu nu numai a moleculelor de apă ci și a electrolizilor, substanțelor nutritive, produșilor de catabolism celular, O₂, CO₂.

Lichidul liber interstițial. Deși aproape tot lichidul din interstițiu este încătușat în gelul tisular, ocazional sunt prezente mici „răulețe” și vezicule de lichid „liber”, ceea ce înseamnă lichid ce poate circula liber, nesechestrat între filamentele de proteoglicani. Când un colorant este injectat în circulație, deseori în interstițiu pot apare mici "răulețe", vizibile de cele mai multe ori la suprafața fibrelor de collagen sau a celulelor. Cantitățile de lichid "liber" prezente în țesuturile normale sunt foarte reduse, de obicei sub 1%. Pe de altă parte, când în țesuturi se dezvoltă edeme, aceste "răulețe" mici de lichid liber se expansionează, ajungând să constituie jumătate din lichidul interstițial.

e. Cele patru forțe principale ce determină mișcarea lichidelor prin membrana capilară:

Figura de mai sus ilustrează cele patru forțe ce determină fie deplasarea lichidului din vas în spațiile interstițiale, fie în sens opus; acestea se numesc forțele lui Starling, în onoarea primului fiziolog care a demonstrat importanța lor. Acestea sunt:

1. Presiunea capilară (Pc) care tinde să deplaseze lichidele afară din vas prin membrana capilară;
2. Presiunea lichidului interstițial (Pi) care tinde să deplaseze lichidele în interiorul vasului prin membrana capilară atunci când Pi este pozitivă și în afara lui când Pi este negativă;
3. Presiunea coloid osmotică a plasmei (PCOp) ce tinde să determine osmoza lichidului în vas prin membrană;
4. Presiunea coloid-osmotică a lichidului interstițial (PCOi) ce tinde să determine osmoza lichidului în afara vasului, prin membrana capilară.

f. Presiunea lichidului interstițial liber. S-a demonstrat experimental că adevărata presiune a lichidului interstițial din țesutul subcutanat lax este ușor inferioară presiunii atmosferice. O valoare a presiunii pe care majoritatea specialiștilor începe să o accepte este de -3 mmHg. Cauza principală a presiunii negative este drenajul prin sistemul limfatic.

g. Factorul de siguranță antiedem. Pentru a se produce edemul trebuie învinse trei mecanisme: presiunea negativă a lichidului interstițial, mărirea capacității de drenaj limfatic (poate mări debitul de pâna la 50 de ori) și „spălarea” proteinelor interstițiale (↓PCOi).

Inflamația

Reprezintă o serie de reacții vasculare, umorale sau celulare față de agenți infecțioși sau fizico-chimici care se

asociază modificărilor mai sus menționate generate de hipertensiunea venoasă și limfatică (edem, nutriție și apărare deficitare).

Reacțiile inflamatorii locale se caracterizează prin semnele Celsiene: rubor, tumor, calor, dolor și functio laesa.

Leziunea determină modificări vasculare: vasodilatație, creșterea permeabilității capilare, modificări ale celulelor epiteliale vasculare care favorizează diapedeza elementelor figurate.

Spre locul infecției se deplasează prin diapedeză, în urma stimulilor chemotactici: polimorfonucleare (primele celule care ajung în focarul inflamator), monocite, limfocite.

Fagocitele înglobează și digeră microorganismele din focarul inflamator. Celulele imunologice vor „coopera”, în vederea realizării răspunsului imun.

Un rol însemnat revine și factorilor umorali:

- fibrinogenul (care se transformă în fibrină, cu rol de localizare a focarului)
- β lizinelor - lizozimului (cu rol bactericid)
- sistemului complement (mediator al inflamației), activat pe cale clasică sau alternativă
- altor mediatorii: histamina, serotonina, catecolamine, kinine, factor Hagemann, leucokinine, limfokine, sistem prostaglandine-tromboxan, substanța lent reactivă anafilactică (SRS - A).

Inflamația este potențată de sensibilizarea la microbi sau la topicele aplicate: antibiotice (neomicină, bacitracină, oxiquinoline), conservanți, lanolină, cauciucul din bandajele elastice.

Tulburările trofice

Apar datorită perturbării schimburilor între lichidul extracelular și cel intracelular. Celulele sunt situate la o distanță optimă de maximum 25 – 50 μm de capilare, ceea ce asigură difuziunea oricărei substanțe din capilar până la celule în câteva secunde. În acest fel lichidul extracelular din orice parte a corpului, atât cel din plasmă, cât și cel din spațiile interstițiale, este continuu amestecat, menținându-se astfel o omogenitate a compoziției sale. Existența unui edem masiv modifică atât această distanță optimă între celulă și capilar, cât și cantitatea de „lichid liber” care formează spații mari de lichid în țesuturi care nu mai sunt menținute strâns într-o țesătură de gel tisular, substanțele nutritive ajung astfel mai greu la celule explicându-se refacerea deficitară a țesuturilor în cazul ulcerului venos, susceptibilitatea crescută la infecții.

Manifestări care preced sau însoțesc ulcerul venos sunt:

Edemul (flebedem, edem venos). Este manifestarea cea mai precoce, fiind prezent cu mult înaintea detectării lui clinice. Este alb, moale, nedureros, se accentuează în ortostatism și la căldură. Devine mai evident vespéral și dispare după repausul nocturn. Se localizează mai ales perimaleolar, apoi se extinde în 1/3 inferioară a gambei. Netratat prin conținție elastică are tendința la permanentizare și organizare fibroasă. Producerea lui se datorează exsudării fluide, secundar creșterii presiunii venoase.

Dermatita ocră și purpurică. Apare datorită extravazării eritrocitelor în derm, acumulării de hemosiderină în macrofage și creșterii activității melanocitare sub influența inflamației. Modificările pigmentare pot fi punctiforme sau dispuse în plăci și placarde.

Eczema de stază (eczema gravitațională, eczema varicoasă, dermo-epidermita eczematiformă). Se produce prin sensibilizare microbiană sau la topicele aplicate: antibiotice (neomicină, bacitracină, oxiquinoline), conservanți, lanolină, cauciucul din bandajele elastice. Reacția iritativă la secrețiile care se scurg din ulceratie poate fi și ea o cauză importantă. Eczema de stază poate trece prin oricare din stadiile de evoluție ale unei eczeme (acută, subacută, cronică). Se localizează în treimea

inferioară a gambei, periulceros sau de-a lungul venelor varicoase.

Dermohipodermita varicoasă (*lipodermatoscleroza, dermoscleroza, hipodermita sclerodermiformă, celulita indurativă*). Se produc indurarea și fibrozarea dermului și a țesutului subcutanat, datorită extravazării de fluide, proteine și a alterărilor metabolice. Acestea determină inițial inflamație acută abacteriană. Se asociază frecvent episoade infecțioase, favorizate de insuficiența circulatorie. În timp are loc un proces inflamator și fibrozant cronic. Este posibil ca întreaga treime inferioară a gambei să fie scleroasă, cu indurație lemnoasă – aspect de „sticlă de șampanie răsturnată“. Dermohipodermita varicoasă precede ulcerul venos.

Atrofia albă Milian. Se prezintă sub forma unor mici cicatrici atrofile, care pot conflua în plăci cu contur neregulat, localizate mai ales în regiunea gleznelor. Este consecința unui proces de vasculită livedoidă. Se întâlnește mai frecvent la hipertensivi, aterosclerotici, diabetici.

În ceea ce privește **mecanismele de apariție ale ulcerelor** gambiere există mai multe ipoteze :

1. Ipoteza manșonului de fibrină. Susține că destinderea patului capilar mărește porii endoteliali și permite extravazarea fibrinogenului. Acesta formează un manșon pericapilar de fibrină care împiedică schimburile de oxigen și substanțe nutritive esențiale pentru vitalitatea pielii. Persistența manșoanelor și după vindecare sugerează că ele ar putea fi efectul și nu cauza ulcerăției.

2. Ipoteza dopului leucocitar. Pornește de la ideea sechestrării leucocitelor care aderă de pereții vasului, sunt activate și eliberează mediatori ai inflamației responsabili de alterările tisulare.

3. O altă ipoteză este aceea că macromoleculele care trec în derm ca urmare a hipertensiunii venoase se leagă de sau „sechestrează“ factorii de creștere și materialul matricei – indispensabili pentru repararea și menținerea integrității tisulare.

4. Ipoteza perturbării schimburilor între lichidul extracelular și cel intracelular (*M. Grama*). Celulele sunt situate la o distanță optimă de maximum 25 – 50 μm de capilare, ceea ce asigură difuziunea oricărei substanțe din capilar până la celule în câteva secunde. În acest fel lichidul extracelular din orice parte a corpului, atât cel din plasmă, cât și cel din spațiile interstițiale, este continuu amestecat, menținându-se astfel o omogenitate a compoziției sale. Existența unui edem masiv modifică atât această distanță optimă între celulă și capilar, cât și cantitatea de „lichid liber“ care formează spații mari de lichid în țesuturi care nu mai sunt menținute strâns într-o țesătură de gel tisular, substanțele nutritive ajung astfel mai greu la celule, explicându-se refacerea deficitară a țesuturilor în cazul ulcerului venos, susceptibilitatea crescută la infecții.

CONCLUZII

1. **Insuficiența venoasă cronică** (van der Molen) este un sindrom clinic cu etiopatogenie, prognostic și terapeutică deosebite ce se constituie tardiv, ca urmare a unor tulburări cronice ale circulației venoase, în special la nivelul membrelor inferioare, ce antrenează modificări importante ale interstițiului, limfaticelor și pielii.

2. **Considerente fiziologice:**

- venele sunt vase de joasă presiune – complianță mare (necesită modificări majore ale volumului sanguin pentru a se modifica presiunea);
- celulele sunt situate la o distanță optimă de maximum 25 – 50 μm de capilare, ceea ce asigură homeostazia schimburilor de nutrienți și electroliți;
- echilibrul Starling în capilare denotă existența unei forțe nete de filtrare de 0,3 mmHg contrabalansată de reînțoarcerea în circulație a lichidului prin sistemul limfatic (1/10 din rata de

lichide filtrate la capătul arterial);

- „factorul de siguranță antiedem” - presiunea ușor negativă a lichidului interstițial de -3mmHg, creșterea fluxului limfatic de 10 până la 50 de ori, „spălarea” proteinelor din lichidul interstițial prin fluxul limfatic;
- presiunea hidrostatică la nivelul gambelor este de +90 mmHg.

3. **Etiologia ulcerelor membrelor inferioare** variază de la cea vasculară la cea neuropatică, metabolică, infecțioasă, tumorală, hematologică, traumatică, paniculite, pyoderma gangrenosum.

4. Deși etiologia insuficienței venoase cronice periferice poate fi mono- sau plurifactorială cu inițierea modificărilor patologice la nivel supra- sau subfascial, la un moment dat, mecanismele fiziopatologice ajung la un unum comun: incapacitatea asigurării unui drenaj adecvat al sângelui arterial realizându-se *hipertensiune în sistemele venos și limfatic*.

5. Mecanismele fiziopatologice ale ulcerului venos se concentrează pe trepidul: *edem, inflamație, tulburări trofice*, în care cele trei elemente sunt interconectate și se potențează reciproc.

BIBLIOGRAFIE

1. Costache M, Seres L, Solomon B, Anatomia omului, vol. I și II, Litografia Universității „Lucian Blaga“, Sibiu, 1997.
2. Craig F, Weiss R, Venous Insufficiency, e-Medicine, 2004.
3. Deac M, Boloșiu H, Manițiu I. Semiologia aparatului cardiovascular, Tiparul Tipografiei Eparhiale Sibiu, 1994:77-81.
4. Elefterescu R. Radiologie, Litografia Universității „Lucian Blaga“, Sibiu, 1997.
5. Forsea D, Popescu R, Popescu C. Compendiu de dermatologie și venerologie, Editura Tehnică, București, 1998:258-267.
6. Gherasim L, Pârvu. Bolile venelor periferice, venelor cave și vaselor limfatice ale membrelor, în *Tratat de medicină internă* sub redacția Păun R. Editura Medicală, București. 1994;4:111-188.
7. Gherasim L, Pârvu V. Bolile venelor, în *Medicină internă* sub redacția Gherasim L. Editura Medicală, București. 1996;2:1050-1094.
8. Grama M. Fiziologie, Editura Hermann Press, Sibiu. 1994;1:30-42.
9. Guyton C. Arthur, Fiziologie, ediția a V-a, Editura Medicală Amaltea București sub licență W. B. Saunders 1996:104-117,180-187.
10. Ivan V, Clasificări în patologia venoasă a membrelor inferioare, *Revista română de flebologie*. 2003;1:46-49.
11. Lee D, Mann K, Blood. 1987;70(1):1,361.
12. Mihalache M. Imunologie, Editura Conexiuni, Sibiu. 1999:14-15.
13. Pop D, Popa I, Socoteanu I. Fiziopatologia circulației venoase, în *Fiziologia și fiziopatologia hemodinamicii*, sub redacția Teodorescu-Exarcu I, Editura Medicală, București. 1985:920.
14. Perdue G, Smith R. Diseases of peripheral veins and the venae cavae, in the heart. Hurst J.W, V-th edition, McGraw-Hill Bock Company, New York. 1982:1508.