

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

CZU: [611.147.33+611.147.38] (043.2)

BENDELIC ANASTASIA

**PARTICULARITĂȚILE MORFOCLINICE ALE VENELOR
SAFENE**

311.01. ANATOMIA OMULUI

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2021

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de anatomie și anatomie clinică a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova.

Conducător științific:

CATERENIUC Ilia, dr. hab. șt. med., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Conducător prin cotutelă:

RAICA Marius, dr. șt. med., prof. univ., UMF „Victor Babeș”, Timișoara, România

Referenți oficiali:

CĂRUNTU Irina-Draga, dr. șt. med., prof. univ., UMF „Grigore T. Popa”, Iași, România

FULGA Veaceslav, dr. hab. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Membrii Consiliului științific specializat:

SUMAN Serghei, dr. hab. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

TURCHIN Radu, dr. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

ȘTEFANEȚ Mihail, dr. hab. șt. med., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

NACU Viorel, dr. hab. șt. med., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

CÎMPEAN Anca Maria, dr. șt. med., prof. univ., UMF „Victor Babeș”, Timișoara, România

Susținerea va avea loc la 24 noiembrie 2021, ora 14⁰⁰, în ședința Consiliului științific specializat D 311.01-21-45 din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, bir. 205, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IP USMF „Nicolae Testemițanu” și pe pagina web a ANACEC www.anacec.md.

Rezumatul a fost expediat la 22 octombrie 2021.

Secretar științific al

Consiliului științific specializat,

dr. șt. med., conf. univ.

TURCHIN Radu

Conducător științific,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

CATERENIUC Ilia

Conducător prin cotutelă,

dr. șt. med., prof. univ.

RAICA Marius

Autor

BENDELIC Anastasia

© Bendelic Anastasia, 2021

CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
CONȚINUTUL TEZEI	8
1. Concepte moderne în anatomia venelor safene și boala varicoasă a membrelor inferioare	8
2. Materiale și metode de cercetare	9
3. Studiul macroscopic al venelor safene.....	10
4. Studiul microscopic al venelor safene non-varicoase	14
5. Studiul microscopic al venelor safene varicoase.....	17
CONCLUZII GENERALE	24
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	25
BIBLIOGRAFIE	26
LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI	28
ADNOTARE.....	30

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei. Patologia sistemului venos afectează 30-50% din populația adultă, fiind o importantă cauză de morbiditate [1], iar rata mereu crescândă a sindromului posttrombotic (4,7%-7,8%) cu un procent înalt de invalidizare în categoria persoanelor apte de muncă [2], le poziționează astăzi printre prioritățile de cercetare și investigații.

Studierea datelor din literatura anglo-saxonă pe o perioadă de 60 de ani relevă că prevalența insuficienței venoase cronice variază de la 1% la 40% la persoanele de gen feminin și de la 1% la 17% la persoanele de gen masculin. Venele varicoase au o prevalență mai mare decât insuficiența venoasă cronică fiind între 1% și 73% la femei și între 2% și 56% la bărbați [3]. Ba mai mult, pacienții cu vene varicoase prezintă un risc crescut de mortalitate de 1,37 ori mai mare în comparație cu pacienții lotului de control [4].

Flebologia, considerată mult timp o „cenușăreasă” a specialităților medicale, este la ora actuală relansată de progresele aduse prin cercetare, medicină bazată pe dovezi și tehnică de investigație diagnostică non-invazivă [5, 6, 7].

Anatomia sistemului venos a membrilor inferioare este substanțial mai variabilă și mai complicată decât cea a sistemului arterial corespunzător. Venele membrului inferior, în raport cu fascia profundă sau musculară, sunt divizate în superficiale și profunde, iar venele perforante traversează această fascie pentru a conecta venele superficiale cu cele profunde [8, 9, 10, 11]. Valvulele venoase sunt esențiale pentru circulația corectă și eficientă la acest nivel; ele permit trecerea sângelui într-un singur sens: dinspre superficial spre profund, de la periferie spre centru. Valvulele acționează în asociere cu pompa musculară pentru a permite reîntoarcerea venoasă de la membrele inferioare [12, 13]

Venele safene accesorii, afluenți ai venei safene mari și/sau mici, pot fi importante în fiziopatologia bolii venoase cronice. Manifestările bolii venoase cronice sunt rezultatul unei interacțiuni complexe a morfologiei venelor și a eșecului hemodinamic. O înțelegere integrală a anatomiei variabile a sistemului venos este esențială atât pentru înțelegerea fiziopatologiei care stă la bază bolii varicoase, cât și pentru dirijarea tratamentului.

Patogenia bolii varicoase prezintă încă lacune, deși de-a lungul anilor au fost formulate mai multe ipoteze și teorii, printre care teoriile parietală, valvulară și anastomotică [5, 6]. Din punct de vedere fiziopatologic este unanim recunoscut rolul insuficienței valvulare, care conduce la creșterea presiunii venoase și dilatarea venelor. Aceste modificări caracterizează evoluția bolii varicoase, însă au un substrat patogenetic mult mai profund, încă neelucidat până la capăt.

Boala varicoasă are ca substrat un dezechilibru între rezistența peretelui venos și solicitările asupra acestuia. La etapa actuală sunt acceptate două teorii fiziopatologice ale bolii varicoase:

prima stipulează că dilatațiile venoase sunt primare, ce conduc ulterior la o incompetență valvulară [14, 15]; cea de-a doua susține că incompetența valvulară este primară [16].

Scopul lucrării. Studiarea morfologiei și a variabilității anatomice individuale ale venelor safene în condiții de normă și în caz de boală varicoasă.

Obiectivele cercetării:

1. Studiarea morfologiei și topografiei componentelor sistemului venos superficial al membrului inferior (origine, traiect, afluenți, anastomoze, joncțiuni, diametre etc.) în condiții de normă și a variabilității individuale.
2. Stabilirea interrelațiilor structurale și topografice ale componentelor sistemului venos superficial al membrului inferior cu trunchiurile și ramificațiile nervilor pietroși din regiune la nivel macro- și mezosopic.
3. Evaluarea densității microvasculare și a fibrelor nervoase din componența peretelui venelor safene non-varicoase la pacienții cu ateroscleroză și diabet zaharat asociat.
4. Determinarea modificărilor histopatologice prezente în venele safene varicoase în corelație cu stadiile evolutive ale bolii venoase cronice.
5. Stabilirea rolului endoteliului și a celulelor musculare netede în patogenia bolii varicoase prin aplicarea markerilor imunohistochimici anti-CD34 și anti- α SMA.

Ipoteza de cercetare. Reieșind din scopul studiului prima ipoteza de cercetare a constat în documentarea și argumentarea variabilității anatomice individuale a venelor safene pe material cadaveric, cu impact în practica chirurgicală, în vederea evitării unor probleme în timpul intervențiilor chirurgicale, cât și a recidivelor consecutive tratamentului chirurgical.

Ipoteza secundă a studiului a cuprins studierea modificărilor histopatologice și imunohistochimice ale peretelui venos, prezente de-a lungul unei singure vene safene dilatate varicos și/sau la diferite etape evolutive ale bolii, ce ar putea aduce contribuții la înțelegerea patogeniei bolii venoase cronice.

Metodologia generală a cercetării. Studiul a fost realizat la Catedra de anatomie și anatomie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”, în perioada 2016-2020. Protocolul cercetării a fost aprobat în cadrul Consiliului Științific al USMF „Nicolae Testemițanu” și avizat pozitiv de Comitetul de Etică a Cercetării prin procesul verbal nr. 30/32 din 29.05.2014.

Studiul în cauză a avut un caracter descriptiv, transversal. Pentru realizarea scopului și obiectivelor trasate au fost utilizate metode morfologice de cercetare: macroscopice, mezoscopice și microscopice, precum și morfometria venelor safene (diametre, poziționarea față de repere osoase etc.).

Studiul morfologic macro- și mezosopic a fost efectuat pe material cadaveric (pe cadavre și membre inferioare formolizate din colecția Catedrei de anatomie și anatomie clinică a USMF

„Nicolae Testemițanu”) prin metode de disecție clasică și disecție fină după V. P. Vorobiov și B. Z. Perlin, metode care ne-au permis identificarea variabilității anatomice individuale, a particularităților de origine, traiect și afluire ale celor două vene safene, precum și a raportului lor cu venele safene accesorii și cu nervii cutanați ai regiunii.

Studiul morfologic microscopic a fost realizat pe material uman, recoltat postoperator, prelucrat histologic și analizat microscopic. Studiul microscopic a inclus vene safene non-varicoase (9 cazuri) și vene safene varicoase (34 de cazuri), fragmentele venoase fiind prelevate de la pacienții internați în IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. Studiul histopatologic și imunohistochimic a fost realizat în cadrul Centrului de cercetări în angiogeneză, a UMF „Victor Babeș” din Timișoara, România și în secția de morfopatologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute. Prezenta lucrare este un studiu complex macro- și microscopic al venelor safene, o încercare de a stabili variantele anatomice individuale ale venelor superficiale ale membrului inferior, precum și unele asocieri obiective între componentele celor trei tunici ale peretelui venos atât în venele safene non-varicoase, cât și în cele varicoase.

A fost evaluată variabilitatea anatomică individuală a venelor safene la origine, pe traiect și la afluirea acestora în sistemul venos profund. Deși, variantele venoase descrise în acest studiu confirmă în linii largi descrierile anterioare, există și unele diferențe între observațiile noastre proprii și cele descrise în literatură, care incontestabil completează informațiile existente. De exemplu, a fost stabilită duplicitatea și lipsa arcului venos dorsal al piciorului, variante care nu a fost menționate anterior în literatura de specialitate.

Studiind structura histologică a peretelui venos a fost determinată densitatea *vasa vasorum* și *nervi vasorum* atât la nivel de adventice, cât și în tunica medie la pacienții cu ateroscleroză și diabet zaharat asociat. Au fost analizate modificările structurii peretelui venos în caz de boală varicoasă la diferite etape evolutive a bolii, în special ale componentelor endotelială, matriceală și musculară netedă, rolul principal fiind atribuit celulelor musculare netede vasculare.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Prezentul studiu vine să argumenteze și să completeze cunoștințele anatomice existente cu informații noi despre morfologia și variabilitatea individuală a sistemului venos superficial al membrului inferior atât de necesare cardiocirurgului sau chirurgului vascular. Modificările componentelor celor trei tunici ale peretelui venos argumentează rolul primordial al miocitelor netede vasculare în patogenia bolii varicoase.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării au fost prezentate și discutate la următoarele foruri științifice: Conferințele științifice anuale ale colaboratorilor și studenților,

USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині», приуроченої 75-річчю заснування Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Cernăuți, Ucraina, 2019); Timișoara Anatomical Days, First Edition with International Participation (Timișoara, România, 2019); Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2020); Conferința științifică internațională „Probleme actuale ale morfologiei” dedicată celor 75 de ani de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2020).

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Catedrei de anatomie și anatomie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 7 din 24.03.2021) și a Seminarului științific de profil 311. Anatomie și Morfologie, 351. Medicină interdisciplinară, specialitățile: 311.01. Anatomia omului, 311.02. Anatomie patologică, 311.03. Histologie, citologie și embriologie; 351.01. Medicină legală, din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr.1 din 12.05.2021)

Publicațiile la tema tezei. Rezultatele studiului au fost reflectate în 14 lucrări științifice, inclusiv 8 articole (2 articole în reviste din străinătate recunoscute, 3 articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, 2 articole în culegeri ale conferințelor științifice internaționale și 1 articol în culegeri ale conferințelor științifice naționale) și 6 teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale. Au fost obținute 3 certificate de inovator și 4 acte de implementare practică a rezultatelor studiului.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute în studiu privind variabilitatea anatomică individuală a venelor safene, morfologia microscopică a venelor safene varicoase și celor non-varicoase au fost implementate în procesul științifico-didactic al Catedrei de anatomie și anatomie clinică, precum și al Catedrei de histologie, citologie și embriologie, ale USMF „Nicolae Testemițanu”.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza este expusă pe 149 de pagini. Compartimentul de bază, expus pe 118 de pagini, cuprinde: adnotările (*în română, engleză și rusă*), lista abrevierilor, introducere, cinci capitole, concluzii generale și recomandări practice. Bibliografia include 248 de referințe. Lucrarea conține 62 figuri, 14 tabele și 9 anexe.

Cuvinte cheie: membre inferioare, vene safene mare și mică, vene safene accesorii, boală varicoasă, endoteliu, collagen, elastină, celule musculare netede.

CONȚINUTUL TEZEI

1. Concepte moderne în anatomia venelor safene și boala varicoasă a membrelor inferioare

În capitolul dat a fost descrisă dezvoltarea și malformațiile venoase ale venelor membrului inferior, terminologia și anatomia sistemului venos al membrelor inferioare, terminologie extinsă în raport cu Terminologia Anatomica (1998) de către Uniunea Internațională de Flebologie (2002). Astfel, circulația venoasă de întoarcere de la membrul inferior se realizează prin două sisteme venoase: superficial (epifascial) și profund (subfascial), separate prin fascia musculară, între care există vene de legătură, vene perforante (transfasciale). Situate superficial în țesutul adipos subcutanat, venele superficiale ale membrului inferior sunt însoțite de nervi cutanați care pot fi lezați în cadrul safenectomiilor sau flebectomiilor.

Variabilitatea venelor superficiale ale membrului inferior poate fi rezultatul dezvoltării embrionare a vaselor, vasele membrelor având tendința de a se dezvolta de-a lungul structurilor neurale mari, deoarece axonii neuronilor și celulele Schwann secretă factorul de creștere al endoteliului vascular [17]. În perioada intrauterină timpurie sistemul vascular al membrelor inferioare formează plexuri venoase axiale (*rete venosum axiale membri inferioris*) situate în jurul a două artere primordiale ale membrului inferior, precum și plexuri venoase preaxiale și postaxiale [18].

Venele membrelor inferioare prezintă un perete eficient, celule musculare netede vasculare contractile și valve competente pentru a rezista presiunii hidrostatice venoase ridicate și a permite mișcarea unidirecțională a sângelui către inimă.

Venele superficiale mari, cum ar fi venele safene mare și mică, prezintă o medie, compusă din multiple fibre musculare netede cu rol în contracție, iar tributarele lor posedă o medie mai subțire și sunt mai predispuse la dilatări varicoase [19, 20]. Media venelor profunde ale gambei, din contra conțin mai multe fibre de colagen decât fibre musculare netede, ce asigură rezistența peretelui vasului. Venele profunde situate mai proximal conțin tot mai puține fibre musculare și, în sfârșit, media venelor cave superioară și inferioară constă aproape în exclusivitate din țesut conjunctiv [11].

Au fost menționate principalele aspecte etiopatogenetice, tabloul clinic și tratamentul bolii varicoase. Conform literaturii de specialitate, mai multe studii au fost realizate pentru a explica mecanismele care stau la baza dilatării varicoase a venelor – lezarea endotelială, defectele celulelor musculare netede, defectele matricei extracelulare. Actualmente este clar că incompetența valvulară și factorii hemodinamici joacă un rol important în dezvoltarea bolii varicoase, dar rămâne neelucidat care este factorul declanșator.

2. Materiale și metode de cercetare

Cercetarea științifică a fost realizată la Catedra de anatomie și anatomie clinică, a USMF „Nicolae Testemițanu” pe parcursul anilor 2014-2020. Metodologia cercetărilor a fost aprobată în cadrul Consiliului Științific al USMF „Nicolae Testemițanu”. În viziunea problemelor etice studiul a fost avizat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”, cu aviz pozitiv nr. 30/32 din 29 mai 2014.

Variabilitatea anatomică a venelor safene mare și mică a fost studiată pe 9 cadavre umane și 8 membre inferioare separate, formolizate, de ambele genuri, prin metode de disecție clasică și disecție fină după V. P. Vorobiov și B. Z. Perlin. Materialul cadaveric a fost selectat din fondul Catedrei de anatomie și anatomie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu” și a inclus 22 de vene safene mari (110 regiuni anatomotopografice) și 24 de vene safene mici (66 de regiuni anatomotopografice), numărul total de vene atingând cifra de 46 de vene.

Studiul anatomic microscopic a fost realizat pe material uman, recoltat postoperator, prelucrat histologic și analizat microscopic și a inclus vene safene non-varicoase și vene safene varicoase.

Lotul de vene safene non-varicoase a inclus 18 fragmente venoase colectate de la 9 pacienți internați în Secția de chirurgie vasculară, a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și supuși ablației membrului inferior. Cauzele amputației membrului au fost: traumatism însoțit de *crush-syndrome*, ateroscleroza membrului însoțită de ocluzie și/sau tromboză și, în sfârșit, diabet zaharat asociat aterosclerozei membrului. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 53 și 77 de ani, vârsta medie constituind $67,3 \pm 7,2$ ani (Î 95% [63-71,2]).

Fragmentele prelevate au fost fixate în formalină tamponată de 10%, incluse în parafină, procesate histologic și colorate folosind metode uzuale (hematoxilină-eozină) și metode imunohistochimice (cu anti-CD34, anti- α SMA, anti-Ki67, anti-S100).

Lotul de vene dilatate varicos (vene cu lungimea de 15-40 cm) au fost colectate de la 34 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 19 și 68 de ani, vârsta medie constituind $48,6 \pm 13,1$ ani (Î 95% [44,2-53]), internați în Secția de chirurgie vasculară, a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și supuși safenectomiei prin *stripping*. Venele safene au fost secționare în segmente cu lungimea de 2 cm, astfel au fost obținute peste 400 de fragmente venoase de la 34 de pacienți cu vene safene varicoase.

Fragmentele venoase prelevate au fost fixate în formalină tamponată de 10%, incluzionate în parafină, secționare și montate pe lame histologice silanate, ce asigură o adeziune net superioară în cazul colorațiilor imunohistochimice.

Pentru studierea structurii microscopice a venelor safene și modificărilor histopatologice în caz de boală varicoasă s-au folosit metode histologice de colorare uzuală, colorații speciale și

colorații imunohistochimice. Secțiunile inițiale au fost colorate cu hematoxină-eozină, cele de mijloc – cu colorații speciale (tricromă Masson, cu orceină și impregnație argentică Gömöri), iar cele adiționale au fost colorate imunohistochimic cu anti-CD34 și anti- α SMA.

Studiul histopatologic și imunohistochimic a fost realizat în cadrul Centrului de cercetari în Angiogeneză, a UMF „Victor Babeș” din Timișoara, România și în Secția de morfopatologie, a IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova.

Examinarea microscopică și obținerea imaginilor a fost efectuată cu ajutorul microscopului Axiocam 506 color, Zeiss, Jena, Germania, folosind ocularul de $\times 4$ și obiectivele de $\times 4$, $\times 10$, $\times 20$ și $\times 40$. Cele mai semnificative imagini au fost preluate cu ajutorul unei camere digitale și achiziționate direct în calculator. Numărul total de obiecte confecționate și studiate (preparate microscopice și imunohistochimice) a fost de 459.

3. Studiul macroscopic al venelor safene

Studiind aspectul macroscopic al venelor safene mare și mică, cu lungimi variabile, ele au fost divizate în mai multe segmente topografice: de origine, pe traiect și de afluire în sistemul venos profund.

Originea ambelor vene safene era reprezentată de extremitățile medială și laterală a arcului venos dorsal al piciorului, situație constatată în 86,35% din cazuri. În alte 9,1% cazuri arcul venos dorsal al piciorului era dublu și continua proximal cu venele marginale mediale și laterale duble (figura 1), care în proximitatea maleolelor se uneau pentru a forma cele două vene safene. În 4,55% a fost constatată absența arcului venos dorsal, iar două vene metatarsiene dorsale au continuat proximal cu două vene marginale mediale, care, la rândul lor, au perpetuat la nivelul gambei cu VSM dublă.

Segmentul gambier al VSM urca pe fața medială a gambei, însoțită de nervul safen, ramură senzitivă a nervului femural. În regiunea gambei VSM a fost solitară în 27,25% din cazuri, dublicitatea ei a fost constatată în 4,55% din cazuri, iar în 68,2% a fost însoțită de vene safene accesorii (figura 2). Printre tributarele segmentului gambier al VSM s-au numărat: 1) *vena saphena magna accessoria anterior cruris*, prezentă în 50% din cazuri, 2) *vena saphena magna accessoria posterior cruris* depistată în 59,1% din cazuri și în sfârșit, 3) *vena saphena magna accessoria superficialis cruris*, observată în 9,1% din cazuri.

Diametrul VSM în segmentul gambier a avut o valoare de $3\pm 0,8$ mm și s-a situat în intervalul de la 1 mm la 4 mm.



Fig. 1. Arc venos dorsal dublu al piciorului (săgeți), ce continuă proximal cu două *venae marginales mediales* (VMM) și două *venae marginales laterales* (VML). (obiect macroscopic, genul masculin)

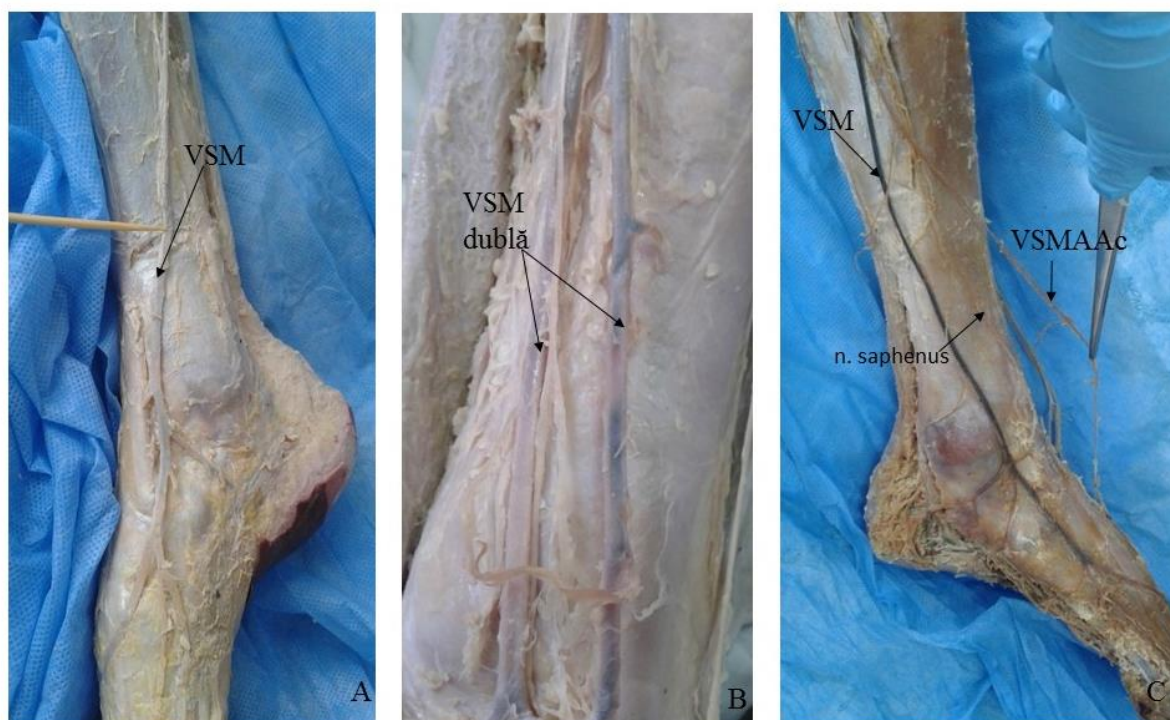


Fig. 2. Vena safenă mare solitară (A), dublă (B) și însoțită de vene safene accesorii (C). VSM – vena saphena magna; VSMAAc – vena saphena magna accessoria anterior cruris

Segmentul genicular al VSM, un segment scurt, care urca cranial posterior de condili mediali ai tibiei și femurului și se situa la acest nivel la scurtă distanță de vena safenă mică. Astfel, la acest nivel, dar și în treimea proximală a gambei, între VSM și VSP existau 1-2 vene de legătură (25% din cazuri). – vene intersafeniene. În 63,7% din cazuri VSM a fost unică la acest nivel, în alte 13,6% – dublă, VSM dedublându-se la nivelul tuberozității tibiale, și, în sfârșit, în 22,7% din cazuri a fost însoțită de 1-2 vene safene accesorii.

Segmentul femural (al coapsei) al VSM urca cranial pe fața anteromedială a coapsei spre triunghiul Scarpa, apoi străbătea *fascia cribrosa*, hiatul safen al fasciei late și se vărsa în vena femurală, formând joncțiunea safenofemurală (JSF). Segmentul situat între valvula terminală și cea preterminală ale VSM, numit *confluens venosus subinguinalis*, a primit următorii afluenți: vena circumflexă iliacă superficială în 72,7%, vena epigastrică superficială în 68,2%, vena pudendă externă superficială în 68,2%, vena pudendă externă profundă în 9,1%, *vena saphena magna accessoria anterior femoris (VSMAAf)* în 40,9%, *vena saphena magna accessoria superficialis femoris (VSMASf)* în 4,55%. Într-un caz VSMASf s-a vărsat în VSM evident distal de JSF, la fel și *vena saphena magna accessoria posterior femoris (VSMAPf)* identificată în 68,2% cazuri.

În 40,9% din cazuri VSM a fost unică la nivelul coapsei, iar în alte 13,6% din cazuri s-a dedublat la nivelul tuberozității tibiale, fiind dublă și pe tot parcursul coapsei, între cele două vene safene existând 1-2 vene comunicante. În 45,5% din cazuri la nivelul coapsei VSM era însoțită de venele safene accesorii anterioară și/sau superficială

La nivelul coapsei diametrul VSM avea o valoare de $3,77 \pm 0,68$ mm, valorile minime fiind de 2,5 mm, iar cele maxime de 5 mm.

Joncțiunea safenofemurală reprezintă nivelul de afluire a VSM în vena femurală, una din caracteristicile ei fiind fixitatea anatomică în raport cu *spina iliaca anterior superior, tuberculum pubicum* și mijlocul ligamentului inghinal, repere importante din punct de vedere clinic pentru reperarea crosei safenei mari și efectuarea crosectomiei în caz de boală varicoasă.

Distanța de la SIAS și până la JSF a prezentat valoarea de $12,2 \pm 1,15$ cm, distanța de la TP și până la JSF era de $4,1 \pm 0,76$ cm, iar distanța de la mijlocul ligamentului inghinal și până la JSF avea valoarea medie de $4,2 \pm 1,07$ cm.

În proximitatea JSF diametrul VSM avea o valoare de $4,87 \pm 2,16$ mm, valorile minime fiind de 3 mm, iar cele maxime de 12 mm.

În același timp, segmentul gambier al VSP urca posterior de maleola laterală, între ea și tendonul lui Achile, apoi de-a lungul marginii laterale a tendonului calcanean, însoțită la acest nivel de nervul sural. La limita între tendonul și porțiunea musculară a tricepsului sural VSP se plasa la mijlocul feței posterioare a gambei și, în sfârșit, urca cranial de-a lungul șanțului dintre

cele două capete ale gastrocnemianului spre fosa poplitee. În treimea distală și medie a gambei, alături și paralel de vena safenă mică se situa vena safenă mică accesorie posterioară a gambei (în 54,2% din cazuri), între cele două vene existând numeroase anastomoze (vene comunicante), iar în treimea proximală VSMApC înconjura medial gamba și se vărsa în VSM.

La nivelul gambei diametrul VSP avea o valoare de $3,22 \pm 0,71$ mm, valorile minime fiind de 2 mm, iar cele maxime de 4 mm.

Pe parcursul studierii venei safene mici au fost observate mai multe variante de afluire a VSP: 1) în vena poplitee, formând joncțiunea safenopoplitee (JSP); 2) în venele profunde ale coapsei, direct sau prin intermediul venelor perforante; 3) nemijlocit în VSM prin intermediul venei lui Giacomini și, în sfârșit, 4) în venele gastrocnemiene (figura 3).

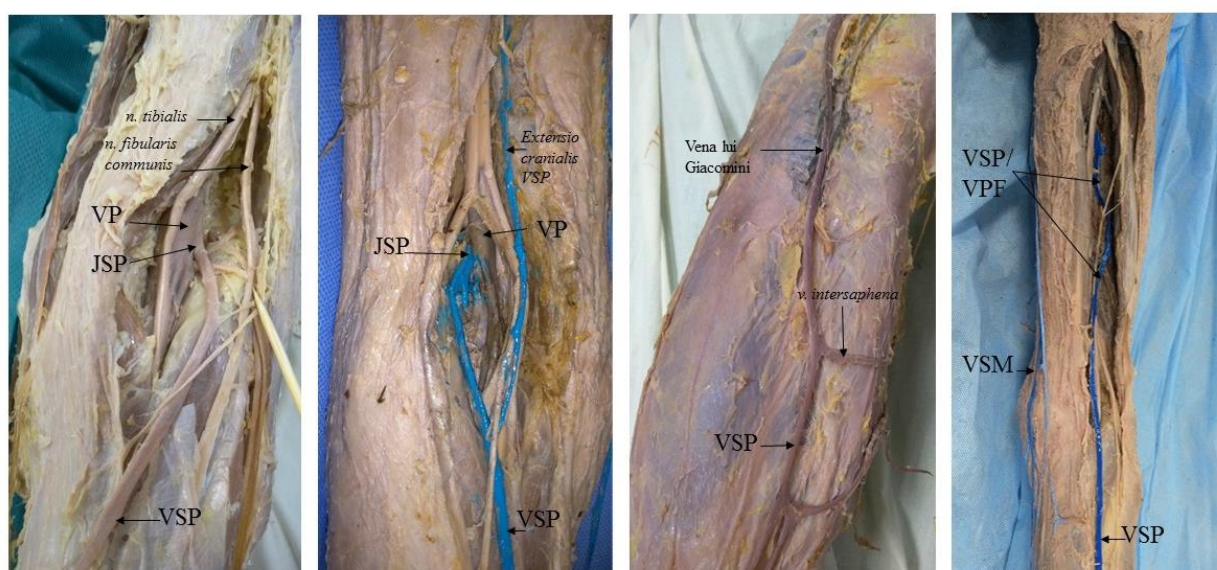


Fig. 3. Variante de afluire a VSP cu sau fără formarea joncțiunii safenopoplitee. VSP – vena saphena parva; VP – vena poplitea; JSP – junctio saphenopoplitea; VPF – vena profunda femoris; VSM – vena saphena magna.

Luând în considerare prezența sau absența JSP am definit câteva tipuri de afluire a VSP [17-18]:

- Tipul I: VSP se vărsa în vena poplitee formând JSP (5 cazuri, 20,8%);
- Tipul II: VSP se diviza în două trunchiuri venoase, unul drenea în vena poplitee formând JSP, celălalt continua cranial pe coapsă cu *extensio cranialis venae saphenae parvae* (6 cazuri, 25%);
- Tipul III: VSP fără a forma JSP continua cranial pe coapsă cu *extensio cranialis venae saphenae parvae* (12 cazuri, 50%);
- Tipul IV: VSP se vărsa în venele gastrocnemiene mediale din regiunea gambei fără a ajunge la vena poplitee (1 caz, 4,2%).

4. Studiul microscopic al venelor safene non-varicoase

Pereții venelor, inclusiv al celor safene, constau din trei straturi suprapuse: tunica internă, tunica medie și tunica externă. Tunica externă, adventicea, reprezintă două treimi din grosimea peretelui venos, iar componentele ei *vasa vasorum* și *nervi vasorum*, cu rol în trofica vasului, au servit drept ținte ale studiului nostru.

Folosind dubla imunocolorare CD34/Ki67 au fost examinate particularitățile arhitecturii vasculare în diferite straturi ale peretelui venos al venei safene mari și corelațiile lor cu tulburările metabolice asociate. În același timp, au fost evaluate densitatea microvasculară și indicele de proliferare ale celulelor endoteliale.

Vase ale microcirculației, *vasa venarum*, au fost depistate atât în adventice, cât și în media venei safene mari, dar arhitectura lor a fost diferită. La pacientul cu traumatism, dar fără afecțiuni metabolice asociate, cele mai numeroase microvase au fost observate la nivelul adventiceii, în timp ce, în cazul pacienților cu afecțiuni metabolice (ateroscleroză, diabet zaharat) – în tunica medie.

Microvasele adventiceii prezentau un lumen larg, fiind înconjurată de o tunică medie groasă, în timp ce cele ale mediei, dispuse printre celulele musculare netede, erau alungite, cu sau fără lumen, tapetate cu celule endoteliale cu sau fără proliferare (figura 4). În toate cazurile evaluate au predominat microvasele neproliferante.

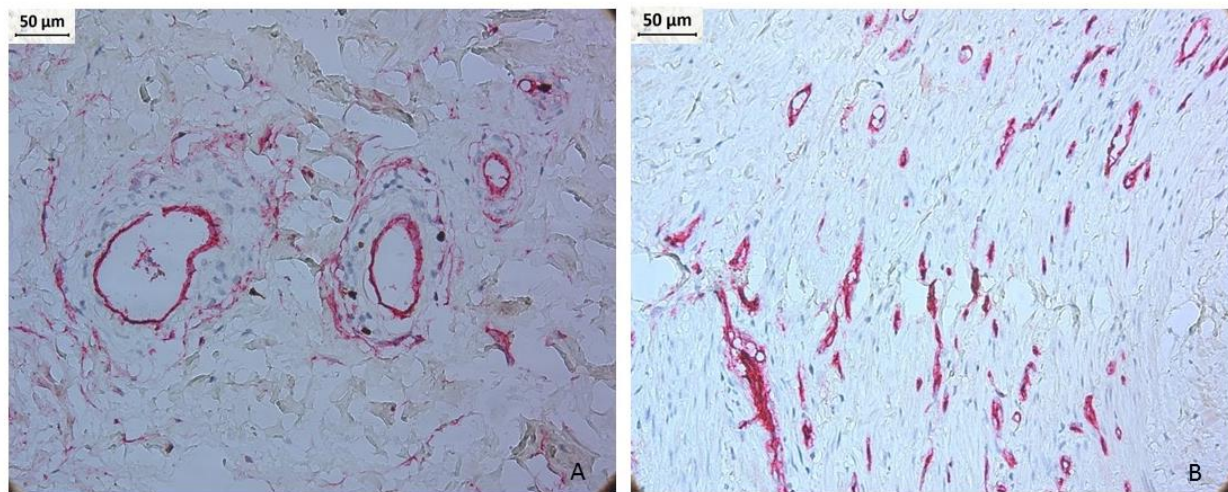


Fig. 4. Microvasele adventiceii (A) și mediei (B) în vena safenă mare la pacienții cu ateroscleroza arterelor membrelor (Dubla imunocolorare CD34/Ki67, ob. ×40)

Evaluarea numerică a vaselor microcirculației din tunica medie și cea externă a venei safene mari la pacientul cu ablația traumatică a membrului a relevat un număr de 4,5 ori mai mare a vaselor din adventice (299,2 vase/mm²) în comparație cu vasele mediei (64 vase/mm²).

La pacienții cu afecțiuni metabolice asociate (ateroscleroză, diabet zaharat) microvasele au prezentat valori de $248 \pm 143,54$ vase/mm², $252,8 \pm 72,4$ vase/mm² la nivelul mediei și, respectiv, valori de $151,5 \pm 28,62$ vase/mm², $125,6 \pm 3,39$ vase/mm² la nivelul adventice (tabelul 1).

Tabelul 1. Densitatea microvaselor în media și adventicea venei safene mari la pacienții cu afecțiuni metabolice asociate

Diagnosticul	Media		Adventicea	
	vase/ ×40	vase/ mm ²	vase/ ×40	vase/ mm ²
Traumatism. Crush syndrome	4	64	18,7	299,2
Aterosclerosa extremităților	$15,5 \pm 8,97$	$248 \pm 143,54$	$9,5 \pm 1,79$	$151,5 \pm 28,62$
Aterosclerosă și diabet zaharat asociat	$15,8 \pm 4,53$	$252,8 \pm 72,4$	$7,9 \pm 0,21$	$125,6 \pm 3,39$
TOTAL	$14,3 \pm 8,23$	$228,6 \pm 131,71$	$10,1 \pm 3,58$	$162,1 \pm 57,28$

La nivelul adventiceii au fost observate mecanisme angiogenice de tip „*sprouting*” și „*intussusception*”, iar la nivelul mediei a fost observată doar angiogeneza prin intususcepție – septarea lumenului vasului preexistent și formarea de vase-fiice (figura 5).

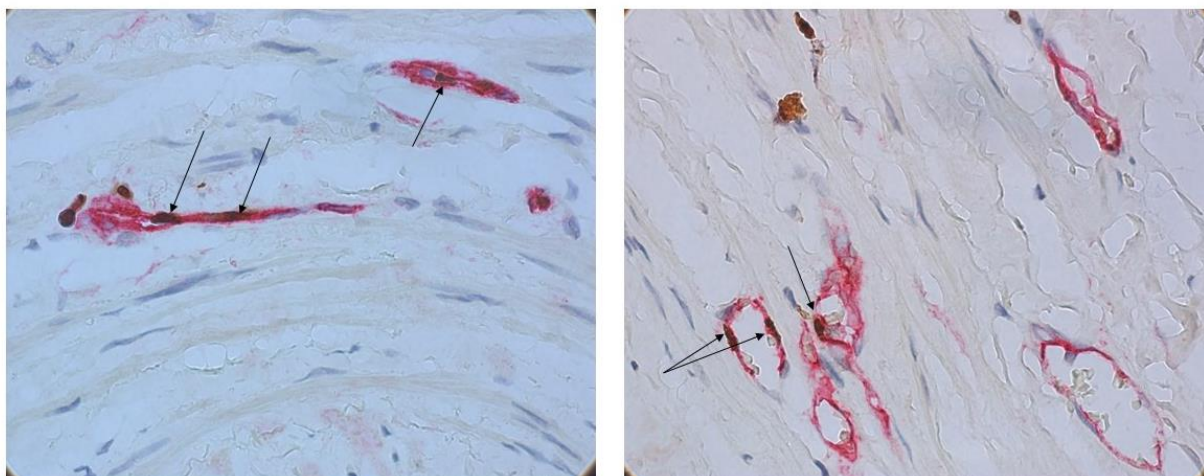


Figura 5. Proliferarea celulelor endoteliale în media venei safene mari. Nuclei endoteliali Ki-67 pozitivi (săgeți). (Dubla imunocolorare cu anti-CD34 (roșu) și anti-Ki67 (maro), ob. ×100)

Indexul de proliferare al celulelor endoteliale s-a plasat între 19,8% și 25% în vena safena mare la pacientul cu traumatism și crush-syndrom. În schimb, indicele de proliferare a fost mai înalt în venele safene la pacienții cu afecțiuni metabolice asociate, situându-se între 25,2% și 28,2% la pacienții cu ateroscleroză, și, respectiv, între 25,4% și 28,9% la pacienții cu ateroscleroză și diabet zaharat asociat.

Cuantificarea imunohistochimică a vaselor dublu colorate cu CD34/ α SMA a relevat o penetrare profundă a *vasa vasorum* în straturile adluminale ale mediei, care erau raportate avasculare. În două din cazuri microvasele au pătruns până la limita medie-intimă, iar în unul

dintre cele cu diabet zaharat asociat microvase au fost atestate și în spațiul subendotelial al intimei hiperplaziate (figura 6).

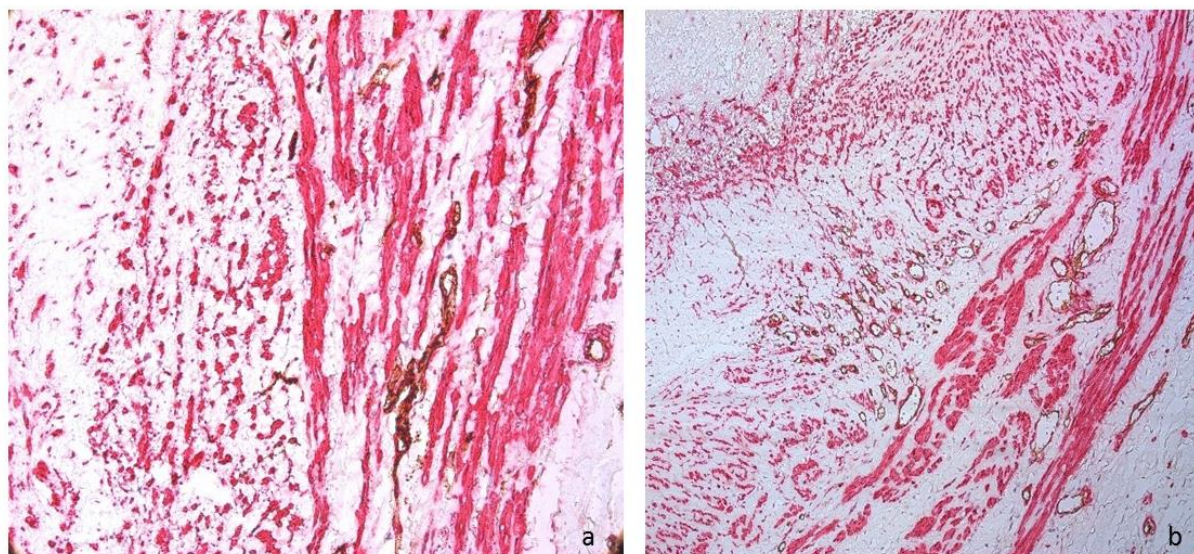


Fig. 6. Vase cu caracter matur și imatur la limita medie - intima (a) și în spațiul subendotelial al intimei hiperplaziate (b). (Dubla imunocolorare CD34/ α -SMA, ob. $\times 40$ (a), ob. $\times 20$ (b))

În cazul pacientului cu traumatism am obținut următoarele valori medii ale vaselor din adventice (164,8 vase/mm²) și, respectiv, din media (139,2 vase/mm²) venei safene mari. În cazul pacienților cu ateroscleroză, valoarea medie a vaselor la nivel de adventice a fost de 228 \pm 89,4 vase/mm², iar la nivel de medie – de 249,6 \pm 142,3 vase/mm². Și, în sfârșit, în cazul pacienților cu ateroscleroză și diabet zaharat asociat, vasele adventice au prezentat valori de 172,8 \pm 40,7 vase/mm², în timp ce vasele mediei – valori de 365,6 \pm 161,8 vase/mm² (tabelul 2).

Tabelul 2. Densitatea microvaselor în media și adventicea venei safene mari la pacienții cu afecțiuni metabolice asociate

Diagnosticul	Media		Adventicea	
	vase/ $\times 40$	vase/ mm ²	vase/ $\times 40$	vase/ mm ²
Traumatism. Crush syndrome	8,7	139,2	10,3	164,8
Ateroscleroza extremităților	15,6 \pm 8,9	249,6 \pm 142,3	14,25 \pm 5,6	228 \pm 89,4
Ateroscleroză și diabet zaharat asociat	22,9 \pm 10,1	365,6 \pm 161,8	10,8 \pm 2,5	172,8 \pm 40,7
TOTAL	16,4 \pm 8,47	263,1 \pm 143,6	13 \pm 4,86	208,7 \pm 77,7

Aplicarea dublei imunocolorări cu anti-CD34 și anti- α SMA a indicat o heterogenitate a vaselor ca maturitate. Astfel, în venele safene non-varicoase, vasele imature ale adventice au prezentat valori medii de 72,89 \pm 55,19 vase/mm², iar cele mature – de 135,8 \pm 50,66 vase/mm², pe de altă parte, vasele imature ale mediei au fost de 62,9 \pm 29,77 vase/mm², iar cele mature – de 200,2 \pm 134,27 vase/mm².

Structuri nervoase S100 pozitive au fost observate atât la nivelul adventiceii, cât și la nivelul mediei venelor safene. La nivelul mediei externe structurile nervoase S100 pozitive s-au situat printre zonele conjunctive care separau fasciculele de celule musculare netede ale mediei (figura 7).

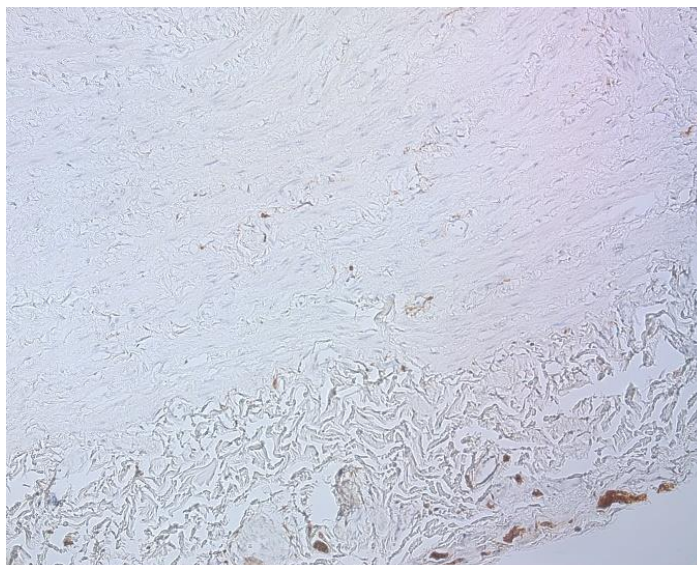


Fig. 7. Numeroase filete nervoase S100 pozitive la nivelul adventiceii și în număr redus la nivelul mediei externe. (Imunoreacție cu S100, ob. $\times 10$)

Au fost obținute următoarele valori medii ale structurilor S100 pozitive de la nivelul adventiceii venei safene mari: la pacientul cu traumatism – $9,33$ filete nervoase/ $\times 40$, la pacienții cu ateroscleroză – $7,5 \pm 3,38$ filete nervoase/ $\times 40$, iar la pacienții cu ateroscleroză și diabet zaharat asociat – $3,83 \pm 0,7$ filete nervoase/ $\times 40$. La pacienții cu diabet zaharat asociat, a fost remarcat un număr redus de structuri nervoase S100 pozitive la nivelul adventiceii cu valori de $3,33$ și respectiv $4,33$, comparativ cu celelalte cazuri.

5. Studiul microscopic al venelor safene varicoase

Venele dilatate varicos, colectate de la 34 de pacienți, au fost divizate în două subloturi: 23 pacienți cu varice simple sau CEAP₂₋₃ (sublot 1), și 11 pacienți cu varice complicate cu inflamație și/sau ulcerare sau CEAP₄₋₆ (sublot 2).

Imaginea morfologică a peretelui venos al venei safene mari în cazul varicelor simple sau CEAP₂₋₃ (sublot 1) în colorația standart HE a pus în evidență media îngroșată (figura 8), a cărei grosime a devenit predominantă comparativ cu celelalte tunici ale peretelui venos. Pe circumferința vasului îngroșarea mediei a fost de cele mai dese ori uniformă și doar în unele cazuri îngroșată neuniform. Printre straturile concentrice de miocite netede vasculare se plasa o cantitate variabilă de fibre de colagen, situate mai cu seamă în teritoriul extern al mediei. La limita medie-

adventice au fost observate câteva rânduri concentrice de fibre elastice groase cu aspect de limitantă externă.

Discontinuitatea focală a endoteliului a fost însoțită de hiperplazie a spațiului subendotelial din contul matricei extracelulare. Îngroșarea moderată a intimei era asociată cu edem – cavități elipsoidale situate la limita medie-intimă și dispuse perpendicular pe circumferința vasului. Intima hiperplaziată neuniform pe toată circumferința vasului deseori forma falduri orientate spre lumenul vasului.

Adventicea cu o grosime mai mică decât tunica medie, formată din țesut conjunctiv, a prezentat vase ale microcirculației, a căror tunică medie era, la fel, îngroșată.

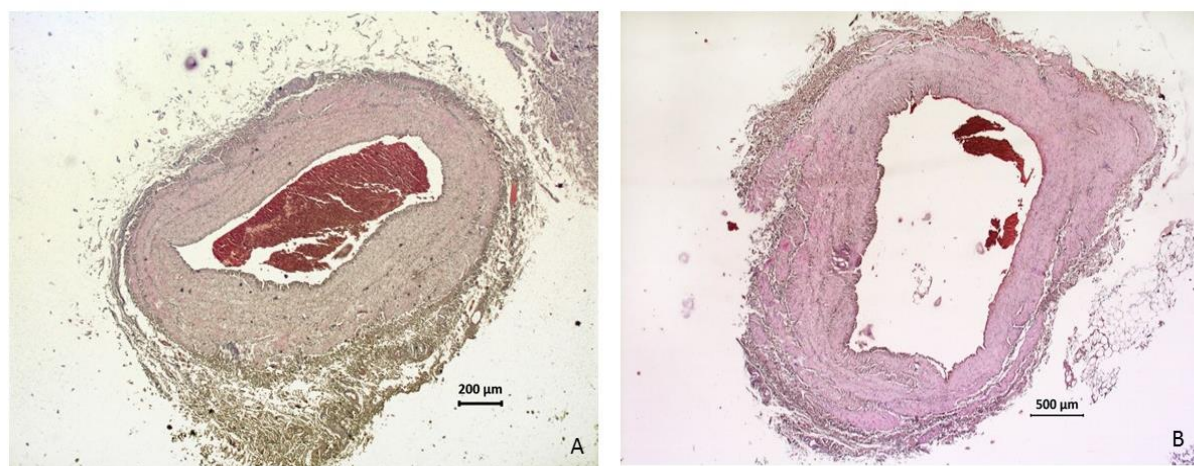


Fig. 8. Media îngroșată, focal neuniform (A) (HE, ob. ×10), (B) (HE, ob. ×2,5)

În cazul varicelor complicate sau CEAP₄₋₆ (sublot 2) a fost stabilită o îngroșare vădită a intimei în comparație cu media. Detașarea focală sau totală a endoteliului și înlocuirea ariei corespondente cu fibre de collagen sau miocite netede vasculare au determinat în unele cazuri evoluția spre tromboză. Îngroșarea marcată a intimei a fost însoțită de descreșterea grosimii mediei, fasciculele de miocite ale căreia, dispuse concentric, erau subțiri și delimitate de spații largi (figura 9) sau fragmentate în insule mici și înlocuite de fibrele de collagen în exces.

La limita medie-intimă au fost relevate fisuri (edem) și spații mici rotunde sau ovale, unele mărginite de nuclei alungiți – posibil *vasa vasorum* în spațiul subendotelial. Îngroșarea esențială a intimei a fost determinată atât de proliferarea matricei extracelulare, cât și de proliferarea miocitelor netede în stratul subendotelial.

În cele mai avansate stadii evolutive ale bolii a fost atestată îngroșarea peretelui venos cu dezorganizarea arhitecturii, lipsa limitelor între tunici, în paralel, fascicule de miocite fiind orientate dezordonat – unele circular, altele radial, precum și proliferarea miocitelor netede vasculare în zona subendotelială.

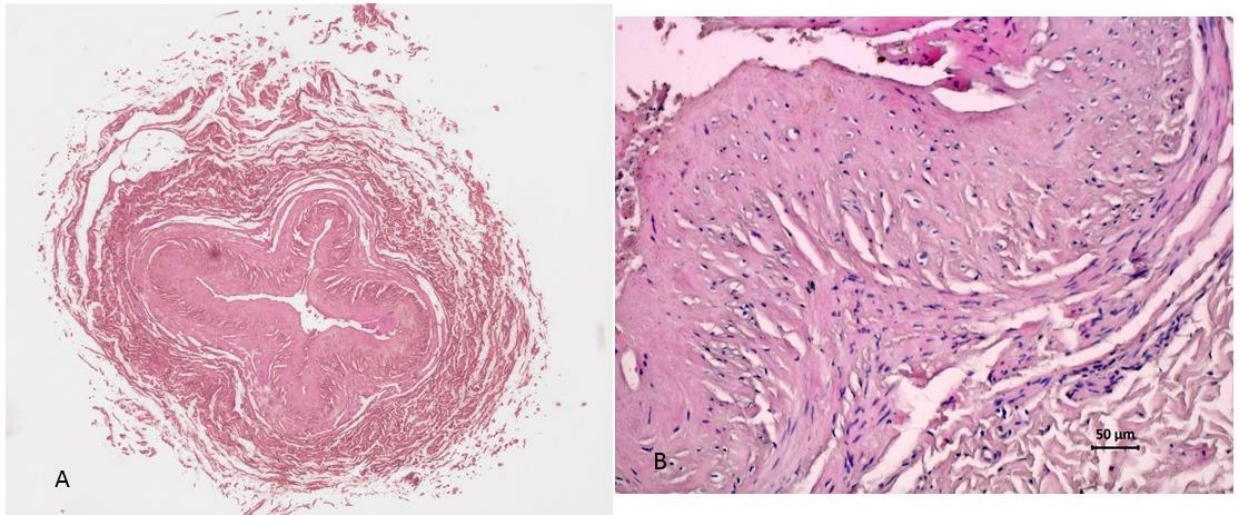


Fig. 9. Inima excesiv hiperplaziată. Media subțire constituită din câteva fascicule de miocite netede dispuse concentric și separate prin spații largi (A) (HE, ob. $\times 2,5$). Detaliu (B) (HE, ob. $\times 20$)

Colorația tricromă Masson a permis evaluarea țesutului conjunctiv, cu o evidentă creștere a cantității matricei extracelulare fibrilare și nefibrilare.

În cazul varicelor simple sau CEAP₂₋₃ fibrele de collagen, organizate în fascicule de grosimi variabile, cu rare fibroците asociate, s-au dispus circumferențial la nivelul mediei, paralel cu fasciculele de miocite netede vasculare sau radial la nivelul intimei hiperplaziate. Componenta fibrilară colagenică a incorporat microvase, situate preponderent în teritoriul extern al mediei (figura 10 A).

În cazul varicelor complicate sau CEAP₄₋₆ a fost stabilită hiperplazia marcată a țesutului conjunctiv, cu fragmentarea fasciculelor musculare în insule sau înlocuirea acestora în totalitate cu țesut conjunctiv, proces denumit fleboscleroză (figura 10 B).

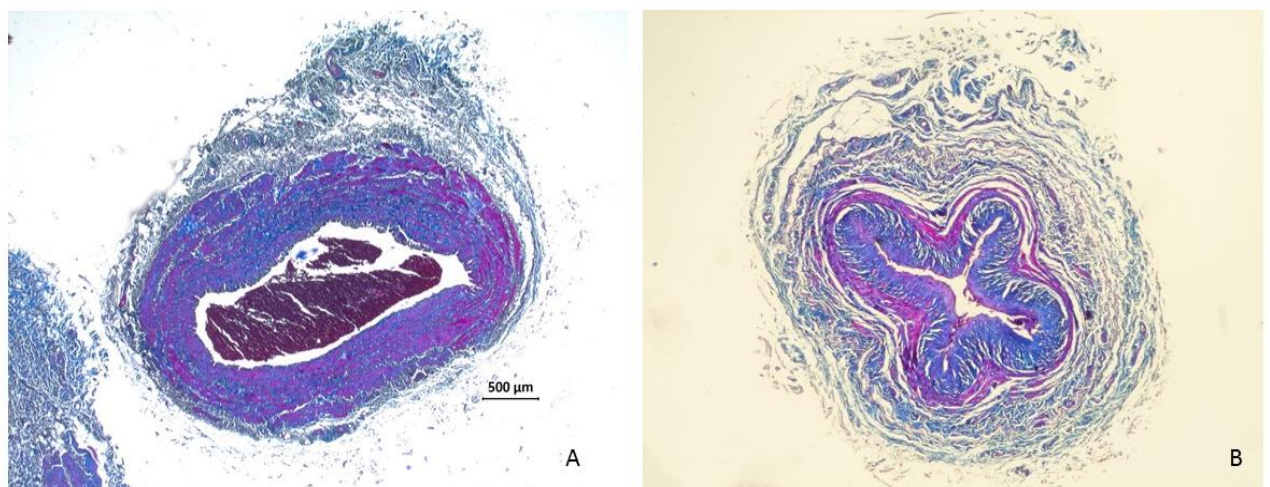


Fig. 10. Hiperplazie musculară cu collagenizare minimă (A) (HE, ob. $\times 2,5$). Collagenizare marcată la nivelul intimei (B) (HE, ob. $\times 2,5$)

În adventicea venei, alături de *vasa vasorum*, într-un caz a fost observată o terminație nervoasă incapsulată – corpusculul lamelar Vater-Pacini, care cuprindea două componente. Componenta conjunctivă, dispusă la periferie și formată din țesut conjunctiv fibrolamelar, era situată concentric în jurul unei terminațiuni nervoase centrale (figura 11). Acești corpusculi lamelari sunt mecanoreceptori extrem de sensibili la presiune.

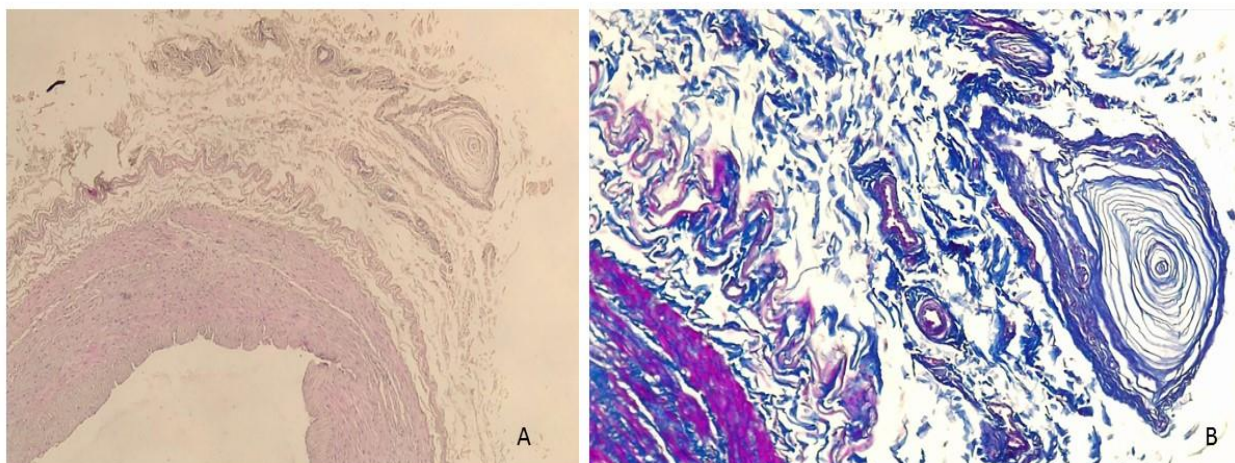


Fig. 11. Corpuscul Vater-Pacini în adventicea venei safene mari (A) (HE, ob. $\times 10$), (B) (Tricromă Masson, ob. $\times 20$)

Colorația cu orceină a permis evaluarea elastinei din fibrele elastice, care s-au colorat în brun-vișiniu. În cazul varicelor simple sau CEAP₂₋₃, componenta fibrilară elastică a fost extrem de bine reprezentată. Ca reacție la presiunea venoasă crescută, fibrele elastice au format condensări în grosimea mediei, alternând cu fibrele de colagen îngroșate și cu fibrele musculare netede hipertrofiate. La limita medie-adventice fibrele elastice groase, sinuoase, dispuse în câteva rânduri au avut aspectul unei limitante externe (figura 12 A).

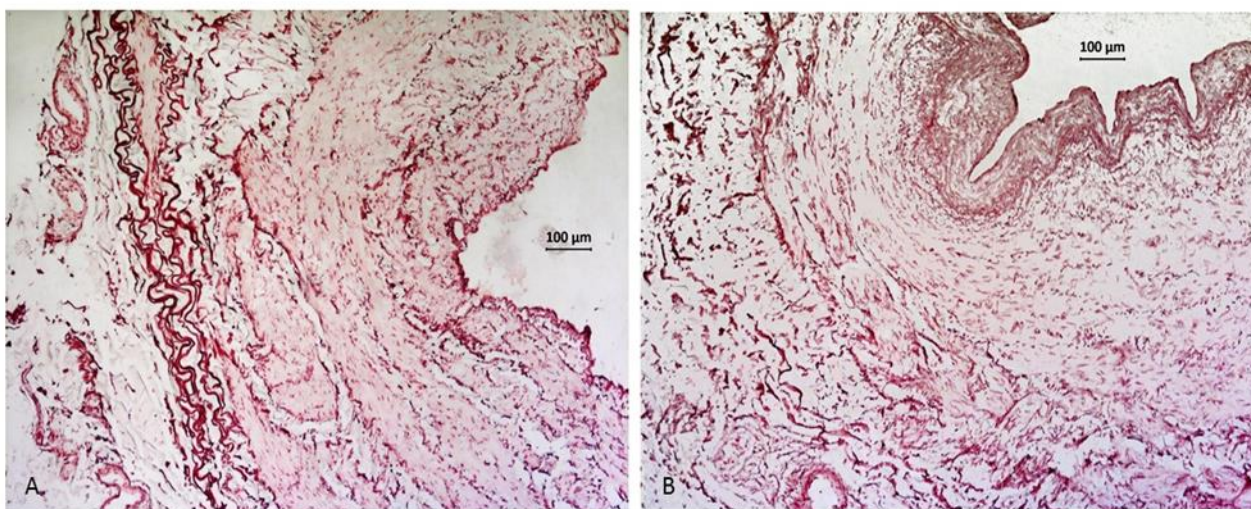


Fig. 12. Fibre elastice hiperplaziate la nivelul mediei și la limita medie-adventice (A) (Orceină, ob. $\times 10$). Fibre elastice fragmentate la nivelul mediei și la limita medie-adventice, dar hiperplaziate la limita intimă-medie (B) (Orceină, ob. $\times 10$)

În cazul varicelor complicate sau CEAP₄₋₆, la nivelul mediei a fost atestată diminuarea componentei fibrilare elastice; la limita medie-adventice fibrele groase au căpătat un aspect fragmentat. Intima afectată sever a fost separată de medie prin fibre elastice hiperplaziate (figura 12 B) cu aspect de limitantă internă.

Impregnația argentică Gömöri a permis identificarea fibrelor reticulare din componența membranei bazale subendoteliale, precum și a celor dispuse de-a lungul fibrelor musculare netede vasculare din media vasului.

În cazul varicelor simple sau CEAP₂₋₃, fibrele reticulare au fost prezente atât la nivel subendotelial, cât și în tunica medie, iar în cazul varicelor complicate sau CEAP₄₋₆, numărul lor a fost în descrește până la dispariție (figura 13).

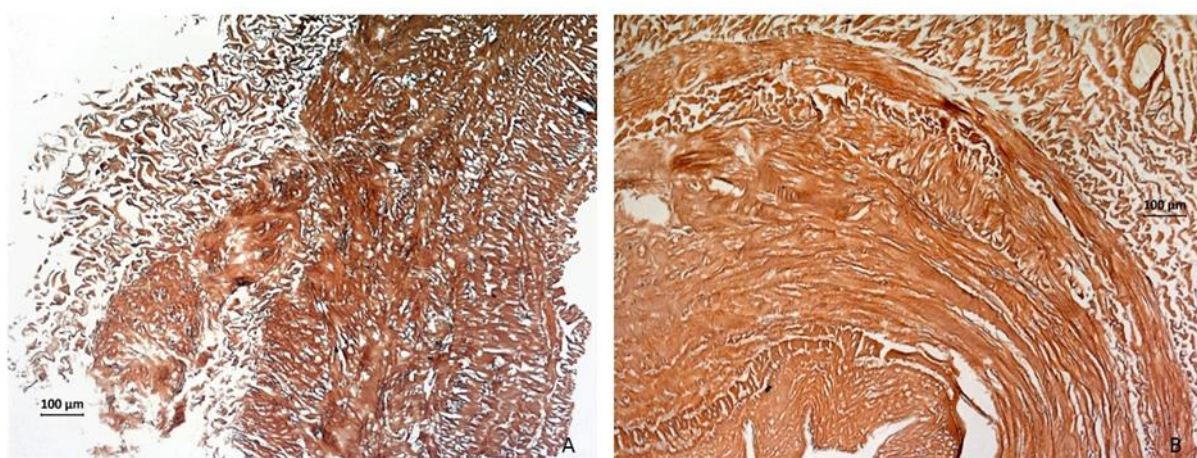


Fig. 13. Fibre reticulare în venele safene (Impregnație argentică Gömöri, ob. ×10)

Evaluarea imunohistochimică a celulelor musculare netede vasculare din grosimea peretelui venos a fost realizată folosind marker-ul celulelor mioepiteliale – actina de tip mușchi neted (α -SMA). În cazul varicelor simple sau CEAP₂₋₃, colorația cu anticorpul monoclonal anti-SMA a pus în evidență media îngroșată din contul miocitelor netede. Straturile concentrice de miocite netede vasculare erau dispuse circumferențial, între ele componentele matricei extracelulare dispuse tot circumferențial și, în același timp, paralel cu fibrele musculare. La nivelul adventiceii au fost atestate mai multe microvase înconjurate de o tunică medie îngroșată (figura 14).

În cazul varicelor complicate sau CEAP₄₋₆, a fost atestată lărgirea spațiului intercelular între celule musculare netede vasculare și creșterea matricei extracelulare în tunica medie. Detașarea endoteliului, însoțită de îngroșarea intimală, a condus la migrarea și proliferarea celulelor musculare netede în intima vasului (figura 15).

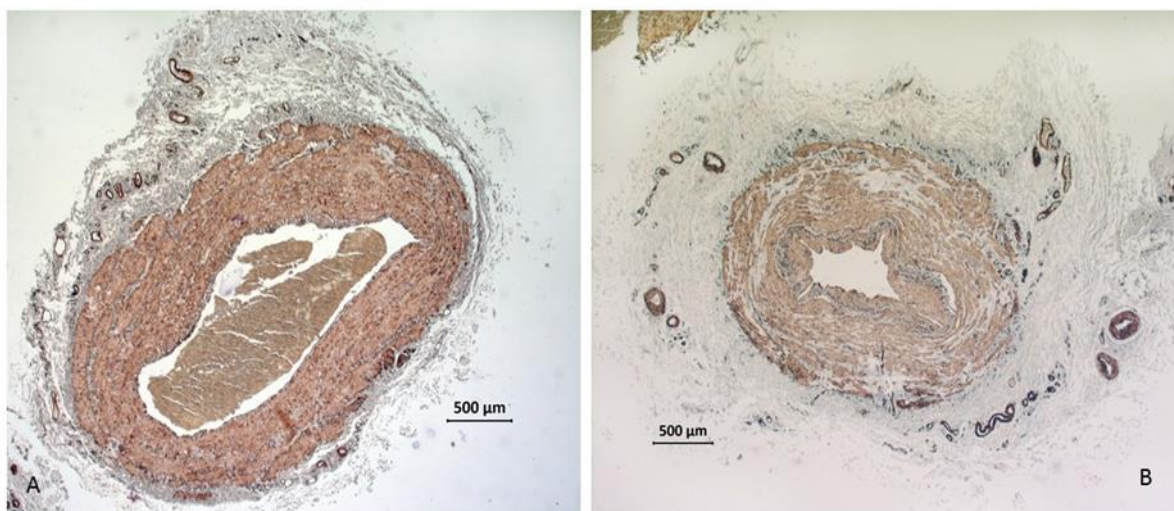


Fig. 14. Reacție pozitivă la nivelul celulelor musculare netede vasculare (Imunoexpresie pentru α -SMA, ob. $\times 2,5$)

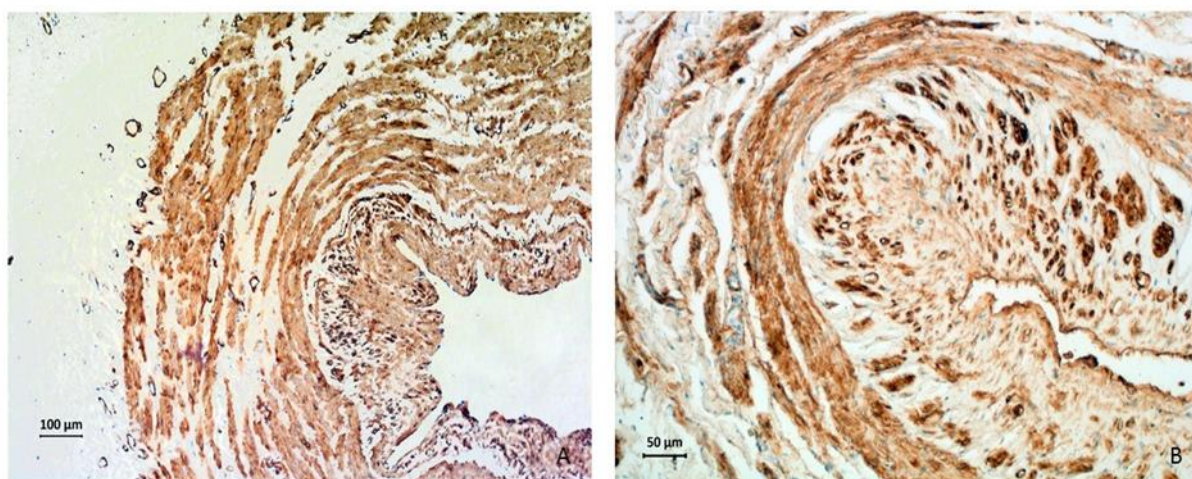


Fig. 15. Fibre musculare netede vasculare situate circumferențial la nivelul mediei, și dispuse longitudinal la nivelul intimei hiperplaziate. *Vasa vasorum* în adventice și media externă (Imunoexpresie pentru α -SMA, ob. $\times 10$ (A), ob. $\times 20$ (B))

Imunocolorarea cu anti-CD34 a pus în evidență celulele endoteliale din componența peretelui venos al venelor safene. În cazul varicelor simple sau CEAP₂₋₃, cel mai frecvent, a fost observată discontinuitatea și detașarea focală a endoteliului de la membrana bazală, fapt însoțit de îngroșarea focală a spațiului subendotelial. De asemenea, a fost atestată o creștere marcată a densității vaselor din adventice și media externă (figura 16 A).

În cazul varicelor complicate sau CEAP₄₋₆, discontinuitatea endoteliului a progresat de la focală la totală. Vase ale microcirculației au fost identificate atât în adventice, cât și în media vaselor până la limita medie-intimă. În cazul hiperplaziei marcate a intimei, microvase neperfuzabile dispuse radier au fost identificate și în spațiului subendotelial, ele având o dispoziție ascendentă spre lumenul vasului (figura 16 B).

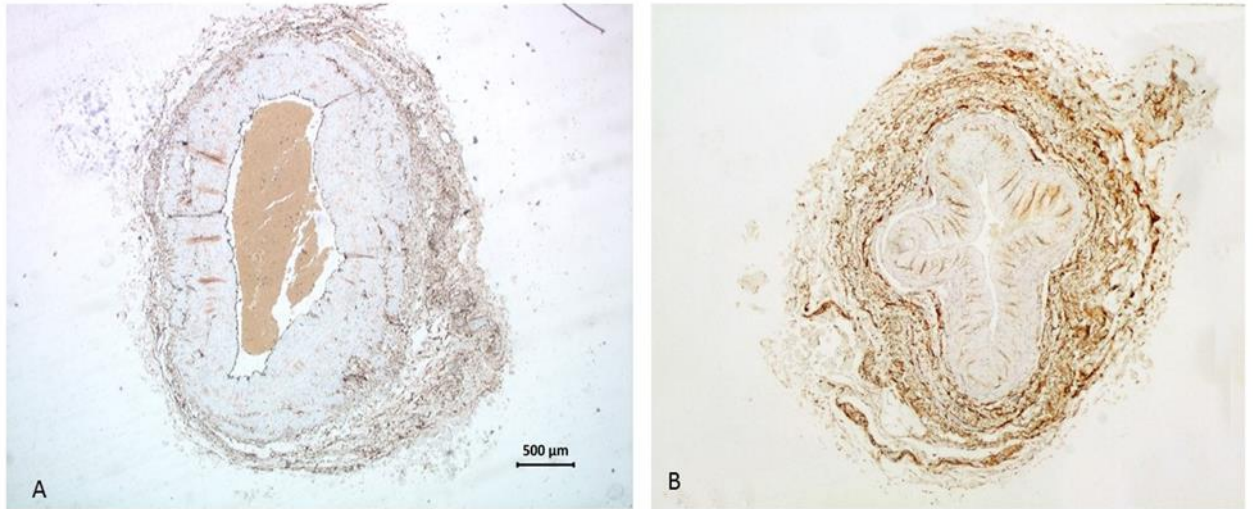


Fig. 16. Reacție pozitivă la nivelul endoteliului vascular al venelor safene. Creștere marcată a densității microvaselor din adventice (A). Vase ale microcirculației la nivelul mediei și spațiului subendotelial al intimei (B) (Imunoreacție pentru CD34, ob. $\times 2,5$).

Astfel, dacă în cazul varicelor simple rolul primordial în patogenia bolii varicoase poate fi atribuit celulelor musculare netede, în cazul varicelor complicate un rol aparte îi revine *vasa vasorum* care se extind din adventice în media și intima venelor safene varicoase.

Modificările componentelor endotelială, matriceală și ale celulelor musculare netede, caracteristice celor două stadii evolutive a bolii varicoase, de-a lungul unei vene safene au prezentat un grad semnificativ de suprapunere.

CONCLUZII GENERALE

Rezultatele obținute au condus la formularea următoarelor concluzii care individualizează rezultatele, conferind elemente de originalitate tezei.

1. Sistemul venos superficial al membrelor inferioare se caracterizează printr-o variabilitate anatomică înaltă, variabilitatea remarcată la origine, pe traiect și la afluirea venelor safene. Arcul venos dorsal al piciorului, care reprezintă originea venelor safene, poate fi dublu sau lipsi, variabilitate menționată în premieră. Venele safene sunt însoțite de nervi cutanați și de vene safene accesorii cu traiect paralel. Duplicitatea VSM, o variantă anatomică rară, în studiul nostru a fost observată în 4,55% la nivelul gambei și în 13,6% la nivelul coapsei.
2. Joncțiunea safenofemurală este cea mai stabilă formațiune anatomică a sistemului venos superficial al membrului inferior, în timp ce vena safenă mică prezintă diferite variante de afluire, cu formarea joncțiunii safenopoplitee (45,8% din cazuri) sau cu absența ei (54,2% din cazuri).
3. În venele safene non-varicoase *vasa vasorum* și *nervi vasorum* se localizează în peretele venei atât la nivelul adventiceii, cât și la nivelul mediei. Principalele mecanisme angiogenice observate în peretele venos au fost de tip sprouting și intususcepția.
4. Rolul primordial în patogenia bolii varicoase îi revine celulelor musculare netede, hipertrofia și hiperplazia tranzitorie ale cărora este urmată de atrofia și înlocuirea progresivă a lor cu fibre de colagen. Hiperplazia intimală, datorată creșterii marcate a matricei extracelulare fibrilare colagenice, precum și a prezenței celulelor musculare netede migrate din medie, este și ea responsabilă de creșterea în ansamblu a dimensiunilor peretelui.
5. Proliferarea și formarea de *neovasa vasorum* în media și intima peretelui venos pe parcursul evoluției bolii varicoase constituie un efect și nu o cauză patogenică.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru a evita lezarea venelor safene în cazul saphenectomiilor, anterior intervenției chirurgicale este recomandată scanarea duplex ecografică și determinarea duplicității venei safene mare/mică și/sau prezența venelor safene accesorii cu traiect paralel.
2. În realizarea crosectomiilor la nivelul joncțiunii safenofemorale se va ține cont de distanțele de la joncțiune până la reperele anatomice adiacente (tuberculul pubian, spina iliacă anterioară superioară, mijlocul ligamentului inghinal).
3. În realizarea crosectomiilor la nivelul joncțiunii safenopoplitee se va lua în considerare variabilitatea înaltă a modului de vărsare a venei safene mici cu prezența sau lipsa joncțiunii.
4. Aplicarea metodei de dublă imunocolorare bazată pe un marker endotelial (CD34) și un marker de proliferare (Ki67) va permite cu o scrupuloasă exactitate interpretarea statutului funcțional al vaselor sangvine (proliferative sau neproliferative).
5. Prin dubla imunoreacție cu un marker al celulelor endoteliale (CD34) și un marker al celulelor perivasculare (α SMA) se va face diferența dintre tipurile de vase mature și imature.
6. Imunocolorarea cu anti-S100 oferă avantaje în raport cu metodele convenționale de colorare neurohistochimică și permite evaluarea a două entități concomitent – filete nervoase și celule dendritice, cele din urmă prezentatoare de antigen și implicate în mecanismele fiziopatologice ale bolilor cardiovasculare.
7. *Vasa venarum*, adiacente spațiului subendotelial, sunt asociate cu modificări hiperplazice ale intimei atât în boala varicoasă, cât și în ateroscleroză, și aparent funcția și disfuncția lor merită mai multe investigații.
8. În contextul modificărilor histopatologice depistate la nivelul celor trei tunici ale peretelui venos boala varicoasă impune aplicarea unui tratament cât mai precoce.

BIBLIOGRAFIE

1. LÎȘÎL, M., BOUROȘ, T., LEVINȚĂ, S., CUȘNIR, V. Unele considerații în tratamentul patologiei venoase a membrelor inferioare. In: *Rezumatul lucrărilor Congresului al IX, al asociației Chirurgilor „N. Anestiadi”, I Congres de Endoscopie din Republica Moldova*, Chișinău, 2003, pp. 93-94.
2. ZĂNOAGĂ, M., SPÂNU, A., MUTAVCI, GH., CIOBANU, M., POPA, V. Unele aspecte de diagnostic și tratament chirurgical al sindromului posttromboflebitic la membrele inferioare. In: *Arta Medica*. 2007, 4(25), pp. 18-19.
3. BEEBE-DIMMER, J.L., PFEIFER, J.R., ENGLE, J.S., SCHOTTENFELD, D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. In: *Ann Epidemiol*. 2005, 15(3), pp. 175-184. DOI: 10.1016/j.annepidem.2004.05.015.
4. WU, N.C., CHEN, Z.C., FENG, I.J., et al. Severe varicose veins and the risk of mortality: a nationwide population-based cohort study. In: *BMJ Open* [online]. 2020, 10(6), p. e034245 [citată 28.06.2020]. Disponibil: DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034245.
5. COMȘA, F. *Cercetări histologice, histochimice și electronomicroscopice în venele varicoase*. Teză de doctorat. Iași, 2010.
6. COMȘA, F., ARDELEAN, C., AMĂLINEI, C., GIUȘCĂ S., CĂRUNTU, I-D. Semnificația profilului morfologic al venelor varicoase în etiopatogenia bolii varicoase. In: *Jurnalul de chirurgie*. Iași, 2010, 6(4), pp. 481-492. ISSN 1584-9341.
7. TABAC, D., CASTRAVEȚ, A., ȚURCANU, A., GHIȚU, V., IACHIM, V., BERNAZ, E. Problemele flebologiei chirurgicale la etapa actuală. In: *Rezumatul lucrărilor Congresului al IX al asociației Chirurgilor „N. Anestiadi”, I Congres de Endoscopie din Republica Moldova*, Chișinău, 2003, p. 93.
8. BLACK, C.M. Anatomy and physiology of the lower-extremity deep and superficial veins. In: *Tech Vasc Interv Radiol* [online]. 2014, 17(2), pp. 68-73 [citată 07.05.2020]. Disponibil: DOI: 10.1053/j.tvir.2014.02.002
9. CALOTĂ, F., MOGOANTĂ, S., ÎNȚORCACIU, M., PAȘALEGA, M., POPESCU, C.F., VASILE, I., MEȘINĂ, C. The venous system of lower limbs. In: *Romanian Journal of Morphology and Embriology*. 2007, 48(4), pp. 355-360.
10. MOORE, K.L., DALLEY A.F., AGUR, A.M.R. *Clinically Oriented Anatomy*. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2010; 1134 p. ISBN 978-0-7817-7525-0.
11. STANDRING, S., BORLEY, N.R., GRAY, H. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40th ed., anniversary ed. [Edinburgh]: Churchill Livingstone/Elsevier, 2008; 1576 p. ISBN-10: 0443066841. ISBN-13: 978-0443066849
12. MEISSNER, M.H. Lower extremity venous anatomy. In: *Semin Intervent Radiol*. 2005, 22(3), pp. 147-156. DOI: 10.1055/s-2005-921948.
13. PORTUGAL, I.B., RIBEIRO IDE, L., SOUSA-RODRIGUES, C.F., MONTE-BISPO, R.F., ROCHA, A.C. Distribution of saphenous vein valves and its practical importance. In: *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014, 29(4), pp. 564-568. DOI: 10.5935/1678-9741.20140038.
14. ELSHARAWY, M.A., NAIM, M.M., ABDEL MEGUID, E., AL-MULHIM, A. Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins. In: *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007, 6(2), pp. 219-224. DOI: 10.1510/icvts.2006.136937.
15. XIAO, Y., HUANG, Z., YIN, H., LIN, Y., WANG, S. In vitro differences between smooth muscle cells derived from varicose veins and normal veins. In: *J Vasc Surg* [online]. 2009, 50, pp. 1149-1154 [citată 12.06.2017]. Disponibil: DOI: 10.1016/j.jvs.2009.06.048.
16. CORCOS, L., DE ANNA, D., DINI, M., MACCHI, C., FERRARI, P.A., DINI, S. Histopathology of great saphenous vein valves in primary venous insufficiency. In:

- Phlebology* [online]. 2004, (47), pp. 304-311 [citat 15.07.20]. Disponibil: <https://www.phlebology.org/histopathology-of-great-saphenous-vein-valves-in-primary-venous-insufficiency/>
17. KNIPP, B.S., GILLESPIE, D.L. Embriology and Development of the Venous System. In: MOWATT-LARSEN E. et al., eds. *Phlebology, Vein Surgery and Ultrasonography*. Springer International Publishing, Switzerland, 2014. pp. 3-7. ISBN 978-3-319-01812-6.
 18. UHL, J.-F., GILLOT, C. The plantar venous pump: anatomy and physiological hypotheses. In: *Phlebology* 2010, 17, pp. 151-158. In: *Phlebology.org*. [online] [citat 19.10.2019]. Disponibil: <https://www.phlebology.org/the-plantar-venous-pump-anatomy-and-physiological-hypotheses/>
 19. CAGGIATI, A. Fascial relations and structure of the tributaries of the saphenous veins. In: *Surgical and Radiologic Anatomy: SRA*. 2000, 22(3-4), pp. 191-196. DOI: 10.1007/s00276-000-0191-3.
 20. CAGGIATI, A. The "interfascial" veins of the lower limbs. In: *Ital J Anat Embryol*. 2005, 110(2 Suppl 1), pp. 97-102.

LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice:**

- ✓ **în reviste din străinătate recunoscute**

1. **BENDELIC, A.,** CEAUSU, A.R. Particularities of S100 expression in patients with venous pathology. In: *Research and Clinical Medicine*. 2019, 3(1), pp. 3-6. ISSN 2360-1124.
2. **BENDELIC, A.,** CATERENIUC, I., CEAUSU, A.R., RAICA, M. Vasa venarum of the saphenous veins from the patients with associated metabolic disorders. In: *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020, 9(1), pp. 9-15. ISSN 2225-7357. DOI: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-1-9-15>.

- ✓ **în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei**

- categoria B+

3. **BENDELIC, A.,** CATERENIUC, I. Vena saphena magna – peculiarities of origin, trajectory and drainage. In: *Moldovan Medical Journal*. 2020, 63(3), pp. 26-31. ISSN 2537-6373 (print). ISSN 2537-6581 (online). DOI: 10.5281/zenodo.3958531.

- categoria B

4. **BENDELIC, A.,** RAICA, M. Particularități histopatologice și imunohistochemice ale venelor varicoase ale membrului inferior. In: *Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2018, 3(17), pp. 44-51. ISSN 2345-1467.

- alte reviste de specialitate

5. **BENDELIC, A.,** CATERENIUC, I. O variantă neobișnuită bilaterală de afluire a venei safene mici: caz clinic. În: *Arta Medica*. 2020, 1(74), pp. 54-57. ISSN 1810-1852.

- **Articole în culegeri științifice:**

- ✓ **în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)**

6. **BENDELIC, A.,** CATERENIUC, I. Venele superficiale și cele perforante ale membrului inferior – morfologie, terminologie și importanță clinică. În: *Probleme actuale ale morfologiei = Actual issues of morphology = Актуальные вопросы морфологии. Materialele conferinței științifice internaționale dedicată centenarului profesorului B.Z.Perlin*. Chișinău, 2012, pp. 100-105. ISBN 978-9975-57-046-6
7. **BENDELIC, A.** Variabilitatea anatomică a venei safene mici. În: *Probleme actuale ale morfologiei = Actual issues of morphology = Актуальные вопросы морфологии. Materialele conferinței științifice internaționale dedicată aniversării a 75 de ani de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*. Chișinău, 2020, pp. 27-32. ISBN 978-9975-57-281-1.

- ✓ **în lucrările conferințelor științifice naționale**

8. **BENDELIC, A.** Nervul safen și leziunile lui în caz de stripping al venei safene mari (revista literaturii). În: *Anale științifice: Zilele Universității, 17-19 octombrie 2012, Ediția a XIII-a. USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. Vol.1: Probleme medico-*

biologice și farmaceutice. Chișinău, 2012, pp. 77-81. ISSN 1857-1719. ISBN 978-9975-918-81-7.

- **Rezumate/abstracte/teze în culegeri științifice:**

- ✓ **în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)**

9. **BENDELIC, A., CATERENIUC, I.** Anatomical variability of the small saphenous vein. In: *Research and Clinical Medicine. Timișoara Anatomical Days. First edition with international participation*. 2019; 3(supplement 1), p. 15.
10. **BENDELIC, A., RAICA, M.** Modifications of extracellular matrix components in the wall of varicose saphenous veins. In: *Research and Clinical Medicine. Timișoara Anatomical Days. First edition with international participation*. 2019, 3(supplement 1), p. 16.
11. **BENDELIC, A., CATERENIUC, I.** Dorsal venous arch of the foot as the origin of saphenous veins. В: *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині», приуроченої 75-річчю заснування Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»*. Чернівці, Україна, 2019, p. 34.

- ✓ **în lucrările conferințelor științifice naționale**

12. **BENDELIC, A.** Modificările microcirculației (vasa vasorum) în venele safene dilatate varicos. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Chișinău: CEP „Medicina”, 2018, p. 85. ISBN 978-9975-82-103-2
13. **BENDELIC, A., RAICA, M.** Densitatea microvaselor în peretele venei safene mari la pacienții cu afecțiuni metabolice asociate. În: *Abstract book. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău: CEP „Medicina”, 2020, p. 18. CZU: 61:378.661(478-25)(082)=135.1=111
14. **BENDELIC, A., CATERENIUC, I.** Vena saphena magna – particularități de origine, traiect și afluire. În: *Abstract book. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău: CEP „Medicina”, 2020, p. 22. CZU: 61:378.661(478-25)(082)=135.1=111

- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**

1. **BENDELIC, A., CATERENIUC, I.** Variabilitatea anatomică individuală a venelor safene în aspect morfoclinic. Certificat de inovator nr. 5810 din 15.12.2020.
2. **BENDELIC, A., RAICA, M., CEAUȘU, A.R.** Imunoexpresia S100 în venele safene non-varicoase la pacienții cu afecțiuni metabolice asociate. Certificat de inovator nr. 5811 din 15.12.2020.
3. **BENDELIC, A., RAICA, M., MELNIC, E.** Algoritmul evaluării modificărilor histopatologice și imunohistochemice prezente în venele safene dilatate varicos. Certificat de inovator nr. 5812 din 15.12.2020.

ADNOTARE

**Bendelic Anastasia „Particularitățile morfoclinice ale venelor safene”,
Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2021**

Structura tezei: Teza este expusă pe 149 de pagini și include: introducere, cinci capitole, concluzii generale, recomandări practice și bibliografia care cuprinde 248 de referințe. Lucrarea conține 62 figuri, 14 tabele, 9 anexe, fiind expusă pe 118 de pagini de text de bază. Rezultatele obținute sunt publicate în 14 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: vene safene, variabilitate anatomică, vene varicoase.

Scopul lucrării: Studiarea morfologiei și a variabilității anatomice individuale ale venelor safene în condiții de normă și în caz de boală varicoasă.

Obiectivele cercetării: Studiarea morfologiei și topografiei componentelor sistemului venos superficial al membrului inferior (origine, traiect, afluenți, anastomoze, joncțiuni, diametre etc.) în condiții de normă și a variabilității individuale. Stabilirea interrelațiilor structurale și topografice ale componentelor sistemului venos superficial al membrului inferior cu trunchiurile și ramificațiile nervilor pieloși din regiune. Evaluarea densității microvasculare și a fibrelor nervoase din componența peretelui venelor safene non-varicoase la pacienții cu ateroscleroză și diabet zaharat asociat. Determinarea modificărilor histopatologice prezente în venele safene varicoase în corelație cu stadiile evolutive ale bolii. Stabilirea rolului endoteliului și a celulelor musculare netede în patogenia bolii varicoase prin aplicarea markerilor imunohistochimici anti-CD34 și anti- α SMA.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost evaluată variabilitatea anatomică individuală a venelor safene la origine, pe traiect și la afluirea acestora în sistemul venos profund. Deși, variantele venoase descrise în acest studiu confirmă în linii largi descrierile anterioare, există și unele diferențe între observațiile noastre proprii și cele descrise în literatură, care incontestabil completează informațiile existente. De exemplu, a fost stabilită duplicitatea și lipsa arcului venos dorsal al piciorului, variante care nu a fost menționate anterior în literatura de specialitate. Studiind structura histologică a peretelui venos a fost determinată densitatea *vasa vasorum* și *nervi vasorum* atât la nivel de adventice, cât și în tunica medie. Au fost analizate modificările structurii peretelui venos în caz de boală varicoasă la diferite etape evolutive a bolii, în special ale componentelor endotelială, matriceală și musculară netedă, rolul principal fiind atribuit celulelor musculare netede vasculare.

Problema științifică soluționată: Rezultatele obținute contribuie la fundamentarea științifică a variabilității înalte a sistemului venos superficial al membrelor inferioare, precum și la înțelegerea etiopatogeniei bolii varicoase, a rolului endoteliului, matricei extracelulare și a miocitelor netede vasculare în rezistența peretelui venos.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: Prezentul studiu vine să argumenteze și să completeze cunoștințele anatomice existente cu informații noi despre morfologia și variabilitatea individuală a sistemului venos superficial al membrelor inferioare atât de necesare chirurgului vascular sau cardiochirurgului. Modificările componentelor celor trei tunici ale peretelui venos argumentează rolul primordial al miocitelor netede vasculare în patogenia bolii varicoase.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele obținute în studiu privind variabilitatea anatomică individuală a venelor safene, morfologia venelor varicoase și non-varicoase sunt implementate în procesul științifico-didactic al Catedrei de anatomie și anatomie clinică, precum și al Catedrei de histologie, citologie și embriologie ale USMF „Nicolae Testemițanu”.

ANNOTATION

Bendelic Anastasia “Morphoclinical peculiarities of the saphenous veins”.
PhD thesis in medical sciences, Chisinau, 2021.

The structure of the thesis: The thesis includes 149 pages with the following structure: introduction, five chapters, general conclusions, practical recommendation and bibliography that comprises 248 references. The thesis contains 62 figures, 14 tables, 9 annexes and 118 pages of the basic text. The obtained results were published in 14 scientific works.

Key-words: saphenous veins, anatomical variability, varicose veins.

The purpose of the study: To study the morphology and individual anatomical variability of the saphenous veins under normal conditions and in case of the varicose disease.

The objectives of the study: To study the morphology and topography of the components of the superficial venous system of the lower limb (origin, path, tributaries, anastomoses, junctions, diameters, etc.) under normal conditions and their individual variability. To establish the structural and topographical interrelations of the components of the superficial venous system with the trunks and rami of the cutaneous nerves of the region. To evaluate the vascular density and the density of nerve fibers in the non-varicose saphenous vein wall in patients with atherosclerosis and associated diabetes mellitus. To determine the histopathological modifications of the varicose saphenous veins in correlation with the evolutionary stages of the chronic venous disease. To determine the role of the endothelium and smooth muscle cells in the pathogenesis of varicose veins by applying anti-CD34 and anti- α SMA immunohistochemical markers.

The scientific novelty and originality: The individual anatomical variability of the saphenous veins at the origin, on the trajectory and at their inflow in the deep venous system was evaluated. Although, the venous variants described in this study broadly confirm the previous descriptions, there are also some differences between our own observations and those described in the literature, which indisputably complement the existing information. For example, the duplicity and the absence of the dorsal venous arch of foot were established, variants that were not previously mentioned in the literature. The density of the *vasa vasorum* and *nervi vasorum* was determined both at the level of the adventitia and of the media. Changes in the structure of the venous wall at different stages of the varicose disease were analyzed, especially the endothelial, matrix and smooth muscle components, the main role being assigned to the smooth muscle cells.

The scientific solved problem: The obtained results contribute to the scientific substantiation of the high variability of the superficial venous system of the lower limbs, as well as to the understanding of the etiopathogenesis of the varicose disease, the role of the endothelium, the extracellular matrix and of the vascular smooth myocytes in venous wall resistance.

The theoretical significance and applicative value of the work: The present study comes to argue and complete the existing anatomical knowledge with new information about the morphology and individual variability of the superficial venous system of the lower limbs so necessary for the vascular and cardiac surgeons. Modifications of the components of the three layers of the venous wall support the primary role of the vascular smooth myocytes in the pathogenesis of varicose disease.

The implementation of the scientific results: The obtained results on the individual anatomical variability of the saphenous veins, morphology of varicose and non-varicose veins, are implemented in the scientific and teaching processes at the Department of anatomy and clinical anatomy, and at the Department of histology, cytology and embryology of “Nicolae Testemitanu” SUMPh.

АННОТАЦИЯ

Бенделик Анастасия «Морфоклинические особенности подкожных вен ноги».
Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2021.

Структура диссертации: Диссертация изложена на 149 страницах и включает: введение, пять глав, основные выводы, практические рекомендации и библиография включающая 248 источников. Работа содержит 62 рисунка, 14 таблиц, 9 приложений и 118 страниц основного текста. Полученные результаты были опубликованы в 14 научных работах.

Ключевые слова: подкожные вены ноги, анатомическая изменчивость, варикозные вены.

Цель работы: Изучение морфологии и индивидуальной анатомической изменчивости подкожных вен ноги в норме и при варикозной болезни.

Задачи исследования: Изучение морфологии и топографии компонентов поверхностной венозной системы нижней конечности (начало, ход, притоки, анастомозы, соустья, диаметры и т.д.) в норме и в условиях их индивидуальной изменчивости. Установление структурно-топографических взаимосвязей компонентов поверхностной венозной системы нижней конечности со стволами и ветвями кожных нервов. Оценка плотности микрососудов и нервных волокон в стенке подкожной вены у пациентов с атеросклерозом и ассоциированным диабетом. Определение гистопатологических изменений, присутствующих при варикозном расширении вен в зависимости от эволюции и стадии заболевания. Установление роли эндотелия и гладкомышечных клеток в патогенезе варикозного расширения вен используя иммуногистохимические маркеры анти-CD34 и анти- α SMA.

Новизна и оригинальность исследований: Была оценена анатомическая индивидуальная изменчивость подкожных вен ноги: в начале, по ходу и при впадении в глубокую венозную систему. Хотя венозные варианты описанные в этом исследовании, в целом подтверждают предыдущие результаты, есть определенные различия между нашими наблюдениями и описанными в литературе, которые, несомненно, дополняют существующую информацию. Например, были установлены удвоение и отсутствие тыльной венозной дуги стопы, варианты, которые ранее не упоминались в литературе. Была определена плотность *vasa vasorum* и *nervi vasorum* как в адвентиции, так и в средней оболочке вен. Были проанализированы изменения структуры венозной стенки при варикозной болезни на разных стадиях заболевания, особенно ее эндотелиальный, матричный и гладкомышечный компоненты, при этом основная роль отводилась гладкомышечным клеткам.

Решённая научная задача: Полученные результаты способствуют научному обоснованию высокой вариабельности поверхностной венозной системы нижних конечностей, а также пониманию этиопатогенеза варикозной болезни, роли эндотелия, внеклеточного матрикса и гладких мышечных клеток в сопротивлении венозной стенки.

Теоретическая и практическая значимость: Настоящее исследование призвано аргументировать и дополнить существующие анатомические знания новой информацией о морфологии и индивидуальной вариабельности поверхностной венозной системы нижних конечностей, столь необходимой сосудистому хирургу и кардиохирургу. Изменения компонентов трех оболочек венозной стенки свидетельствует о первостепенной роли гладких мышечных клеток в патогенезе варикозного расширения вен.

Внедрение научных результатов: Результаты, полученные при исследовании анатомической индивидуальной изменчивости подкожных вен ноги, морфологии нормальных и варикозных вен, внедрены в научно-учебный процесс на Кафедре анатомии и клинической анатомии и на Кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии, ГУМФ им. Николая Тестемицану.

BENDELIC ANASTASIA

**PARTICULARITĂȚILE MORFOCLINICE ALE VENELOR
SAFENE**

311.01. ANATOMIA OMULUI

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: <i>data</i>	Formatul hârtiei 60x84 1/16
Hârtie ofset. Tipar ofset.	Tiraj 50 ex.
Coli de tipar: 2,25	Comanda nr. 1109

SRL Tipografia „Sirius”
MD-2004, Chișinău, str. Lăpușneanu, 2
Tel. (022) 23 23 52