

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

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 617.735-007.17-053.9(043.2)

ANDRONIC SERGHEI

**DIAGNOSTICUL PRECOCE ȘI TRATAMENTUL MODERN AL
DEGENERESCENTEI MACULARE LEGATE DE VÂRSTĂ**

**321.17. – OFTALMOLOGIE
Teză de doctor în științe medicale**

Conducător științific:

CUȘNIR Valeriu,
Doctor habilitat în științe
medicale, profesor universitar

Consultant științific:

NEGARĂ Anatol
Doctor în științe medicale
conferențiar universitar

Autor:

ANDRONIC Serghei

CHIȘINĂU, 2017

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei oftalmologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Conducător științific: Cușnir Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.

Consultant științific: Negară Anatol, doctor în științe medicale, conferențiar universitar.

Referenți oficiali:

Voinea Liliana, doctor în medicină, profesor universitar, București, România.

Sergiu Matcovschi, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.

Componența Consiliului Științific Specializat:

Președinte: Bendelic Eugeniu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.

Secretar: Jeru Ion, doctor în științe medicale, conferențiar universitar.

Membri Consiliului Științific Specializat:

Bodrug Nicolae, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.

Șaptefrățu Lilian, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar.

Corduneanu Angela, doctor în științe medicale, conferențiar universitar.

Ghidirimschi Tatiana, doctor în științe medicale.

Grițco Adriana, doctor în științe medicale.

Smolova Lidia, doctor în științe medicale.

Magdei Corina, doctor în științe medicale.

Susținerea va avea loc la 23 mai 2017, la ora 14:00, în ședința Consiliului Științific Specializat D 50.321.17-01 „Oftalmologie” din cadrul IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165).

Teza de doctor în științe medicale, lucrările științifice în baza cărora se susține teza și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165) și pe pagina web a CNAA (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 20 aprilie 2017.

Secretar științific al Consiliului Științific Specializat,
doctor în științe medicale, conferențiar universitar,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Jeru Ion

Conducător științific,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Cușnir Valeriu

Consultant științific
doctor în științe medicale, conferențiar universitar,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Negară Anatol

Autor

Andronic Serghei

REPERE CONCEPTUALE ALE LUCRĂRII

Actualitatea temei. Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) este în prezent una din cauzele principale a pierderii vederii centrale. Afecțiunea dată implică zona maculară a retinei și odată cu progresarea, afectează întreaga fovee centrală, cauzând o degradare considerabilă a calității vieții. Așa lucruri uzuale cum ar fi cititul, lucrul la calculator, conducerea vehiculului sau recunoașterea fețelor sunt serios afectate sau chiar pierdute. DMLV reprezintă o afecțiune puternic asociată îmbătrânirii și degenerării progresive a țesuturilor retinei, coroidelor și barierei fiziologice dintre ele – membranei Bruch. În pofida faptului că DMLV este a treia cauză a pierderii vederii în lume și prima în țările industrializate, datele epidemiologice despre această maladie rămân a fi eluzive și parțial elucidate [1]. Diagnosticul precoce al DMLV este în măsură nu doar să oprească progresarea afecțiunii, dar și să restabilească acuitatea vizuală (AV) într-o anumită măsură în caz de tratament adecvat. Depistarea DMLV precoce se face luând în considerare vârsta pacientului, istoricul familial, rezultatele investigațiilor instrumentale și reieșind din faptul că DMLV precoce este foarte frecvent asimptomatică. În formele precoce, acuzele pacientului nu sunt informative în stabilirea diagnosticului. Micșorarea AV centrale nu întotdeauna este asociată DMLV și nu este asociată cu severitatea modificărilor morfologice și structurale corio-retiniene.

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Conform datelor lui Klein R., DMLV se întâlnește la 40% din populația mai în vârstă de 40 ani [2]. În grupul de vârstă mai mare de 60 de ani frecvența patologiei este cuprinsă între 58% și 100% [3]. La baza acestor studii meta-analitice a stat clasificarea ce împarte DMLV în precoce și tardivă. Una din provocările actuale ale oftalmologiei constă în lipsa unui consens vis-a-vis de criteriile clinice și instrumentale de diagnostic ale DMLV precoce. Această stare de lucruri este cauzată în mare parte de faptul că la stadiul respectiv afecțiunea este de obicei asimptomatică. La moment, este acceptat că prezența druzelor >125 mkm, a dereglărilor de pigmentare retiniene și vârsta înaintată sunt factori ce permit clasarea unui astfel de caz în categoria DMLV precoce.

Scopul studiului: Evaluarea metodelor contemporane de diagnostic utilizate în aprecierea pacienților cu degenerescentă maculară legată de vârstă și determinarea eficacității terapeutice a principalelor metode de tratament direcționate spre minimalizarea pierderii funcțiilor vizuale.

Obiectivele studiului:

1. Identificarea metodelor de diagnostic capabile să depisteze modificările morfologice incipiente asociate debutului DMLV pentru a diagnostica cât mai precoce manifestările patologiei.
2. Elaborarea unui algoritm de diagnostic și tratament optim în funcție de forma clinică a DMLV.
3. Identificarea pacienților cu risc major de conversie a formei atrofile de DMLV în forma exsudativă și propunerea unor soluții terapeutice fezabile.
4. Realizarea analizei comparative între efectul clinic al celor mai utilizate grupe de preparate în tratamentul DMLV forma atrofile.
5. Asigurarea pierderii minime a funcțiilor vizuale datorită tratamentului aplicat și a monitorizării pacienților în toate stadiile DMLV.

Metodologia cercetării științifice. Lucrarea reprezintă un studiu clinic controlat, cu selectarea randomizată a pacienților, fundamentat pe un spectru larg de metode de cercetare. În cadrul studiului au fost aplicate metode de chestionare, metode moderne de diagnostic computerizat, aplicarea celui mai modern tratament, diverse procedee statistice, sinteza rezultatelor.

Noutatea și originalitatea științifică:

A fost efectuată o evaluare a metodelor contemporane de diagnostic, utilizate în cazul pacienților cu DMLV. S-a propus includerea în managementul DMLV forma atrofică stadiul pre-neovascular a preparatului Anti-VEGF. A fost apreciată necesitatea investigării tomografice și tratamentului tuturor pacienților cu DMLV forma atrofică pentru a preîntâmpina avansarea ei în forma exsudativă și pierderea funcțiilor vizuale.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă:

- A fost elaborat algoritmul optim de diagnostic al pacienților cu DMLV, indiferent de forma clinică.
- S-a efectuat descrierea tomografică a modificărilor retinei specifice pentru fiecare stadiu evolutiv în parte.
- A fost dată descrierea angiografică a membranelor neovasculare (clasice și oculte) în DMLV forma exsudativă.
- A fost determinată metoda cea mai eficientă în diagnosticul DMLV.
- S-a apreciat eficacitatea tratării stadiului tardiv al DMLV forma atrofică cu medicamente anti-VEGF (Bevacizumab).
- Au fost elaborate recomandări practice pentru diagnosticul și tratamentul DMLV în funcție de forma clinică.

Problema științifică soluționată:

Problema științifică soluționată a constat în aplicarea celor mai sensibile metode de diagnostic pentru a aprecia schimbările precoce ale retinei maculare și aplicarea tratamentului specific patogenetic orientat conform stadiului și formei clinice a patologiei DMLV.

Implementarea rezultatelor științifice

Metodele elaborate în cadrul studiului au fost implementate în Clinica Oftalmologie nr.2, la baza IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sfânta Treime", Spitalul Central al Căilor Ferate din Republica Moldova.

Aprobarea rezultatelor obținute

Rezultatele obținute în urma cercetărilor efectuate și concepțiile de bază ale tezei au fost prezentate, comunicate și discutate în cadrul următoarelor foruri științifice naționale și internaționale: A VIII-a Conferință a Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională, 23-25 septembrie 2010; Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală consacrată aniversării a 65-a a învățământului medical superior din Republica Moldova, 13-15 octombrie 2010; I-a Conferință Internațională de Geriatrie și Gerontologie din RM, 21 Septembrie 2012; A 37-a Conferință Națională de Geriatrie și Gerontologie cu Participare Internațională. București, România. 18-21 Octombrie 2012; Participarea la Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală dedicată aniversării a 85-a de la nașterea profesorului universitar, academicianului AȘM „Nicolae Testemițanu”, 17-19 Octombrie 2012; Conferința științifico-practică „Degenerescenta maculară legată de vârstă”, Chișinău, RM, 14 iunie 2013; Participarea la I Congres a Oftalmologilor din Republica Moldova, 25-27 Septembrie 2014; Conferința Științifică aniversarea a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților. Chișinău, Republica Moldova, 5 octombrie 2015; The 13th Black Sea Ophthalmological Society (BSOS), Chisinau, Republic of Moldova from 29 October- 1 November 2015.

Rezultatele cercetării au fost aprobate în cadrul:

- ședinței Catedrei oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 13 din 10.06.2016, Chișinău);
- ședinței seminarului științific de profil (proces-verbal nr. 1 din 18.01.2017, Chișinău).

Publicații la tema tezei: 24 lucrări științifice: 10 articole științifice din Registrul Național al revistelor de profil (cu categorii), 4 teze la forurile științifice internaționale, 6 materiale/teze la

forurile științifice cu participare internațională, 2 materiale/teze la forurile științifice cu participare națională, 1 teză la forurile științifice naționale, o îndrumare metodică, 4 inovații.

Volumul și structura tezei: Teza este prezentată în limba română cu titlul de manuscris. Este formată din: introducere, 4 capitole (inclusiv sinteza rezultatelor obținute), concluzii generale și recomandări practice, bibliografie. Teza este expusă pe 146 pagini text de bază și conține material ilustrativ: 21 tabele, 66 figuri, 7 anexe. Indicele bibliografic include 191 surse de referință.

Cuvinte-cheie: degenerescenta maculară legată de vârstă, tomografie în coerență optică, fluoroangiografia retinei, membrană neovasculară, anti-VEGF, Retinalamin, Bevacizumab, Lymphomyosot, Traumel, BioR, Ocuvite.

CONȚINUTUL TEZEI

1. PARTICULARITĂȚILE ETIOPATOGENETICE, DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ALE DEGENERESCENTEI MACULARE LEGATE VÂRSTĂ (ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIU)

1.1. Degenerescenta maculară legată de vârstă – noțiuni generale

Pentru prima dată în lume modificările maculare legate de vârstă au fost descrise în 1854, când *C.Weld* a prezentat modificările histologice ale druzelor maculare, apoi în anul 1855 *C.Donders* a cercetat și particularitățile clinice. În 1874, *Hutchinson J, Tay W.*, publică lucrarea lor „afecțiunea simetrică, centrală, coroido-retinală ce afectează persoanele vârstnice”. Mai târziu, în 1875 *H.Pagenstercher* și *C.Genth* au depistat și au descris o altă manifestare a degenerescentei maculare – neovascularizația coroidiană subretinală. Pentru a selecta și diagnostica acești pacienți în 1885 *Otto Haab* a denumit și a descris pentru prima dată în lume această patologie – degenerescentă maculară senilă [4].

În diferite perioade de timp patologia a fost denumită diferit așa ca: distrofie centrală a retinei, distrofie centrală senilă, maculopatie senilă, degenerescentă maculară legată de vârstă, distrofie aterosclerotică a maculei, distrofie corioretinală centrală, distrofia de tip Junius-Kuhnt, druze familiale. În prezent în lume s-a format un punct de vedere comun că toate aceste nozologii manifestă o singură patologie care în publicațiile internaționale este denumită ca: „Age related macular degeneration,, (AMD) - Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) [4].

Etiologia.

Până la momentul de față nu există o părere comună care să evidențieze unul sau câțiva factori ce ar determina dezvoltarea DMLV. În schimb, există un consens în ce privește punctul patogenetic de plecare al modificărilor retiniene. În cazul DMLV forma atrofică, momentul trigger îl prezintă apariția druzelor, urmată de confluarea lor, apoi de hipopigmentarea zonelor respective cu instalarea atrofiei geografice. În DMLV forma exsudativă, punctul de plecare îl reprezintă dereglările de vascularizare – micșorarea ariei totale a coriocapilarelor ca urmare a unei stenoze vasculare cronice (Diabet Zaharat, Sindrom Metabolic, Ateroscleroză). Stenoza respectivă va duce la apariția septurilor conjunctive și activarea fibroblastelor, mastocitelor, limfocitelor locale și componentelor complementului cu secreția de factori pro-inflamatori. Acest amalgam de evenimente, luate în complex, vor perturba definitiv circulația sangvină pe segmentul dat. Ca răspuns la hipoxia instalată, EPR va începe să producă factori pro-angiogeni ca VEGF, ceea ce va determina apariția neovascularizării coroidiene [5].

Vârsta este cel mai puternic factor de risc pentru DMLV. Vârsta de 50 de ani a fost luată drept minimum în clasificările internaționale de studiere a modificărilor retiniene în contextul DMLV [6]. Metanaliza studiilor epidemiologice a demonstrat o asociere puternică între vârstă și DMLV [7]. Metanaliza a 3 studii populaționale mari, efectuată de Smith și coat. a demonstrat o prevalență exprimată a DMLV odată cu înaintarea în vârstă [8]. Autorii au comparat datele din studiile Beaver Dam, Rotterdam și BMES (Blue Mountains eye studies). Toate aceste trei studii au utilizat sistemul de gradare

Wisconsins, făcând posibilă compararea ratelor de prevalență. Conform autorilor, incidența DMLV în populația totală a avut o evoluție ascendentă, crescând cu 0,21% în grupul de vârstă 55-64ani, cu 0,85% în grupul 65-74ani, cu 4,59% în grupul 75-84 ani și cu 13,05% la persoanele mai în vârstă de 85 ani. Prin urmare, autorii concluzionează că riscul de a dezvolta DMLV, în segmentul de vârstă 55-85 ani, crește de aproximativ 18 ori înaintând în vârstă.

1.2. Diagnosticul DMLV

În diagnosticul DMLV se utilizează atât metode tradiționale cât și metode moderne computerizate de diagnostic a structurii și funcțiilor retinei (perimetria computerizată, tomografia în coerență optică, angiofluorografie, fotografia fundului de ochi), ce permit depistarea comprehensivă, rapidă și detaliată a modificărilor retinei și coroidei. Metodele clasice de diagnostic, cum ar fi viziometria, aprecierea câmpului vizual central cu ajutorul testului Amsler, determinarea vederii cromatice, oftalmoscopia – reprezintă metoda ce face parte din grupul standard de investigare a oricărui pacient oftalmologic.

1.3. Tratamentul medicamentos al DMLV

Tratamentul DMLV este axat pe principalele verigi patogenetice ale patologiei, astfel direcțiile principale fiind îmbunătățirea circulației coroidiene, micșorarea stresului oxidant asupra celulelor EPR și a celulelor fotosenzoriale, asupra formării de druze, reducerea la minimum a inflamației și prevenirea/stoparea formării membranelor neovasculare. Tratamentul aplicat depinde de forma clinică a patologiei – atrofică/exsudativă, de stadiul evolutiv și gravitatea modificărilor prezente în retină și coroida adiacentă. Reglatorii peptidici – reglarea peptidică a diferitor funcții la nivel celular este una din condițiile de bază în asigurarea homeostazei [9]. Retinalamin – oligopeptid izolat din retina bovinelor. Rezultatele benefice ale preparatului Retinalamin asupra funcțiilor vizuale au relatate în numeroase studii. Tratamentul anti-VEGF are cel mai pronunțat efect mitogen asupra celulei endoteliale. Până la moment, cel mai studiat și implicit cel mai utilizat tratament anti-neovascular este tratamentul de blocare al VEGF. *Bevacizumab (Avastin)* – anticorp umanizat recombinat, anti-mouse, cu o masă moleculară 149 kd. Blochează prin legare toate formele de VEGF-A. Reieșind din importanța stresului oxidativ, rolul substanțelor medicamentoase cu efect anti-oxidant este studiat foarte intens. Este bine știut că carotenoizii au capacitatea de a neutraliza radicalii liberi de oxigen. Luteina și Zeaxantina sunt doi carotenoizi naturali ce se găsesc în retină. Concentrația lor în zona maculară este 5 ori mai mare comparativ cu retina periferică. În opinia lui Mozzafarieh și coaut. [10]. Studiul dereglărilor retinei maculare legate de vârstă (AREDS 1, 2001) a raportat că suplimentele alimentare bogate în carotenoizi, vitamine cu efect anti-oxidant exprimate A, E și C și minerale, în primul rând Zinc contribuie la micșorarea cu 25% a ratei de progresie a bolii spre formele agresive în rândul pacienților cu risc înalt [11]. Trei ani mai târziu, studiul LAST (Lutein Anti-Oxidant Supplementation Trial) a confirmat potențialul efect benefic pe care îl are Luteina în tratamentul DMLV [12]. În studiul AREDS 2, care a fost trial clinic multicentric ce a durat 6 ani, pacienții au primit doze mai mari de Luteină, zeaxantină și acizi grași nesaturați Omega3, în schimb concentrația de Zn a fost micșorată de la 80 mg la 25 mg/zi. Trialul a inclus 4 mii de pacienți. Rezultatele au fost în mare parte asemănătoare cu cele primite în studiul AREDS 1, ceea ce demonstrează că o importanță mare în tratament o au acizii nesaturați combinați cu microelementele, decât doza mare de microelemente [13].

2. MATERIAL ȘI METODĂ DE CERCETARE

2.1 Considerații generale ale cercetării științifice

Studiul a fost bazat pe diagnosticul clinico-instrumental și tratamentul contemporan al unui lot de pacienți cu degenerescență maculară legată de vârstă. Lucrarea a fost efectuată la catedra de Oftalmologie a USMF "Nicolae Testemițanu" în Clinica Oftalmologie N2, la baza IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sfânta Treime", Spitalul Central al Căilor Ferate din Republica Moldova și clinica privată „Microchirurgia Ochiului”.

În conformitate cu scopul și sarcinile cercetării, în studiu au fost incluși 180 pacienți (343 ochi) cu degenerescență maculară legată de vârstă, care au fost divizați în 4 loturi de studiu și lotul de referință. Pentru a determina eficacitatea metodei modificate de diagnostic și de tratament a pacienților cu DMLV, a fost proiectat studiul clinic controlat cu selectarea randomizată a pacienților.

Pentru a nu admite micșorarea numărului participanților sub valoarea minimă admisibilă (emigrare, deces, abandonul tratamentului din proprie inițiativă etc.), am inclus în eșantion încă 10% ochi, asigurând astfel reprezentativitatea loturilor pe întreaga durată a desfășurării studiului.

Prin urmare, 4 loturi de studiu au inclus 271 ochi (142 pacienți), care au fost divizați în dependență de tratamentul aplicat. Dintre ei 68 au fost bărbați (47,89%) și 74 femei (52,1%). Lotul de referință a inclus 72 ochi (38 pacienți). Vârsta pacienților a variat în limitele de la 41 la 81 de ani, cu media de an $63,9 \pm 0,7$ ani. Toți pacienții au fost investigați atât prin metodele tradiționale, cât și prin cele specifice în vederea stabilirii diagnosticului de DMLV. Pacienții au fost monitorizați în dinamică în condiții de staționar, apoi de ambulator (perioada de monitorizare a constituit de la 1 lună – până la 3 ani).

Cu scop de diagnostic, tratament și monitorizare a fost evidentă necesitatea clasificării DMLV.

În studiul nostru am aplicat cea mai utilizată clasificare a DMLV, propusă de Pasesnicova N. și Coroli A., ce are la bază forma clinică a maladiei, conform căreia deosebim formele:

- Neexudativă (atrofică, uscată)
- Exudativă (neovasculară, umedă)

2.2 Selectarea pacienților în studiu

Pentru selectarea pacienților au fost utilizate un șir de criterii de includere și excludere a pacienților în studiul propus de noi.

Criteriile generale de selectare a pacienților în studiu:

- Vârsta nu mai mică de 35 ani și nu mai mare de 85 ani
- Starea psihică adecvată (lipsa maladiilor psihice)

Criteriile oftalmologice de includere în studiu au fost:

- Pacienții care n-au mai urmat tratament conform schemei propuse de noi
- Diagnosticul cert al patologiei confirmat prin:
 - Oftalmoscopie,
 - Câmpul vizual computerizat
 - Tomografie în coerență optică și la necesitate angiofluorografia

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- Vârsta sub 35 ani, și mai mare de 85 ani
- Pacienții cu patologie oftalmologică asociată (Retinopatie Diabetică, Corioretinite, cataractă, pacienții cu procese neoplazice benigne și maligne)
- Diagnostic incert

Diagnosticul patologiei de bază a fost stabilit în baza investigațiilor contemporane complexe și standardelor întărite de Ministerul Sănătății din Republica Moldova. Fiecare subiect inclus în studiu a dat acordul la investigațiile și tratamentul propuse de noi.

2.3 Metodele de diagnostic utilizate în depistarea precoce a pacienților cu DMLV

Pentru abordarea complexă a lotului de pacienți examinați, a fost elaborată o schemă specială cu scopul colectării și notării datelor de interes ale anamnezei și investigațiilor pacienților cu DMLV, ce ne-a permis înscrierea și stocarea rezultatelor obținute.

Fiecare pacient din ambele grupe a fost examinat conform acestei anchete și a fost notat în cadrul ei un șir exact de date generale, date ale diagnosticului tradițional și modern – utile și indispensabile unei tactici ulterioare de tratament și monitorizare în dinamică a pacienților respectivi.

Ancheta a fost elaborată, ținând cont de un șir de factori care n-au mai fost evidențiați până acum în studiile de specialitate pe problema cercetată, în Republica Moldova. Printre acestea se numără:

stabilirea statutului social și economic al fiecărui pacient cu indicarea obligatorie a studiilor, angajarea în câmpul muncii, specialitatea, profesia, vârsta (care reprezintă un factor foarte important în stabilirea grupelor de pacienți în scopul implementării unei strategii eficiente de management al screening-ului DMLV), stabilirea diagnosticului clinic (confirmat prin oftalmoscopie, TCO, CVC și angiofluorografie cu stabilirea tacticii ulterioare de tratament), durata de la debutul maladiei până la inițierea tratamentului, perioada de timp scursă până la recuperarea capacității de muncă și de autodeservire). Ancheta a fost întocmită complet și detaliat, au fost înregistrate toate caracterele necesare studiului aprofundat pentru fiecare bolnav în parte, atât în loturile de studiu, cât și în lotul de referință, implicate în studiu. Ulterior, toate datele au fost adaptate astfel, încât să fie procesate computerizat, ceea ce a dus la excluderea factorului uman, și evitarea greșelilor de interpretare.

Pentru selectarea și examinarea pacienților cu DMLV s-a utilizat clasificarea după vârsta pacientului, sex și abilitatea de muncă. Această clasificare a fost adoptată în 1998 la Congresul Internațional de Geriatrie și Gerontologie din Canada.

În examinarea pacienților un rol important l-a avut anamneza pacientului unde s-au luat în considerație cei mai importanți factori de risc ce pot sta la baza dezvoltării DMLV.

Examinarea acuității vizuale: Toți pacienții incluși în studiu au fost supuși examenului acuității vizuale până la tratament, în timpul și după tratament, deoarece acest test permite determinarea (subiectivă dar calitativă) a capacității ochiului de a aprecia configurația, forma, conturul și detaliile spațiale ale obiectului vizualizat. De aceea, examinarea acuității vizuale a reprezentat un test obligatoriu și important la toți pacienții cu DMLV, indiferent de forma clinică (atrofică sau exsudativă). Testarea pacienților în vederea determinării acuității vizuale a fost efectuată cu ajutorul tabelului Golovin-Sivțev, care este suficient de informativ. Este un test funcțional ce are drept principiu recunoașterea unor litere și/sau semi-inele (inelele Landolt) amplasate pe un tabel, atârnat pe perete la o distanță de 5 metri. În determinarea acuității vizuale am utilizat formula: $AV=d/D$, unde d – este distanța de la care pacientul examinat privește optotipul, iar D – este distanța de la care vede clar optotipul. Un subiect normal emetrop, trebuie să deslușească clar detaliile optotipului din rândul 10 al tabelului, sub un unghi vizual de 1 grad.

Determinarea câmpului vizual central prin testul Amsler cu scop de depistare și analiză a defectelor în câmpul vizual central (micropsii, metamorfopsii, microscotoame) la toți pacienții din studiul nostru cu DMLV a fost determinat câmpul vizual central cu ajutorul testului Amsler (Amsler M., 1953). Este o metodă simplă ce ne-a oferit o informație primară și prețioasă despre schimbările (simțite subiectiv de pacient) din zona maculară. Reprezintă o metodă ce nu necesită aparatură specializată și poate fi efectuată chiar și în condiții de ambulatoriu. Testul Amsler ne-a permis examinarea zonei centrale a retinei până la 10 grade și depistarea scotoamelor centrale și metamorfopsiilor. Prin intermediul acestui test am depistat modificări în câmpul vizual central pe care pacientul nu le-a observat până la testare.

întunecate. Se fixa pe grilă zona în care erau localizate aceste modificări.

Oftalmoscopia retinei

Una din metodele obligatorii de examinare a pacienților cu DMLV incluși în studiu a fost oftalmoscopia retinei și în special a zonei maculare. Oftalmoscopia rămâne prima metodă obligatorie de diagnostic în această maladie. Pentru examinarea pacienților cu DMLV am utilizat nu doar oftalmoscopia directă a retinei, ci și biomicroscopia retinei cu lentilă adițională convexă „non-contact”, ce ne-a permis o oftalmoscopie indirectă de mare exactitate.

A fost efectuat biomicroscopia retinei cu ajutorul lentilei asferice de 90D tip Volk după ce midriază indusă medicamentos (Tropicamid 1%) a atins apogeul (peste 30 minute). Utilizarea acestei metode ne-a oferit o vedere panoramică ideală pentru depistarea celor mai mici modificări patologice ale maculei ce pot pleda pentru diagnosticul de DMLV.

Metodele contemporane (specifice) de diagnostic a DMLV

După aplicarea metodelor tradiționale de diagnostic, am recurs la metodele speciale (contemporane) ce ne-au permis să confirmăm sau să infirmăm cu certitudine diagnosticul prezumtiv și să determinăm toate modificările maculare până la detalii de 5-10 microni, ceea ce nu a fost posibil în cadrul examenului de rutină.

În studiul nostru au fost utilizate următoarele tehnici speciale de diagnostic:

1. Tomografia în coerență optică (TCO)
2. Angiofluorografia (AFG)
3. Perimetria computerizată
4. Fotografierea retinei

Tomografia în coerență optică în diagnosticul modern al degenerescenței maculare legate de vârstă

Toți pacienții cu DMLV incluși în studiu au fost supuși examenului TCO până la tratament și după tratament. Investigația a fost efectuată în cadrul clinicii particulare „Microchirurgia ochiului” și IMSP SCM „Sfânta Treime”, fiind utilizate 2 modele tehnice ale acestei metode:

1. SOCT Copernicus (*Spectral Optical Coherence Tomography*), versiunea programei-4.3.0; dimensiunile scanului 5-10 microni, numărul de A scanuri – 320-1800, cu o viteză de 25 000 scanuri/secundă.
2. Cirrus HD-OCT (*High-Definition Optical Coherence Tomography*) model 4000/400; dimensiunile scanului – 5 microni, numărul de A scanuri 4096, cu o viteză de 27 000 scanuri/secundă.

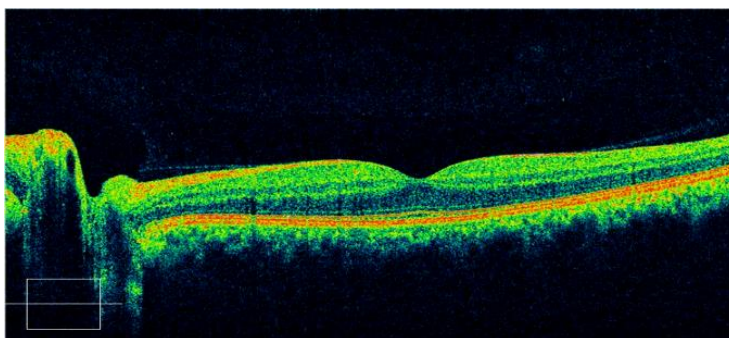


Fig.2.1. Imaginea retinei (zona maculară) în complex cu coroida, fără patologie.
Rezoluție axială.

TCO este o metodă non-invazivă, non-contact de vizualizare a structurilor oculare. La baza funcționării TCO se află o tehnică de cuantificare optică, numită „interferometrie prin coerență joasă” (low-coherence interferometry), descrisă încă de Isaac Newton. Când lumina emisă de sursa aparatului este direcționată către ochi, ea este reflectată de structurile intraoculare, ce posedă proprietăți optice diferite. În așa mod se obține o imagine a ultrastructurii retiniene cu rezoluție axială (longitudinală) de 5-10 microni (Figura 2.1).

Angiografia fluorescentă în diagnosticul modern al pacienților cu degenerescență maculară legată de vârstă

Pentru determinarea modificărilor maculare în DMLV forma exsudativă a fost utilizată una din cele mai informative metode de diagnostic – angiofluorografia, care mai este denumită și „standardul de aur” pentru patologia dată. Examenul pacienților s-a efectuat la clinica privată „Microchirurgia Ochiului”, utilizând în calitate de fluorocrom soluția de fluoresceină. Imaginile au fost preluate cu ajutorul fundus

camera Carl Zeiss, model Meditec AG. Pacienților, care în urma procedurilor diagnostice clasice au fost suspecți de DMLV forma exsudativă, li s-a recomandat efectuarea AFG.

Aplicarea perimetriei computerizate la pacienții cu DMLV

Una din metodele moderne obligatorii și unice de investigație, care a fost folosită la examinarea pacienților cu DMLV, a fost perimetria computerizată. Este o metodă performantă ce ne-a permis să depistăm și să studiem prezența scotoamelor centrale și paracentrale, să apreciem sensibilitatea și funcția retinei și depresia în câmpul vizual la pacienții cu DMLV, rezultatul căreia s-a înregistrat în decibeli (dB). Scala dB este o scală care ne-a permis să variem treptat în mod logaritm intensitatea luminoasă a stimulilor pentru determinarea sensibilității luminoase pragale (a nivelului liminal de percepție luminoasă) în punctele testate ale câmpului vizual central (CVC). Procedul a fost realizat cu ajutorul aparatului OPTOPOL a companiei OPTIMED. În cadrul examenului câmpului vizual la pacienții cu DMLV am utilizat programa Threshold - așa numitul prag de percepție - care constă în începerea cu un stimul luminos foarte slab, a cărui intensitate luminoasă creștea treptat până când pacientul semnaliza pentru prima dată percepția acestuia (primul stimul perceput). Pentru examinare am utilizat programa cu CVC de 10 grade și periferic de 60 grade.

Aplicarea fotografierii retinei la pacienții cu DMLV

Pentru fixarea și monitorizarea în dinamică a modificărilor retinei la pacienții cu DMLV am folosit o metodă modernă de diagnostic prin aplicarea fotografiei retinei. Acest diagnostic l-am efectuat cu ajutorul aparatului retinal camera - Carl Zeiss, model Meditec AG.

Retinal camera a permis fotografierea retinei rapid și fără dilatarea pupilei. A fost util în stabilirea diagnosticului, formei și stadiului bolii, evoluția în timp și eficacitatea tratamentului aplicat. Un aport semnificativ al acestui aparat a fost evaluarea dispoziției vaselor sanguine, a suprafeței maculare și a evaluării modificărilor retinei, caracteristice pacienților cu DMLV.

2.4 Caracteristica loturilor de studiu

Pentru îndeplinirea obiectivelor trasate în studiul dat, cât și în baza rezultatelor obținute prin metodele clasice și moderne de diagnostic, întreg eșantionul de pacienți incluși în studiu a fost divizat în 4 loturi, rezultatele obținute fiind comparate cu cele din lotul de referință.

Lotul de Referință:

Lotul de referință a inclus 38 pacienți (72 ochi – 62 forma atrofică; 10 forma exsudativă) ce au beneficiat de tratamentul cu bioreglatorul peptidic Retinalamin. Vârsta pacienților a variat de la 41 până la 81 ani, vârsta medie fiind de $61,7 \pm 1,8$ ani. Divizarea după sex a inclus: 16 bărbați, ceea ce constituie 42,1% și 22 femei, ce constituie 57,9%, respectiv.

Lotul de studiu I a inclus 37 pacienți (70 ochi – 31 forma atrofică; 39 forma exsudativă) pentru tratamentul Anti-VEGF cu Bevacizumab (Avastin). Vârsta pacienților a variat de la 50 până la 81 ani, vârsta medie – $67,2 \pm 1,6$ ani. Divizarea după sex a inclus: 17 bărbați, ceea ce a constituit 45,95% și 20 femei, ce a constituit 54,05%.

Lotul de studiu II a inclus 36 pacienți (68 ochi – 58 forma atrofică; 10 forma exsudativă) pentru tratamentul cu preparatele Antihomotoxice Traumel S și Lymphomyosot. Vârsta pacienților a variat de la 45 până la 75 ani, vârsta medie $63,9 \pm 1,35$ ani. Divizarea după sex a inclus: 20 bărbați, ceea ce a constituit 55,55% și 16 femei ce a constituit 44,45%, respectiv.

Lotul de studiu III a inclus 37 pacienți (69 ochi – 59 forma atrofică; 10 forma exsudativă) DMLV pentru tratamentul cu BioR 0,5%. Vârsta pacienților a variat de la 45 până la 79 ani, vârsta medie $64,2 \pm 1,3$ ani. Divizarea după sex a inclus: 20 bărbați, ceea ce a constituit 54,05% și 17 femei ce a constituit 45,95%, respectiv.

Lotul de studiu IV a fost format din 32 pacienți (64 ochi – 54 forma atrofică; 10 forma exsudativă) cu DMLV pentru tratamentul cu Ocuvite. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 45 și 75 ani, cu o medie

de 62,5±1,3 ani. Divizarea după sex: a inclus 11 bărbați, ceea ce a constituit 34,37% și 21 femei, ce a constituit 65,62%, respectiv.

2.5 Criteriile de formare a loturilor de studiu

Această divizare a avut la bază un grup de criterii format din forma clinică a DMLV, pe de o parte, și severitatea evoluției bolii, pe de altă parte, de care sufereau pacienții. Prin urmare, a apărut necesitatea de a diviza 2 forme clinice ale bolii în 4 loturi de tratament. Orbirea totală a randomizării nu a fost posibilă datorită prezenței lotului I (tratament anti-VEGF), care este un tratament patogenetic pentru formele exsudative. Respectiv, clasarea pacienților în loturile de studiu a fost făcută în 2 etape. Inițial, au fost selectați pacienții pentru lotul I, ce au beneficiat de tratament cu Bevacizumab. Din totalul de 264 ochi din loturile de studiu, cu DMLV forma atrofică, au fost selectate cazurile cu o evoluție clinică gravă (unde erau prezente druze de dimensiuni mari ce depășesc 124 microni, druze contopite, druze moi, cu decolări masive de epiteliu pigmentar capabile să inducă ulterior decolarea de neuroepiteliu.), iar din 79 ochi cu DMLV forma exsudativă, au fost selectate în lotul I cazurile cu o evoluție clinică severă (prezența membranelor neo-vasculare, cu hemoragii masive retiniene și subretiniene, edem macular cistoid cu prezența de chisturi mari). În urma acestei selectări țintite, au fost identificați 31 de ochi cu DMLV forma atrofică evoluție gravă și 39 ochi cu DMLV forma exsudativă clasică.

După formarea lotului I, au rămas 233 ochi cu formă atrofică și 40 ochi cu formă exsudativă. Clasarea cazurilor rămase în loturi II, III, IV și cel de referință s-a făcut prin randomizare oarbă. Distribuirea a câte 10 ochi cu DMLV exsudativă în respectivele loturi (II, III, IV și de referință), în care tratamentul nu era unul anti-angiogenic, a fost făcut conducându-ne de raționamentul omogenizării subloturilor de studii și pentru a face posibilă compararea rezultatelor tratamentului cu celelalte remedii medicamentoase. Reieșind din acest considerent, în toate loturile, ce nu prezentau tratament patogenetic (II, III, IV și de referință) au fost selectate forme exsudative cu evoluție clinică ușoară și medie.

2.6 Tratamentul aplicat

În lotul I de studiu a fost aplicat tratamentul medicamentos miniminvasiv intravitrian cu preparatul Anti VEGF Bevacizumab (Avastin). Reprezintă un tratament patogenetic ce acționează nemijlocit asupra neovascularizării coroidale, împiedică procesul dezvoltării neovaselor și a permeabilității crescute a peretelui vascular. Bevacizumab leagă și inhibă factorul de creștere al endoteliului vascular A (VEGF), ce induce creșterea neovaselor. În acest mod este argumentat efectul său patogenetic, deoarece acționează nemijlocit asupra cauzei dezvoltării neovaselor și preîntâmpină dezvoltarea lor. Legarea și inactivarea VEGF este posibilă datorită acțiunii fracțiilor solubile a anticorpului monoclonal asupra sa. Tehnica aplicării intravitriene a preparatului anti-VEGF (Bevacizumab): Procedeu a fost efectuat în sala de operație în condiții sterile. În lotul II de studiu a fost aplicat tratamentul cu preparatele antihomotoxice Traumel S și Lymphomyosot. Preparatul Traumel S (2,2ml) constă din 14 componente vegetale și minerale cu acțiune regenerativă, antiinflamatorie, antiexsudativă, imunomodulatorie, antihemoragică asupra retinei. Compoziția preparatului Lymphomyosot (1,1ml) constă din 16 componente vegetale și minerale cu acțiune antioxidantă, de restabilire a metabolismului celular, drenare, detoxificare. Tehnica aplicării: preparatele antihomotoxice au fost administrate parabolbar a câte 0,5ml la fiecare ochi afectat, cu interval de peste o zi, alternând între ele remediile medicamentoase. În lotul III de studiu am aplicat tratamentul cu BioR 0,5%, care este constituit din algele *Spirulina platensis* crescute în condiții artificiale. Mecanismul preparatului BioR 0,5% constă în inactivarea radicalilor liberi, acțiune antioxidantă și de stabilizare a membranelor celulare și lizozomale. De asemenea, menține la un nivel optim echilibrul dintre sistemele de oxidare peroxidică a lipidelor și cel antioxidant (reducerea radicalilor liberi). Tehnica aplicării: Preparatul BioR 0,5 % a fost administrat parabolbar a câte 0,5ml la fiecare ochi. Injecțiile s-au efectuat cu seringă insulinică de 1ml. În lotul IV de studiu a fost aplicat tratamentul cu Ocuvite, ce reprezintă o formulă echilibrată de micronutrienți

esențiali (Lutein, Zeaxantin, bioflavonoizi (anticianozide), Vit. A, C, E, taurin, gingo-biloba, microelemente de Zinc și Seleniu) cu efect antioxidant asupra radicalilor liberi. Tehnica administrării: câte 1 comprimat de 2 ori pe zi în timpul mesei. Cursul de tratament a fost repetat de 3 ori a câte 4 luni consecutiv cu interval de 4 luni, în total 20 luni.

În lotul de referință a fost aplicat tratamentul cu bioreglatorul peptidic Retinalamin ce reprezintă un complex de fracții polipeptidice obținute din retina bovinelor sau porcinelor cu masă moleculară joasă 1000-10000 daltoni, suficientă pentru penetrarea barierei hematoftalmice.

Tehnica aplicării: Retinalamin reprezintă un praf steril liofilizat (5 mg) care a fost dizolvat în 1,0 ml NaCl 0,9%, apoi l-am aplicat parabolbar, zilnic. Cura de tratament a durat 10 zile, în total s-au aplicat 50 mg Retinalamin.

2.7. Procesarea statistică a rezultatelor

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic cu ajutorul softurilor SPSS 16.0 și Microsoft Excel 2007, utilizând metodele corelațională și descriptivă. La determinarea veridicității ipotezei de independență a liniilor și coloanelor, am folosit criteriul TH12 (χ^2). Diferența rezultatelor între mediile rezultatelor a 2 grupuri distincte s-a efectuat prin aplicarea criteriului „t-Student”. Veridicitatea deosebirilor de rată dintre două loturi s-a estimat utilizând și criteriul U-Fischer. Semnificația statistică a rezultatelor primite a fost verificată cu ajutorul criteriului p, valorile mai mici de 0,05 ale căruia erau considerate statistic semnificative.

3. ASPECTELE DE DIAGNOSTIC A MODIFICĂRILOR RETINEI LA PACIENȚII CU DEGENERESCENTĂ MACULARĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ

La toți 180 pacienți cu DMLV incluși în studiu au fost aplicat TCO, obținând cele mai mici modificări vizibile (până la 5-8 microni, în dependență de forma și stadiul patologiei), localizate în straturile retinei. Aceste modificări ale retinei nu au fost depistate oftalmoscopic. În baza imaginilor obținute la TCO a fost posibilă studierea multilaterală a modificărilor retinei. Aplicând examenul TCO au fost determinate multiple modificări ale zonei centrale a retinei, în general, și a maculei în mod special. Modificările maculare la pacienții cu DMLV, ce au fost determinate prin examenul TCO, s-au manifestat prin druze (de dimensiuni diferite), decolare de epiteliu pigmentar al retinei, decolarea retinei neuro-senzoriale, edem macular cistoid, gaură maculară.

Druzele depistate la pacienții cu DMLV din loturile de studii au prezentat depuneri extracelulare de lipofuscină, amplasate între membrana bazală a epiteliului pigmentar al retinei și membrana Bruch. Druzele au fost vizualizate (depistat) ca niște denivelări sub formă de tuberculi, care erau plasate la nivelul epiteliului pigmentar al retinei, între membrana Bruch și stratul coriocalipar adiacent.

Din 180 pacienți (343 ochi) a patru loturi de studiu și cel de referință, prezența druzelor a fost depistată la 314 ochi (91,55%) (Figura 3.1).

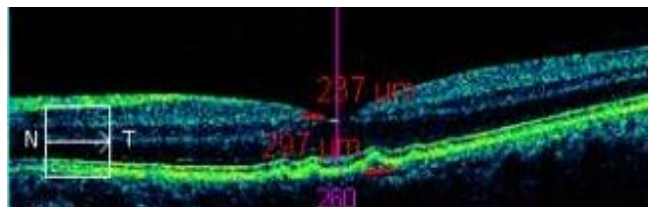


Fig.3.1. Examenul TCO indică niște denivelări și decolări de mici dimensiuni ale epiteliului pigmentar al retinei, sugestive pentru druze macular.

Druzele mici au fost cele cu diametrul de până la ≤ 63 microni, druzele de dimensiuni medii – un diametru cuprins între 63-124 microni, iar cele de dimensiuni mari au prezentat un diametru mai mare de ≥ 125 microni (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Clasificarea druzelor după dimensiuni la pacienții cu DMLV incluși în studiu

Druze	Dimensiuni (microni)	Atrofică (ochi) n=264 (100%)	Exsudativă (ochi) n=79 (100%)	Total ochi n=343 (100%)
Mici	≤63	92 (35,1%)	0	92
Medii	63-124	80 (30,19%)	0	80
Mari	≥125	39 (14,71%)	17 (21,5%)	56
sMici-medii	≤124	29 (10,94%)	0	29
Medii-mari	≥125-63	24 (9,06%)	32 (40,5%)	56
Lipsă druze	---		30 (38%)	30

Din Tabelul 3.1 rezultă că în toate cazurile de DMLV forma atrofică, druzele au fost prezente (total 264 ochi), în timp ce în forma exsudativă nu a fost semnalată prezența lor în 37,9% cazuri (30 ochi).

Druzele dure au avut preponderent dimensiuni mici și medii și nu erau însoțite de decolarea epiteliului pigmentar al retinei. Druzele dure arătau ca niște invaginări la nivelul epiteliului pigmentar al retinei, structura neuroepiteliului și a stratului coriocapilar, adiacent acestor druze, fiind fără modificări morfologice (Figura 3.2). Din punctul de vedere al modificărilor funcțiilor vizuale, prezența acestor druze nu a determinat scăderea acuității vizuale.

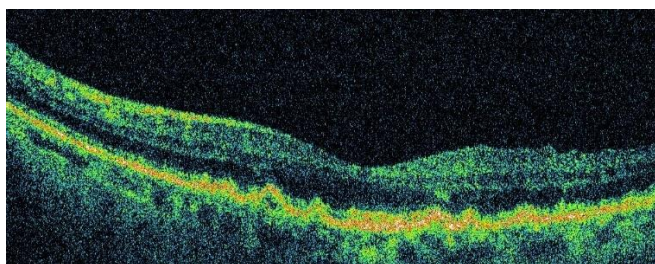


Fig.3.2. Examenul TCO indică niște denivelări și decolări de dimensiuni mici și medii ale epiteliului pigmentar al retinei, sugestive pentru druze maculare dure.

În dinamică, la efectuarea repetată a investigației, a fost determinat o tendință interesantă – a fost observat că numărul mare de druze dure în zona maculară (mai mult de 8-9) obținut la prima tomografie, era asociat cu prezența druzelor moi la tomografia repetată, cu decolarea epiteliului pigmentar al retinei și evoluția mult mai gravă a DMLV, însoțită de scăderea funcțiilor vizuale.

Druzele moi, cel mai frecvent, erau de dimensiuni mari (36,21%) (≥ 125 microni) și aveau tendința de contopire (Figura 3.3). Aceste druze prezentau un aspect cu un contur clar bine definit, fără modificări în stratul retinei neurosenzorial. În timp, la efectuarea repetată în dinamică a TCO, a fost determinat că druzele moi se pot contopi și prezintă un aspect de decolare al epiteliului pigmentar retinal. Aceste modificări structurale erau însoțite la pacienții dați de o scădere a funcțiilor vizuale.

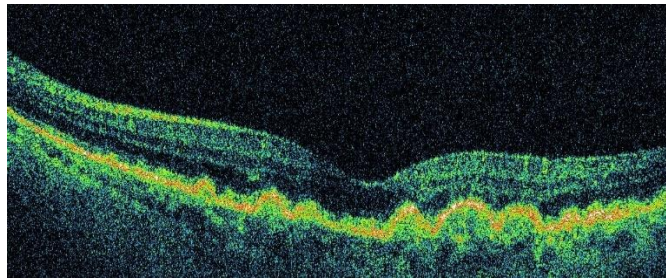


Fig. 3.3. Examenul TCO indică decolări de dimensiuni medii și mari ale epitelului pigmentar al retinei, sugestive pentru druzele maculare moi.

Aprecierea stării epitelului pigmentar al retinei aplicând TCO

Epiteliul pigmentar al retinei este prima structură care trebuie minuțios studiată la examenul TCO, deoarece primele modificări în DMLV își au începutul anume în această structură.

Stratul de epiteliu pigmentar al retinei este o structură ce conține din abundență melanină și drept rezultat al acestei particularități, la examenul TCO, a fost vizualizat cu ajutorul unui contrast înalt, ce ne-a permis de a primi imagini calitative chiar și a unor rupturi și decolări mici. Decolările de epiteliu pigmentar, erau prezentate sub formă de cupolă, pe care le-am măsurat în două planuri (orizontal și vertical) cu scop de monitorizare în dinamică (Figura 3.4).

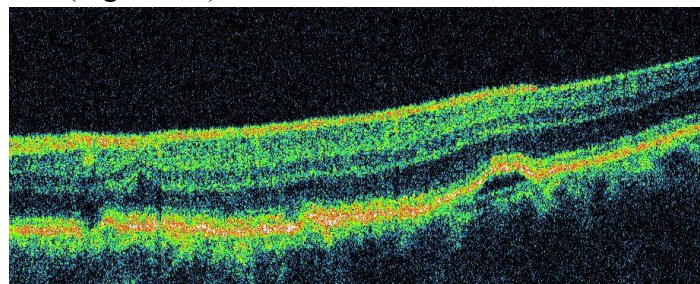


Fig.3.4. Examenul TCO indică o decolare a epitelului pigmentar al retinei cu o acumulare de lichid sub el.

Aprecierea stării retinei neurosenzoriale la pacienții cu DMLV.

La pacienții cu DMLV, în timpul examinării oftalmoscopice au fost suspectate unele modificări în neuroepiteliul retinei, dar nu a fost posibil de evidențiat cu precizie detaliile acestor modificări, dimensiunile și suprafața lor. La examenul TCO, a fost examinat în detalii modificările retinei senzoriale, a regiunii maculare cu depistarea celor mai mici modificări și chiar decolările seroase ale retinei neurosenzoriale. La examinarea prin TCO au fost depistate prezența decolării seroase a retinei neurosenzoriale, localizate în marea majoritate a cazurilor în regiunea subfoveolară a retinei. Au fost depistate și modificări de decolare a retinei neurosenzoriale, localizate și în regiunile parafoveolare, mai rar întâlnite perifoveolar. La acești pacienți, sub retina neurosenzorială au fost observate acumulări de lichid în zona centrală a retinei cu contur clar și bine delimitat (Figura 3.5).

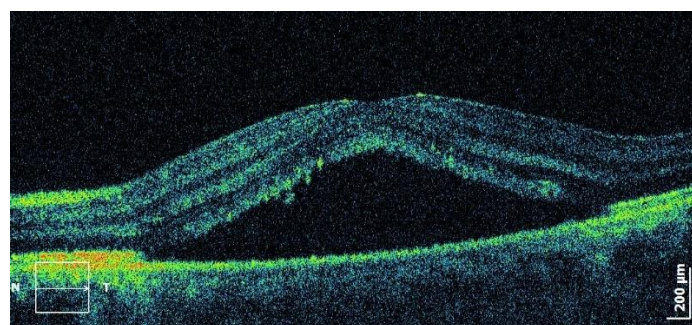


Fig.3.5. Examenul TCO arată dereglarea continuității epitelului pigmentar al retinei cu decolare seroasă a acestuia și acumulare de lichid în zona centrală a retinei.

Utilizarea TCO a permis nu doar depistarea și diagnosticul pacienților cu DMLV, dar și aprecierea stadiului dezvoltării patologiei date. Totalul de 343 ochi a patru loturi de bază și cel de referință, incluși în studiu, a fost divizat după stadiul bolii. Drept urmare a analizei imaginilor primite în urma tomografiei, au fost stabilite patru stadii ale DMLV: 1. Precoc; 2. Intermediar; 3. Tardiv; 4. Final (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Clasificarea după stadii a DMLV în baza TCO

Stadiul bolii	Nr.ochi	% ochi
Stadiul I	117	34,11
Stadiul II	137	39,94
Stadiul III	84	24,49
Stadiul IV	5	1,46
Total	343	100

3.2. Particularitățile angiofluorografice ale modificărilor retinei și coroidei adiacente la pacienți cu DMLV în dependență de structurile afectate.

Cu ajutorul AFG au fost puse în evidență următoarele modificări morfologice ale retinei și coroidei: 1. Prezența druzelor; 2. Modificări de hiper- și hipopigmentare ale EPR; 3. Atrofia geografică a EPR; 4. Neovascularizația coroidei (Ocultă și Clasică); 5. Decolarea fibro-vasculară a EPR; 6. Decolarea seroasă a EPR; 7. Edem macular cistoid.

Interpretarea angiofluorografică a druzelor în DMLV.

Fenomenele angiofluorografice în druze, la subiecții cu DMLV, survin datorită modificărilor EPR și compoziției chimice a druzelor. La examenul AFG am depistat că la pacienții cu DMLV, atrofia EPR contribuie la apariția fenomenului „defect de fereastră”. A fost stabilit că la examenul angiofluorografic druzele începeau să capteze fluoresceina destul de timpuriu, când avea loc umplerea vaselor coroidei. La examenul AFG al pacienților cu DMLV, care prezentau druze difuze, rezultatul fluorografic era asemănător unui „cer cu stele” (Figura 3.6b). Aceste druze erau de formă identică, rotundite și hiperfluorescente.

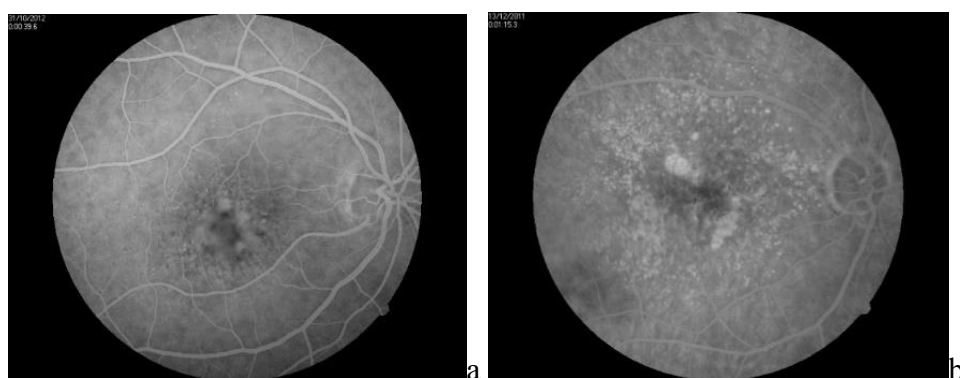


Fig.3.6 (a,b). Desenul angiofluorografic reprezintă captarea de către druze a fluoresceinei.

Interpretarea angiofluorografică a atrofiei geografice a EPR în DMLV

La examenul AFG, atrofia EPR se prezenta ca un sector plat hiperfluorescent. Asemenea modificări au fost apreciate în 34 ochi. În cazul hiperfluorescenței cauzate de defectul de fereastră, a fost posibilă vizualizarea vaselor mari ale coroidei.

Interpretarea angiofluorografică a neovascularizației coroidei în DMLV

La examenul AFG au fost depistate ambele forme de neovascularizație – clasică și ocultă, însoțite de hemoragie, exsudate, dereglări de pigmentație sau decolare de EPR. Din totalul de 343 ochi au fost selectați pentru examinarea AFG doar acei ochi care au prezentat DMLV forma exsudativă (ochi/pacienți 99/71). Din acest total, au fost examinați 72 ochi (50 pacienți). Din ei, la examinarea AFG, fenomenul de neovascularizare coroidiană a fost pus în evidență în 100% cazuri. În baza tabloului morfologic s-a făcut discriminarea acestor cazuri în 2 subtipuri: a. Clasică și b. Ocultă .

3.3. Interpretarea modificărilor maculare în DMLV aplicând perimetria computerizată.

Studiul a vizat depistarea modificărilor în câmpul vizual pe o rază de 10 grade, dar pentru a aprecia starea retinei paramacular a fost efectuat examenul PC și la 60 grade.

Perimetria computerizată a fost efectuată la toți pacienții la ambii ochi. La subiecții supuși examenului PC la 10 grade a fost o densitate mare a punctelor testate, ceea ce a constituit 2 grade, ca să fie o distanță ideală pentru determinarea scotomului central.

A fost depistat prezența scotomului central la 210 ochi, ceea ce constituie 61,22% din toți ochii supuși examenului PC (loturile de studiu și de referință). Dintre care 79 ochi au prezentat forma exsudativă a DMLV, ceea ce a constituit 100% din lotul pacienților cu forma exsudativă a DMLV și 23,03% din totalul de ochi supuși examenului PC. Forma atrofică a DMLV cu scotom central a fost depistată la 131 ochi, ceea ce a constituit 49,62% din pacienții cu forma atrofică a DMLV și 38,19% din totalul de ochi supuși examenului PC (Figura 3.7).

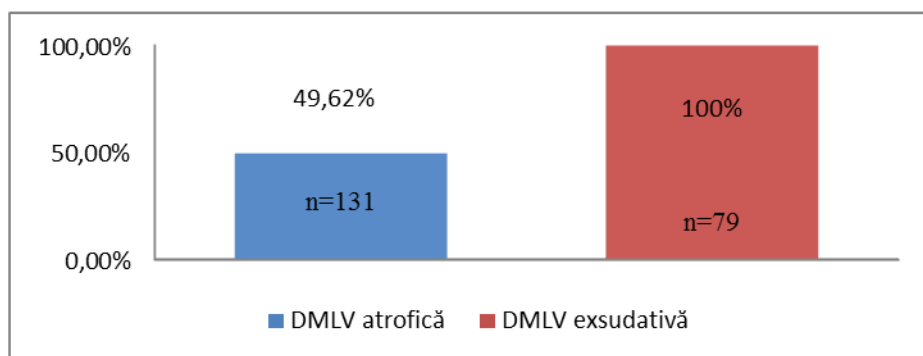


Fig.3.7 Reprezentarea grafică a cotei părți a scotomului central în loturile de pacienți cu DMLV forma exsudativă, atrofică

În urma măsurărilor efectuate cu ajutorul PC am făcut o divizare a scotoamelor centrale în scotoame până la 5 grade și scotoame până la 10 grade, respectiv. Această divizare este foarte importantă în cazul monitorizării în timp a evoluției bolii la pacienții cu DMLV fără tratament și la cei supuși tratamentului corespunzător stadiului și formei bolii. Din 230 ochi cu DMLV, la care a fost depistat prezența scotomului central, a fost obținut 37 ochi (16,1%) la care era prezent scotomul până la 10 grade și 193 ochi (83,9%) la care era prezent scotomul central până la 5 grade de la punctul de fixare.

Toți 180 pacienți (343 ochi) au fost supuși și examinării PC la 60 grade unde a fost evaluată prezența sau absența scotomului central ce depășește 10 grade de la punctul de fixare. Din 343 ochi examinați a

fost depistat prezența unui scotom ce depășește 10 grade, ajungând până la 15 și 22 grade de la punctul de fixare la 20 ochi (5,83%) cu forma exsudativă a DMLV și la 7 ochi cu forma atrofică (2,04%).

A fost depistat prezența scotomului paracentral de la punctul de fixare, localizat în diferite cadrane, care nu ajungea până la 60 grade. Scotoame paracentrale au fost depistate la 64 ochi (18,65%) din toți subiecții supuși PC la 60 grade de la punctul de fixare. În dependență de dimensiunile scotomului au fost obținute scotoame până la 5 grade, și mai mari de 5 grade.

3.4. Fotografierea retinei

Fotografierea retinei a permis urmărirea în dinamică a aspectului oftalmoscopic al retinei. Un interes deosebit a prezentat urmărirea în dinamică a druzelor maculare, indiferent de dimensiuni – mici, medii, mari; aspect – solitare sau contopite; localizare topografică – în foveolă, fovee, para- și perifoveolar; consistență – dure, moi.

4. ANALIZA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI APLICAT LA PACIENȚII CU DEGENERESCENTĂ MACULARĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ

4.1 Eficacitatea preparatului Retinalamin (Lotul de Referință)

Una din direcțiile contemporane selectate pentru tratamentul pacienților cu DMLV a fost aplicarea bioreglatorului peptidic Retinalamin (5mg) parabulbar. Tratamentul cu Retinalamin a fost aplicat la 72 ochi din care 62 ochi (86%) cu forma atrofică, 10 ochi (14%) cu forma exsudativă. Conform vârstei, până la 44 ani au fost 2 pacienți (ambele femei); cu vârsta cuprinsă între 45-64 ani au fost 22 pacienți (11 bărbați și 11 femei); cu vârsta cuprinsă între 65-74 ani au fost incluși 9 pacienți (2 bărbați și 7 femei); cu vârsta cuprinsă între 75-84 ani au fost 5 pacienți (3 bărbați și 2 femei).

La ziua a 5-a după inițierea tratamentului, răspunsul a fost practic inexistent față de Retinalamin. Din toate formele atrofice au manifestat o dinamică pozitivă a AV, doar 2 ochi, în timp ce din formele exsudative dinamică pozitivă nu a fost depistată, iar la un ochi a fost determinată scăderea AV cu 0,01. Din toate formele atrofice, cea mai importantă îmbunătățire, a AV, a fost atestată la valorile 0,09-0,1, numărând 1 ochi, ceea ce a constituit (1,38%) din numărul de ochi în lot și, respectiv 1,61% din totalul formelor atrofice ($P < 0,01$). La finele tratamentului (a 10-a zi), a fost verificată repetat AV la pacienții din lotul de referință (Tabelul 4.1).

Prin urmare, la externare, pacienții tratați cu Retinalamin au manifestat o majorare $AV = 0,1-0,09$ în majoritatea cazurilor (36,11%), comparativ cu ziua a 5-a, când o asemenea îmbunătățire a fost stabilită doar la 1,38%. A fost înregistrată o majorare de peste 26 de ori a AV în categoria dată. Un mare succes a fost determinat la rubrica $AV = 0,2-0,3$ unde la ziua a 5-a nu era nici un caz de îmbunătățire, pe când la externare a fost observată o majorare de 19,44%. La analiza AV pe formele clinice, cea mai înaltă performanță a fost obținută în rândul pacienților cu DMLV forma atrofică. Formele exsudative au manifestat o îmbunătățire semnificativă la valorile 0,01-0,05, majoritatea din aceste cazuri avansând de la valoarea „Fără modificări”. După 10 zile de tratament, numărul ochilor cu îmbunătățire a ajuns la 70%. Însă, în pofida acestor modificări, la compararea valorilor AV în formele exsudative la a 5-a și a 10 zi, nu a fost obținută diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$).

Peste o lună de la finisarea tratamentului, a fost depistată o creștere a numărului de ochi cu AV la valorile 0,01-0,05 și 0,2-0,3. Pe de altă parte, performanța AV în grupele 0,06-0,08 a fost micșorat cu 5 cazuri pe contul creșterii numărului în lotul 0,2-0,3. La analiza generală a valorilor AV, obținute la 10 și 30 zile respectiv, a fost obținută o diferență statistic semnificativă în ambele forme clinice ($p < 0,001$) (Tabelul 4.1.).

Tabelul 4.1. Valorile AV la 30 zile după finisarea tratamentului cu Retinalamin

Forma Clinică	AV Fără modificări	AV 0,01- 0,05	AV 0,06- 0,08	AV 0,09-0,1	AV 0,2-0,3	AV 0,4- 0,5	Total
DMLV Atrofică	14	7	1	26	14	-	62
DMLV Exsudativă	4	6	0	-	-	-	10
Total	18*** (25%)	13*** (18,1%)	1*** (1,38%)	26*** (36,11%)	14*** (19,44%)	0	72 (100%)

p<0,05*, p<0,01**, p<0,001***

Peste o lună de la finisarea tratamentului, a fost depistată o creștere a numărului de ochi cu AV la valorile 0,01-0,05 și 0,2-0,3. Pe de altă parte, performanța AV în grupele 0,06-0,08 a fost micșorat cu 5 cazuri pe contul creșterii numărului în lotul 0,2-0,3. La analiza generală a valorilor AV, obținute la 10 și 30 zile respectiv, a fost obținută o diferență statistic semnificativă în ambele forme clinice (p<0,001).

La examinarea computerizată a CVC, scotomul centrală a fost depistată la 34 ochi forma atrofică, ceea ce constituie 54,83% din totalul ochilor cu DMLV forma atrofică incluși în lotul cu Retinalamin, la 10 ochi (100%) forma exsudativă. În total, în lotul I au fost diagnosticați 44 ochi cu scotom centrală, ceea ce a constituit 61,11% din toți ochii din lotul de referință.

În timpul examinării CVC, a fost luate în considerație erorile pacientului în timpul examenului. La prezența erorilor ce depășeau limita minimă admisibilă, investigația se repeta altă dată.

La finele tratamentului, pacienții din lotul dat au prezentat o micșorare a scotomului central la 23 ochi, ceea ce constituie 52,27% din cei 44 ochi care prezentau scotom central la debutul tratamentului.

Tomografia în coerență optică

Pentru monitorizarea modificărilor retinei ne-am propus examinarea repetată în dinamică a pacienților prin tomografia în coerență optică, care ne-a permis să facem măsurările retinei cu o precizie de până la un micron. Valorile obținute în lotul I le-am comparat cu valorile din lotul de referință.

Grosimea retinei la ochii cu DMLV atrofică până la tratament a variat 189 și 367microni cu o medie de 249±6,65, iar la formele exsudative media a constituit 328,1±8,77. La finele tratamentului, diferența a fost în medie de 25,19 și 50,1 pentru fiecare forma clinică, aceste diferențe fiind statistic semnificative (p<0,001).

În lotul de referință, druze au fost diagnosticate la toți cei 72 ochi (100%). Din ele, druze doar de dimensiuni mici (<64 microni) au fost diagnosticați în 30 ochi (41,66%), toți ochii prezentând forma atrofică a DMLV. Combinația dintre druze mici și medii (64-124 microni) – în 25 ochi (34,72%), iarăși doar în formele atrofice; doar druze medii – în 8 ochi (11,11%), dintre care 7 la forma atrofică și un ochi forma exsudativă. Combinația dintre druzele medii și mari a fost diagnosticată în 9 ochi (12,5%) – toate în formele exsudative. Doar druze mari n-au fost depistate. Duzele de dimensiuni mici, au avut tendința de micșorare marcată, până la dispariția totală a lor. Druzele de dimensiuni medii (64 și 124 microni), au avut o tendință de dispariție sau micșorare până la nivelul druzelor mici, în timp ce druzele de dimensiuni mari au avut tendința de a ajunge la nivelul druzelor medii.

Din totalul de ochi ai lotului de referință, la 14 ochi (19,44%) au fost depistate decolări de EPR, dintre care 6 ochi cu formă atrofică și 8 cu cea exsudativă. La repetarea TCO, după finisarea tratamentului, a fost obținut o nivelare a EPR în 4 cazuri (66,67%) (Figura 4.5 a, b). Din formele exsudative, micșorarea denivelării de EPR a fost obținută în 4 cazuri (50%).

4.2. Eficacitatea tratamentului Anti-VEGF cu Bevacizumab (Lotul I)

În lotul de studiu I au fost incluși 37 pacienți (70 ochi) cu DMLV la care a fost aplicat tratamentul cu preparatul Anti-VEGF Bevacizumab (Avastin). Vârsta pacienților incluși în lotul I a variat de la 50 până la 81 ani, cu o medie de vârstă de $67,2 \pm 1,6$ ani. Din 70 ochi incluși în acest lot, 39 ochi au fost cu forma exsudativă, ceea ce a constituit 55,71%, iar 31 ochi cu forma atrofică, ceea ce a constituit 44,29%. Pacienți cu vârsta până la 44 ani n-au fost incluși în acest studiu. Au fost 14 pacienți cu vârsta cuprinsă între 45-64 ani (9 bărbați și 5 femei); cu vârsta cuprinsă între 65-74 ani au fost incluși 12 pacienți (5 bărbați și 7 femei); cu vârsta cuprinsă între 75-84 ani au fost incluși 11 pacienți (3 bărbat și 8 femei); cu vârsta mai mare de 85 ani n-a fost inclus nici un pacient.

Alegerea dată a fost făcută luând în calcul considerentul că, din punct de vedere patogenetic, Bevacizumab este cel mai specific medicament utilizat în studiul nostru. Prin urmare, au fost comparați 39 versus 10 ochi (lot Bevacizumab/lot de referință) cu DMLV forma exsudativă și 31 versus 62 ochi (lot Bevacizumab/lot de referință) cu DMLV forma atrofică, respectiv.

Pentru a aprecia eficacitatea tratamentului în dinamică, pacienții lotului I (Bevacizumab) au fost supuși aprecierii AV la o lună de la debutul administrării. Astfel, trendul răspunsului pozitiv al formelor exsudative la Bevacizumab a continuat (Tabelul 4.2). Fără modificări, peste o lună de la inițierea tratamentului, a rămas doar 1 ochi. O majorare semnificativă a fost atestată la valorile 0,09-0,1 și 0,2-0,3. La compararea rezultatelor primite după 10 și 30 zile, în cazul formelor exsudative tratate cu Bevacizumab, a fost stabilită o diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$). În lotul de referință fără nici o îmbunătățire a performanței vizuale, au fost 4 ochi. Cum și era de așteptat, diferența între valorile AV a formelor exsudative din lotul I și cel de referință după 30 zile de tratament, a fost statistic semnificativă ($p < 0,001$), similar cu rezultatele după primele 10 zile de tratament.

Tabelul 4.2. Valorile AV la o lună după debutul tratamentului în lotul cu Bevacizumab și lotul de Referință cu DMLV forma exsudativă

Acuitatea Vizuală (o lună)	Lotul I, nr.ochi (%) (Anti VEGF)	Lotul de Referință, nr.ochi (%) (tratament tradițional)
0,4-0,5	0	0
0,2-0,3	6(15,38%)*	0
0,09-0,1	6(15,38%)*	0
0,06-0,08	5(12,82%)*	0
0,01-0,05	21(53,85%)*	6 (60%)*
fără modificări	1(2,56%)*	4 (40%)*
Total ochi	39 (100%)*	10 (100%)*

$p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$

Formele atroifice de DMLV din lotul I, au manifestat o continuare a îmbunătățirii AV (Tabelul 4.3). La o lună după debutul administrării Bevacizumabului, doar 2 ochi au rămas fără modificări. Cea mai bună îmbunătățire a vederii a fost de 0,2-0,3 și s-a atestat la un ochi din punct de vedere numeric, cei mai mulți ochi au înregistrat o performanță de 0,09-0,1 (51,61%), în timp ce după primele 10 zile de tratament așa valori nu atinsese nici un ochi. Diferența AV după o lună a fost statistic semnificativă față de cele obținute la 10 zile ($p<0,001$). La compararea rezultatelor după 30 zile, între formele exsudativă și atrofică din lotul de referință, a fost obținută diferență statistic semnificativă ($p<0,001$).

Tabelul 4.3. Valorile AV la o lună după debutul tratamentului în lotul cu Bevacizumab și lotul de Referință cu DMLV forma atrofică

Majorarea AV (a 30-a zi)	Lotul I, nr.ochi (%) (tratați cu Bevacizumab)	Lotul de referință, nr.ochi (%)
0,4-0,5	-	-
0,2-0,3	1 (3,24%) ***	14 (22,6%)***
0,09-0,1	16 (51,61%)***	26 (41,9%)***
0,06-0,08	6 (19,35%)***	1 (1,61%)***
0,01-0,05	6 (19,35%)***	7 (11,3%)***
fără modificări	2 (6,45%)***	14 (23,39%)***
Total ochi forma atrofică	31 (100%)***	62 (100%)***

$p<0,05^*$, $p<0,01^{**}$, $p<0,001^{***}$

A treia verificare a AV a avut loc la 3 luni de la debutul tratamentului cu Bevacizumab. Conform rezultatelor primite, a fost remarcată o dinamică a performanței AV la tratamentul cu Bevacizumab ce a avut un trend pozitiv la formele exsudative. Astfel, cea mai numeroasă îmbunătățire a AV după 3 luni a fost egală cu 0,2-0,3 ($n=21$). La compararea rezultatelor a fost primit diferență statistic semnificativă între toate perioadele de verificare a AV. Această diferență a devenit și mai pronunțată la compararea datelor colectate în ziua a 10-a cu cele peste 3 luni ($p<0,001$). La examenul CVC, scotomul central a fost depistat la 100% ochi cu DMLV forma exsudativă. În cazul formelor atroifice scotomul centrală a fost diagnosticat în 74,19% cazuri ($n=23$). Prin urmare, numărul total de cazuri cu scotom central în lotul I a constituit 62 ochi, ceea ce reprezintă 88,57%. La examinarea repetată a CVC a fost determinat că suprafața scotomului central s-a micșorat în 61,43% (43 ochi), iar în 38,57 % (27 ochi) schimbări nu s-au produs, din toți 70 ochi ce au urmat trei injecții de Bevacizumab intravitrian cu interval de o lună.

Tomografia în coerență optică

Tomografia în coerență optică ne-a permis să evaluăm starea reală a retinei la ochii cu DMLV de până și după tratamentul cu Bevacizumab intravitrian. Până la aplicarea tratamentului anti-VEGF, grosimea retinei la ochii din lotul I cu DMLV forma exsudativă varia între 510 și 560 microni cu o medie de $546,9 \pm 7,13$. Grosimea retinei la ochii cu DMLV forma atrofică, din lotul I, a variat între 510 și 561 cu o medie de $444,65 \pm 10,22$. A fost efectuată măsurarea grosimii zonei centrale a retinei după repetarea fiecărei injecții intravitriene cu Bevacizumab. Din 39 ochi cu forma exsudativă (100%) la 1 ochi (2,56%)

grosimea retinei a rămas nemodificată chiar și după 3 injecții intravitriene, valoarea fiind de 350 micrometri. La 38 ochi (97,44%) grosimea retinei a diminuat după fiecare din cele trei injecții cu Bevacizumab. Astfel, după prima injecție grosimea retinei a diminuat în mediu cu $81,67 \pm 5$ micrometri, după a doua injecție cu $80,69$ micrometri, iar după injecția a treia cu $127,51$ micrometri. Astfel grosimea medie a retinei după a treia injecție intravitriană cu Bevacizumab a ajuns la valoarea medie de $256,92 \pm 5,3$ micrometri. Formele atrofice de DMLV din lotul I au manifestat o regresie a grosimei retiniene după fiecare injectare. La o lună media grosimii a fost de $358,52 \pm 8,49$ micrometri, la 2 luni de $299,13 \pm 6,45$ micrometri, iar la 3 luni de $244,87 \pm 6,42$ micrometri. Rezultatele obținute demonstrează faptul că formele exsudative făceau salt calitativ mai mare după fiecare injectare, în timp ce formele atrofice invers, au realizat cea mai importantă subțiere după prima administrare de Bevacizumab, intensitatea răspunsului diminuându-se după fiecare administrare ulterioară. La compararea datelor AV și grosimei retiniene la 3 luni, a fost obținută corelație statistic semnificativă după Pearson ($p=0,032$). În cazul ambelor forme clinice tratate cu Bevacizumab, a fost obținută diferență statistic semnificativă ($p<0,001$).

4.3. Eficacitatea tratamentului cu preparatele antihomotoxice Traumel S și Lymphomyosot (Lotul II)

Pacienții care au beneficiat de tratament antihomotoxic au format lotul de studiu II. Acest lot a fost constituit din 68 ochi. Conform formei clinice, 58 ochi au prezentat DMLV forma atrofică (85,29%), în timp ce forma exsudativă a fost diagnosticată la 10 ochi, ceea ce a constituit 14,71% din numărul total de ochi din lotul dat. Din totalul de pacienți ai lotului II ($n=36$), 26 au prezentat DMLV forma atrofică la ambii ochi, 4 pacienți – DMLV forma atrofică la un ochi fără modificări la ochiul par, 4 pacienți cu DMLV forma exsudativă la ambii ochi și 2 pacienți cu forma atrofică a patologiei la un ochi și exsudativă la ochiul par. Conform vârstei, în lotul II nu au fost pacienți mai tineri de 44 ani. Cu vârsta cuprinsă între 45-64 ani au fost 13 pacienți: 6 bărbați și 8 femei; cu vârsta cuprinsă între 65-74 ani au fost incluși 20 pacienți: 13 bărbați și 7 femei; cu vârsta cuprinsă între 75-84 ani au fost incluși 2 pacienți: 1 bărbat și o femeie. În lotul II dinamica AV a fost apreciată la finele tratamentului (după 10 zile). Din cele expuse se observă că administrarea de Traumel S și Lymphomyosot în DMLV, a favorizat o îmbunătățire semnificativă a AV, atât pentru formele atrofice, cât și pentru cele exsudative, în comparație cu aplicarea doar a tratamentului convențional.

Analizând modificările AV, a fost remarcat că în lotul II s-a monitorizat o creștere a AV chiar cu 0,2-0,3 la 2 pacienți, ceea ce nu a fost depistat în lotul de control. În lotul de referință, numărul de ochi fără modificări ale AV după tratament la ziua a 10-a a fost mai mic în comparație cu lotul ce a beneficiat de medicație antihomotoxică (33,83% versus 39,66%) la formele atrofice și mai mare la formele exsudative (60% versus 50%). Comparând valorile rezultatelor AV înregistrate la finele tratamentului, între loturile II și cel de referință a fost semnalată o diferență statistic semnificativă ($p<0,001$). În comparație cu lotul de referință (Retinalamin) am decis să nu examinăm AV la ziua a 5-a, dar să o facem la finele curei de tratament. A fost constatat că în lotul de referință majorarea AV cu 0,2-0,3 a depășit AV în lotul II. Dacă în lotul I a fost depistată această majorare la 6,46%, atunci în lotul II numai la 3,44%. Îmbunătățirea AV cu 0,09-0,1 în lotul de referință a cuprins majoritatea ochilor din lot și a avut o cotă parte egală cu 41,93% în comparație cu lotul II, unde această majorare a fost depistată doar la 1,72%. A fost depistat că majorarea AV cu 0,06-0,08 a fost mai evidentă în lotul II, constituind 20,7% din totalul ochilor incluși în lot, comparativ cu 9,68% semnalate în lotul de referință. De asemenea, a fost determinat o diferență și la AV 0,01-0,05, unde a fost constatat că în lotul de referință o asemenea dinamică a fost înregistrată în 8,06%, pe când în lotul II în 34,48% cazuri. Fără modificări în lotul de referință am determinat 33,87% cazuri, comparativ cu lotul II cu 39,66% înregistrate. La compararea rezultatelor între loturile de referință și II a fost obținută diferență statistic semnificativă ($p<0,001$). La

compararea performanței AV după tratament a ochilor cu DMLV forma exsudativă, rezultatele obținute au fost nesemnificative, în lotul tratat cu preparate antihomotoxice numărul cazurilor cu îmbunătățire fiind cu 10% mai mare. Atât în lotul de referință, cât și în lotul II îmbunătățirea AV a fost doar cu 0,01-0,05.

Examinarea CVC a fost făcută pe o rază de până la 10 grade. În lotul II, din 68 ochi (100%) la 3 ochi (4,41%) a fost monitorizată o sensibilitate a retinei cuprinsă între 21-24 dB, ceea ce poate fi considerat drept „în limitele normei permise”. La 65 ochi (95,59,47%) a fost determinat sensibilitatea retinei mai mică de 21 dB, valorile variind între 11-20 dB cu o medie de $15,08 \pm 0,39$ dB pentru formele atrofice și $7,7 \pm 1,13$ dB pentru formele exsudative. La examinarea repetată, după aplicarea tratamentului cu Traumel S și Lymphomyosot, sensibilitatea retinei a crescut la formele atrofice la 58 ochi (85,29%) din totalul de ochi 68 ochi (100%). Doar la 6 ochi (10,34%) nu a fost obținută o dinamică pozitivă a sensibilității. În urma tratamentului, valorile sensibilității retiniene au variat între 13 și 23 dB cu o medie de $18,03 \pm 0,3$ dB. La formele exsudative a fost înregistrată o îmbunătățire a sensibilității retiniene în 90% cazuri, valorile variind între 4 și 19 dB cu o medie de $9,1 \pm 1,32$ dB. În lotul de studiu II, până la tratament, valorile sensibilității retinei au fost cuprinse între 16 și 22 dB, media fiind de $19,33 \pm 0,19$ dB la formele atrofice, iar la cele exsudative între 5 și 15 dB cu o medie de $8,2 \pm 0,55$ dB, respectiv

TCO

La o lună după tratament au fost observate modificări ale retinei centrale (fovea centralis); grosimea foveei centrale a revenit la un aspect aproape normal cu dimensiunile cuprinse între 180-215 microni, cu o medie de $195,43 \pm 1,38$ microni la formele atrofice. La formele exsudative a fost observată diminuarea decolării de neuroepiteliu cu micșorarea edemului macular în comparație cu lotul de referință, unde modificările foveei au rămas neschimbate. Grosimea retinei a fost micșorată în 95,59% cazuri (n=65). Dinamica regresiei grosimii retiniene a fost divizată de noi în 4 grupe: 10-30 (27,94%, n=19), 31-50 (57,35%, n=39), 51-70 (11,76%, n=8). Fără modificări au fost 3 ochi (4,41%). Rezultatele obținute au fost comparate și cu rezultatele lotului de referință (Retinalamin), în urma cărora a fost stabilită o diferență statistică semnificativă la valorile de 30-50 microni și la toate 3 grupuri de valori în comparație cu lotul de referință, unde diminuarea grosimii retinei a fost de 10-30 microni a avut loc la 12 ochi (16,67%), 31-50 microni la 15 ochi (20,83%), 51-70 microni la 15 ochi (20,83%) și 71-90 microni nici la 4 ochi (5,55%). În schimb, lotul cu Retinalamin lipsa micșorării grosimii retinei a fost atestată la 26 ochi (36,11%).

4.4. Eficacitatea tratamentului cu preparatul BioR (Lotul III)

În lotul III de studiu au fost incluși 69 ochi. După forma clinica, au fost divizați în: 59 ochi cu forma atrofică, ceea ce constituie 85,5%; 10 ochi cu forma exsudativă ce constituie 14,5%. Din totalul de pacienți ai lotului III (n=37), 26 au prezentat DMLV forma atrofică la ambii ochi, 5 pacienți – DMLV forma atrofică la un ochi fără modificări la ochiul par, 4 pacienți cu DMLV forma exsudativă la ambii ochi și 2 pacienți cu forma atrofică a patologiei la un ochi și exsudativă la ochiul par. Conform vârstei, în lotul III nu au fost pacienți mai tineri de 44 ani; cu vârsta cuprinsă între 45-64 ani au fost 20 pacienți: 10 bărbați și 10 femei; cu vârsta cuprinsă între 65-74 ani au fost incluși 14 pacienți: 8 bărbați și 6 femei; cu vârsta cuprinsă între 75-84 ani au fost 3 pacienți, 2 bărbați și o femeie.

Dinamica AV a fost apreciată, în lotul III, la finele tratamentului (după 10 zile) (Figura 4.26). Administrarea de BioR 0,5% suplimentar tratamentului tradițional al DMLV, a contribuit la îmbunătățirea AV, atât pentru formele atrofice, cât și pentru cele exsudative. Astfel a fost determinată o majorare evidentă a AV la valorile de 0,06-0,08 în lotul III. Spre deosebire de lotul II, în lotul III nu a fost nici un caz cu o îmbunătățire cu 0,09-0,1, cât și cu 0,2-0,3. A fost obținută diferență statistic semnificativă ale AV între lotul II și III la finele tratamentului ($p < 0,01$). În comparație cu lotul de

referință (Retinalamin) a fost decis să nu examinăm AV la ziua a 5-a, dar să o facem la finele curei de tratament.

La examenul CVC a fost cercetată sensibilitatea retinei de până la 10 grade în lotul III de studiu. În lotul III din 69 ochi (100%) la 8 ochi (11,6%) a fost monitorizată o sensibilitate a retinei cuprinsă între 21-24 dB, egală cu norma, iar la 61 ochi (88,4%) a fost determinată sensibilitatea retinei mai mică de 21 dB. În lotul dat, până la tratament, la formele atroifice, sensibilitatea medie a retinei de până la 10 grade valora $18,95 \pm 0,18$ dB, variind între 17 și 24 dB. După tratament sensibilitatea retinei s-a majorat în medie cu 1,7 dB și astfel valoarea medie a fost de $20,64 \pm 0,19$ dB. La formele exsudative până la tratament, media sensibilității a fost de $10,3 \pm 1,02$ dB, iar după tratament de $10,9 \pm 0,91$. În ceea ce privește sensibilitatea retinei, a fost obținută diferență statistic semnificativă între loturile III și II ($p < 0,001$).

Tomografia în coerență optică

În lotul III, formele atroifice, la 41 ochi (69,49%) la examenul repetat prin TCO nu a fost depistat nicio diminuare a grosimii retinei. Dimensiunile retinei au fost micșorate doar în cazul a 18 ochi (30,51%), valorile fiind între 10 și 30 microni. La formele exsudative, micșorare a fost atestată doar la 3 ochi (30%), ea fiind egală cu 10-30 microni. Diferența între loturile III și II a fost semnificativă la formele atroifice ($p < 0,05$), în timp ce la cele exsudative diferență nu a fost determinată la toate valorile. Diferențele între lotul ce a beneficiat de tratament cu Retinalamin (lotul de referință) și cel cu BioR au fost și mai mari ($p < 0,001$) la formele atroifice și $p < 0,05$ la cele exsudative.

4.5. Aprecierea eficacității tratamentului cu OcuVite (Lotul IV)

În lotul IV, destinat tratamentului cu OcuVite, au fost incluși 32 pacienți (54 ochi – forma atrofică și 10 forma exsudativă) cu DMLV. Din ei, 22 pacienți (68,75%) au prezentat forma atrofică la ambii ochi, 10 pacienți (31,25%) au prezentat formă atrofică la un ochi și formă exsudativă la ochiul par. Vârsta pacienților a variat de la 45 până la 75 ani, media fiind egală cu $62,5 \pm 1,3$ ani. Ca și formă clinică, ochii incluși în acest lot au fost divizați după cum urmează: 54 ochi cu forma atrofică, ceea ce a constituit 84,38% și 10 ochi cu forma exsudativă, ceea ce a reprezentat 15,62% din lotul IV.

Cu vârsta până la 44 ani nu au fost pacienți; cu vârsta cuprinsă între 45-64 ani au fost 19 pacienți: 9 bărbați și 10 femei; cu vârsta cuprinsă între 65-74 ani au fost incluși 12 pacienți: 2 bărbați și 10 femei; cu vârsta cuprinsă între 75-84 ani a fost inclus doar un pacient – bărbat.

În cazul grupului tratat cu OcuVite, la aprecierea AV după finalizarea tratamentului (20 luni de la inițierea medicației), a fost obținută o dinamică pozitivă la 46,3% din pacienții suferinzi de forma atrofică și la 40% cu forma exsudativă. Cele mai multe cazuri de îmbunătățire a AV au fost la valorile 0,09-0,1 (18,52%/n=10) în grupul formelor atroifice, și la valorile 0,01-0,05 (40%/n=4) la grupul formelor exsudative. La compararea valorilor AV după administrarea curei complete de tratament, a fost obținută diferență statistic semnificativă între formele atroifice tratate tradițional și cele cu OcuVite, în timp ce la aceeași comparație, dar între formele atroifice nu a fost obținută nici o diferență.

Examinarea câmpului vizual computerizat.

A fost depistat prezența scotomului central și modificări de sensibilitate ale retinei centrale la 14 ochi (25,93%), 40 ochi (74,07%) fiind fără modificări. După tratament, micșorarea scotomului central a fost semnalată în 12 cazuri. De menționat faptul că pe parcursul a 20 luni din cei 40 ochi, la care inițial nu a fost depistat scotom central, starea nu s-a înrăutățit.

La examenul CVC a fost cercetată sensibilitatea retinei de până la 10 grade în lotul IV de studiu. Din 54 ochi cu forma atrofică a DMLV (100%) la 10 ochi (15,52%) am determinat o sensibilitate a retinei cuprinsă între 21-24 dB, ceea ce poate fi considerată drept o sensibilitate în limitele normei admisibile. La 44 ochi (84,48%) a fost determinat o sensibilitate retiniană mai mică de 21 dB.

În lotul IV forma atrofică, până la tratament, sensibilitatea medie a retinei de până la 10 grade a valorat cu $18,87 \pm 0,24$ dB. După a 12-a lună, media sensibilității a fost egală cu $19,31 \pm 0,29$ dB, iar după luna a

20-a sensibilitatea retinei a constituit $20,44 \pm 0,27$ dB. La formele exsudative, sensibilitatea medie înainte de tratament a constituit $5,1 \pm 0,38$ dB, după 12 luni de tratament a fost de $5,9 \pm 0,91$, iar la finele medicației cu Ocuvite a crescut până la $6,5 \pm 1,08$ dB.

La TCO a fost monitorizat în dinamică starea EPR și evoluția decolării de EPR după prima, a doua și a treia cură de tratament cu Ocuvite. După prima cură, n-au au fost stabilite modificări importante ale retinei, după a treia cură (după 20 luni) a fost constatat diminuarea decolării de EPR la 17 ochi (26,56%) a DMLV cu forma atrofică.

Decolarea EPR a fost diagnosticată inițial la 21 ochi. Suprafața medie a decolării a fost de 1150 ± 132 microni. La finele tratamentului, aria decolării a avut o medie de 850 ± 112 microni. Inițial, înălțimea decolării a fost de 230 ± 45 microni, ajungând la finele tratamentului să aibă o medie de 210 ± 10 microni.

4.6. Analiza comparativă a rezultatelor obținute în studiu

Fundamentul unui tratament eficient al DMLV este diagnosticul cât mai exact al patologiei. Datorită spectrului larg de modificări morfologice de diferit caracter ce însoțesc patologia respectivă și apar gradual, odată cu avansarea maladiei. Interpretarea corectă a datelor subiective, manifestărilor morfologice a retinei maculare și coroidelor adiacente și a investigațiilor instrumentale permite clasarea corectă a cazului concret dat după formă, gravitate și evoluție clinică. Acest lucru permite selectarea unui tratament maximal oportun și, implicit, eficient ca și rezultat. În cercetarea noastră, diagnosticul DMLV a fost stabilit în baza datelor obținute din acuzele pacientului, metodele clasice, dar și cele moderne de examinare. După stabilirea exactă a diagnosticului a fost efectuată divizarea pacienților pe subloturi, care urmau să beneficieze de tratament diferit. Spectrul preparatelor terapeutice, eficacitatea cărora urma a fi stabilită a inclus un singur remediu acceptat la nivel mondial pentru tratarea formelor exsudative – Bevacizumab și alte 5 preparate pentru formele atrofice (Retinalamin, BioR, Traumel S și Lymphomyosot și Ocuvite). Un moment original al cercetării date îl reprezintă formarea sub-loturilor pentru tratament. Bazându-ne pe datele diagnostice obținute, în primul rând TCO și AFG, am decis să includem în fiecare sub-lot pacienți atât cu forme atrofice, cât și cu forme exsudative de DMLV. Acest lucru ne-a permis să omogenizăm sub-loturile de cercetare pentru a face posibilă o analiză comparativă între efectele terapeutice ale remediilor luate în cercetare.

CONCLUZII GENERALE

1. În rezultatul studiului efectuat am stabilit că un tablou integr al clinicii de degenerescență maculară legată de vârstă poate fi obținut numai în cazul utilizării combinate a metodelor clasice și moderne (TCO, AFG) de diagnostic. Tot odată conform gradului de informativitate și a spectrului modificărilor pe care le poate depista indiferent de stadiul de dezvoltare a patologiei este tomografia în coerență optică - cea mai eficientă metodă de diagnostic a DMLV (depistarea druzelor maculare în 95,1%; edemul macular în 100%, decolarea de retină neurosensorială în 100%). A fost apreciată necesitatea investigării tomografice a tuturor pacienților cu DMLV forma atrofică pentru a preîntâmpina avansarea ei în forma exsudativă și pierderea funcțiilor vizuale [181].
2. Algoritmul optim de diagnostic pentru clasarea unui pacient cu dereglări ale acuității vizuale centrale în vederea stabilirii diagnosticului de DMLV este următorul: anamneza+acuza → oftalmoscopia → câmpul vizual central computerizat → TCO, în caz de suspectare a formei exudative - AFG [181].
3. În baza rezultatelor obținute concluzionăm că prezența de druze moi, multiple, contopite, asociate cu decolarea masivă de EPR localizate în zona para- și perifoveolară reprezintă expresia morfologică a stadiului evolutiv al DMLV forma atrofică cu risc major de conversie spre forma

- exudativă cu o rată de 15-20% cazuri. Rezultatele studiului pledează în favoarea eficienței utilizării tratamentului anti-VEGF (100% cazuri) chiar dacă clinic tabloul morfologic coincide cu forma atrofică a DMLV. S-a propus includerea în managementul DMLV forma atrofică stadiul pre-neovascular a preparatului Anti-VEGF [183].
4. Datele obținute au demonstrat că din totalitatea remediilor medicamentoase cu proprietăți antiinflamatorii, antioxidante, de epurare a deșeurilor metabolice, stabilizarea biomembranelor elementare, de protecție împotriva excitațiilor luminoase, selectate pentru tratamentul DMLV forma atrofică cel mai mare potențial clinic îl posedă bioreglatorul peptidic Retinalamin ce indică o majorare a AV la 75%, micșorarea scotomului central la 52,3% și a fost obținut o nivelare a EPR în 66,7% cazuri [184].
 5. S-a constatat că în tratamentul pacienților cu DMLV forma atrofică cu risc major de conversie (forma preneovasculară) eficiența tratamentului anti-VEGF este demonstrată în perioada imediat următoare administrării de Bevacizumab, după care pacienții respectivi necesită tratament cu preparate specifice formelor atrofice, de preferință bioreglatorul peptidic Retinalamin [184,186].
 6. În baza rezultatelor obținute după tratament și evaluării în dinamică a funcțiilor vizuale, monitorizării TCO, cea mai mare eficiență clinică în relația preparat medicamentos/forma clinică a DMLV a fost obținută în lotul Bevacizumab/DMLV forma exsudativă cu o creștere a AV în 97,4% urmată de bioreglatorul peptidic Retinalamin/DMLV forma atrofică cu 75% cazuri [181,186].
 7. Rezultatele cercetării noastre demonstrează că remediile medicamentoase: BioR; Lymphomyosot, Traumel S și Ocuvite, având rezultate modeste în tratamentul DMLV forma atrofică și fiind ineficiente în formele exsudative, în ceea ce privește îmbunătățirea funcțiilor vizuale, pot contribui la menținerea funcțiilor vizuale în formele atrofice (în 22,6% pentru BioR 0,5%; în 33,8% pentru Lymphomyosot, Traumel S și în 46,3% pentru Ocuvite) și preîntâmpinarea progresării patologiei [187].
 8. Problema științifică soluționată în teza a costat în depistarea DMLV forma preneovasculară și administrarea unui tratament cu Anti-VEGF, ceea ce a contribuit la stoparea progresiei patologiei blocând conversia ei în forma exsudativă cu o majorare a funcțiilor vizuale de până la 97,4%. [186].

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Toți pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă forma atrofică necesită examinare tomografia în coerență optică, pentru evaluarea riscului de progresie în formele tardive.
2. În cazurile de degenerescență maculară legată de vârstă forma atrofică, de la incipientă până la atrofie geografică recomandăm aplicarea tratamentului cu administrarea bioreglatorul peptidic Retinalamin.
3. Pentru stoparea progresării patologiei și îmbunătățirea funcțiilor vizuale formele exudative a degenerescenței maculare legată de vârstă trebuie să beneficieze de tratament anti-VEGF.
4. Cu scop de evaluare în dinamică a pacienților cu degenerescență maculară legată de vârstă ce au beneficiat de tratament, indiferent de forma clinică a patologiei este recomandabilă aprecierea funcțiilor vizuale cu examinarea obligatorie a zonei maculare aplicând tomografia în coerență optică.
5. Persoanelor cu vârsta mai mare de 45 ani se recomandă vizita anuală la medicul oftalmolog pentru a efectua oftalmoscopia retinei și viziometria în vederea stabilirii cât mai precoce a unei potențiale degenerescențe maculare legată de vârstă.

BIBLIOGRAFIE

1. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ; 82 (11): 844-51., 2004.
2. Klein R., Klein B.E.K., Jensen S.C., Meuer S.M. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study// Ophthalmology. Vol. 104. – P.7–21., 1997.
3. Williams R.A., Brady B.L., Thomas R.J. The psychosocial impact of macular degeneration. Arch. Ophthalmol. 116 (4): 514–520., 1998.
4. De Jong P. Mechanisms of disease Age-Related Macular Degeneration. New England Journal of Medicine. 355;14. 1474-1485. 2006.
5. Bhutto I., Lutty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/ choriocapillaris complex. Molecular aspects of medicine 33(4); 295-317, 2012.
6. Bird, AC et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. Surv.Ophthalmol., 39, 367-74, 1995.
7. Chakravarthy U. et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and metaanalysis. BMC.Ophthalmol. p.1471, 2010.
8. Smith W. et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. Ophthalmology 108, 697-704, 2001.
9. Khavinson V.Kh. Perspectives of application peptide bioregulators for resource vital function increase. Российский семейный врач, 17(3), 11-14, 2013.
10. Mozaffarieh M., Sacu S., Wedrich, A. The role of the carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: a review based on controversial evidence [J]. Nutr J, p.1475, 2003.
11. AREDS report No. 8. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. Arch Ophthalmol, 119:1417-1436, 2001.
12. Richer, S.et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST Study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) [J]. Optometry, 75(4):216-230, 2004.
13. Karmel M. The other AMD; Dry but drawing research attention Eye Net. Amer. Academy Ophthalmol. p.284-289, 2011.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

- **Articole științifice din Registrul Național al revistelor de profil (cu categorii):**

Categoria C

1. Cușnir Valeriu, Negară Anatol, **Andronic Serghei**. Aprecierea eficacității tratamentului cu biopreparatul Retinalamin a pacienților cu degenerescență maculară legată de vârstă. În: Anale științifice ale Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol.IV, ediția XII, p. 367-371.

2. **Andronic Serghei.** Metode moderne de diagnostic în degenerescenta maculară legată de vârstă. În: Anale științifice ale Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012, vol.IV, ediția XIII, p. 359-368.
3. Cușnir Valeriu, Lupan Valentina, Ojovan Anatolie, **Andronic Serghei**, ș.a. Nivelul asistenței medicale oftalmologice acordate populației municipiului chișinău în cadrul instituțiilor medico-sanitare publice. În: Anale științifice ale Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012, vol.IV, ediția XIII, p. 349-359.
4. **Andronic Serghei**, Cușnir Valeriu, Anatol Negară. Apreciera eficacității tratamentului complex cu Traumel S și Lymphomyosot în degenerescenta maculară legată de vârstă. I-a Conferință Internațională de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova. În: Arta Medica. Chișinău, 2012, nr.2, p. 11-12.
5. Cușnir Valeriu, Negară Anatol, **Andronic Serghei**. Degenerescenta maculară legată de vârstă metode contemporane de tratament și aprecierea eficacității lor. I-a Conferință Internațională de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova. În: Arta Medica. Chișinău, 2012, nr.2, p. 30-31.
6. **Andronic Serghei**, Cușnir Valeriu, Negară Anatol, Cușnir Vitalie. Aplicarea tomografiei în coerență optică în aprecierea eficacității tratamentului intravitrian cu inhibitorii anti-VEGF în degenerescenta maculară legată de vârstă. I-a Conferință Internațională de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova. În: Arta Medica. Chișinău, 2012, nr.2, p. 8-11.
7. Cușnir Valeriu, **Andronic Serghei**, Cușnir Vitalie. Eficacitatea administrării de anti-VEGF (bevacizumab) la pacienții cu degenerescentă maculară legată de vârstă forma exudativă. Primul Congres Național al societății endocrinologilor cu participare internațională din Republica Moldova. În: Arta Medica. Chișinău, 2014, p. 5-9.
8. **Andronic Serghei**, Rudic Valeriu, Cusnir Valeriu. Eficacitatea tratamentului cu soluție BioR 0,5% în degenerescenta maculară legată de vârstă. Primul Congres Național al societății endocrinologilor cu participare internațională din Republica Moldova. În: Arta Medica. Chișinău, 2014, p. 9-10.

Categoria B.

9. **Andronic Serghei.** Eficacitatea administrării parabulbare a bioreglatorului peptidic Retinalamin la pacienții cu degenerescentă maculară legată de vârstă. În: Curierul medical. Chișinău, 2014, vol.57, nr.4, p. 31-36.
10. Cușnir Valeriu, **Andronic Serghei**, Cușnir Vitalie. Diagnosticul edemului macular aplicând tomografia în coerență optică. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2016, nr.2(66), p. 212-214.

• Materialele la forumurile științifice internaționale (peste hotare):

11. **Andronic Serghei**, Cușnir Valeriu, Negară Anatol. Retinalamin remediu contemporan în tratamentul pacienților cu degenerescentă maculară legată de vârstă. În: A 37-a Conferință Națională de Geriatrie și Gerontologie cu Participare Internațională Anul Longevității Active. 60 de Ani de Geriatrie și Gerontologie în România. Institutul Național de Geriatrie și Gerontologie „AnaAslan” București, 2012, p. 23-24.
12. Кушнир Валерий, **Андроник Сергей**. Наш опыт применения пептидного препарата Ретиналамин при возрастной макулярной дегенерации. В: V российский общенациональный офтальмологический форум. Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием. Россия, Москва, 2012, с. 278-283.

• Materialele la forumurile științifice internaționale (în republică):

13. **Andronic Serghei.** Întrebări în clasificarea degenerescentei maculare legată de vârstă. În: Materialele Conferinței științifice internaționale dedicate centenarului profesorului B.Z.Perlin. Probleme actuale ale morfologiei. Chișinău, 2012, p. 62-67.

14. Rudic Valeriu, Cusnir Valeriu, **Andronic Serghei**, ș.a. Eficiența tratamentului degeneresceței maculare legate de vârstă la administrarea preparatului BioR. V International Conference. In: Actual problems in modern phycology. Chisinau, 2014, p. 79-81.

- **Materialele la forurile științifice naționale:**

15. Cușnir Valeriu, **Andronic Serghei**, Cușnir Vitalie. Bevacizumab - un remediu contemporan în tratamentul degeneresceței maculare legate de vârstă forma exudativă. În: Materialele Conferinței științifico-practice consacrată aniversării a 140 ani de la fondarea Spitalului Clinic Municipal Bălți „Actualități în acordarea asistenței medicale”. Bălți, 2012, p. 51-56.

- **Materialele/teze la forumurile științifice internaționale (în republică):**

16. **Andronic Serghei**, Cusnir Valeriu, Cusnir Vitalie. The efficacy in administration of Avastin (bevacizumab) in Age Related Macular Degeneration. Abstract book. MedEspera 4th International Medical Congress for Students and Young Doctors Chisinau, 2012. p.188.

17. Cușnir Valeriu, **Andronic Serghei**, Grumeza Victoria. Apreciera eficacității tratamentului degeneresceței maculare legate de vârstă cu biopreparatul-Retinalamin și a complexului de carototinoizi și vitamine-Ocuvite. În: Materiale Conferinței a VIII-a științifico-practică a Oftalmologilor din Republica Moldova, cu participare internațională „Actualități în oftalmologie”, Chișinău, 2010, p. 85-86.

18. Cușnir Valeriu, **Andronic Sergiu**, Apostol Irina. Degeneresceța maculară legată de vârstă, diagnostic, tratament. Apreciera eficacității Vitalux Plus la pacienții cu DMLV forma atrofică. În: Materialele I-ui Congres al Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2014, p, 19-20.

19. Cușnir Valeriu, Dumbrăveanu Lilia, **Andronic Serghei**, ș.a. SlezaVit în tratamentul patologiilor degenerative ale retinei. În: Materiale I-ui Congres al Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2014, p, 21-23.

20. **Andronic Sergiu**, Cușnir Vitalie. Tomografia în coerență optică – metodă de elecție în diagnosticul precoce a edemului macular. 13th Black Sea Ophthalmological Congress. In: Abstract Book. Chișinău, 2015, p.58.

21. Cușnir Valeriu, **Andronic Sergiu**. Age-related macular degeneration, diagnosis, and treatment. The Vitalux Plus appreciation of effectiveness in patients with atrophic form of AMD. 13th Black Sea Ophthalmological Congress. In: Abstract Book. Chișinău, 2015, p.59.

- **Materialele/teze la forurile științifice naționale:**

22. Cușnir Valeriu, **Andronic Serghei**. Unele aspecte de tratament cu Traumel S și Lymphomyosot în degeneresceța maculară legată de vârstă. În: Meterialele Conferinței științifico-practice a oftalmologilor din municipiul Chișinău „Actualități în oftalmologie”. Chișinău, 2013, ediția a III-a, p.71-72.

23. **Andronic Serghei**, Cușnir Vitalie. Tomografia în coerență optică – metodă de elecție in diagnosticul precoce a edemului macular. În: Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători. Chișinău, 2015, p,127.

- **Îndrumări metodice**

24. Dumbrăveanu Lilia, **Andronic Serghei**. Administrarea bioreglatorului peptidic Retinalamin în tratamentul pacienților cu degeneresceță maculară legată de vârstă. Recomandare metodică pentru medici oftalmologi. Chișinău: Tipogr. „Alina Scorohodova” 2015, 37 p.

ADNOTARE

Andronic Serghei

„Diagnosticul precoce și tratamentul modern al degenerescentei maculare legate de vârstă”

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău 2016

Structura tezei: Lucrarea este expusă pe 146 de pagini text de bază, constituită din: introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie (191 de titluri), 7 anexe, 21 tabele și 66 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 24 lucrări științifice.

Cuvintele-cheie: degenerescenta maculară legată de vârstă, tomografie în coerență optică, fluoroangiografia retinei, membrană neovasculară, anti-VEGF, Retinalamin, Bevacizumab, Lymphomyosot, Traumel, BioR, Ocuville, **Domeniul de studiu:** 321.17. Oftalmologie.

Scopul studiului: Evaluarea metodelor contemporane de diagnostic utilizate în aprecierea pacienților cu degenerescentă maculară legată de vârstă și determinarea eficacității terapeutice a principalelor metode de tratament direcționate spre minimalizarea pierderii funcțiilor vizuale.

Obiectivele studiului au constatat în identificarea metodelor de diagnostic capabile să depisteze modificările morfologice incipiente asociate debutului DMLV și identificarea pacienților cu risc major de conversie a forme atrofice de DMLV în forma exsudativă și propunerea unor soluții terapeutice fezabile, asigurând pierderi minime ale funcțiilor vizuale și monitorizarea pacienților în toate stadiile bolii.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost efectuată o evaluare a metodelor contemporane de diagnostic, utilizate în cazul pacienților cu DMLV. S-a propus includerea în managementul DMLV forma atrofică stadiul pre-neovascular a preparatului Anti-VEGF. A fost apreciată necesitatea investigării tomografice și tratamentului tuturor pacienților cu DMLV forma atrofică pentru a preveni avansarea ei în forma exsudativă și pierderea funcțiilor vizuale.

Semnificația teoretică a lucrării: a constat în elaborarea algoritmului optim de diagnostic și tratament al pacientului cu DMLV, indiferent de forma clinică.

Problema științifică soluționată: Problema științifică soluționată a constat în aplicarea celor mai sensibile metode de diagnostic pentru a aprecia schimbările precoce a retinei maculare și aplicarea tratamentului specific patogenetic orientat conform stadiului și formei clinice a patologiei DMLV.

Valoarea aplicativă a lucrării: A fost efectuată descrierea TCO a modificărilor retinei specifice pentru fiecare stadiu evolutiv în parte, descrierea AFG a membranelor neovasculare și elaborate recomandări practice pentru diagnosticul și tratamentul DMLV în funcție de forma clinică.

Implementarea rezultatelor științifice au fost realizate în activitatea curativă a secțiilor de oftalmologie ale IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Spitalul Clinic Central Căi Ferate din Republica Moldova.

АННОТАЦИЯ

Андроник Сергей

«Ранняя диагностика и современные методы лечения возрастной макулярной дегенерации»

Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук, Кишинев 2017

Структура диссертации: работа изложена на 146 страницах и состоит из:

введения, 4 глав, общих выводов и рекомендации, 191 библиографического источника, 7 приложений, 21 таблицы, 66 графиков. Полученные результаты опубликованы в 24 научных работах.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, оптическая когерентная томография, флюоресцентная ангиография сетчатки, неоваскулярная мембрана, анти-VEGF, Ретиналамин, Бевацизумаб, Лимфомиозот, Траумель, БиоР, Окувайт.

Область исследования: 321.17. Офтальмология.

Цель исследования: оценка современных методов диагностики, используемых для обследования пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) и определение терапевтической эффективности главных методов лечения, включенных в исследование, направленных на минимальную потерю визуальных функций.

Задачи исследования: идентификация методов диагностики способных выявлять начальные морфологические изменения характерные для ВМД и предложение максимально эффективных терапевтических решений, обеспечивающих минимальную потерю визуальных функций.

Новизна и оригинальность: была проведена оценка современных методов диагностики, используемых в обеих формах ВМД – атрофической и экссудативной. Было предложено включить в менеджмент ВМД с атрофической формой применение лечения Анти-VEGF препаратов. Была выявлена необходимость томографического исследования и лечения всех пациентов с атрофической формой ВМД для предотвращения перехода заболевания в экссудативную фазу.

Теоретическая значимость исследования: разработка оптимального диагностического и лечебного алгоритма для пациентов с ВМД независимо от её клинической формы.

Решенная научная проблема: Решенная научная проблема состоит в использовании самых эффективных методов диагностики для выявления на ранней стадии изменений макулярной части сетчатки и применение специального патогенического лечения в соответствии с уровнем и клинической формой патологии ВМД.

Практическая значимость работы: было сделано томографическое описание изменений сетчатки на каждой стадии ВМД, ангиографическое описание неоваскулярных мембран, разработаны практические рекомендации для диагностики и лечения ВМД в зависимости от клинической формы.

Внедрение результатов: результаты были внедрены в лечебную деятельность отделений офтальмологии муниципальной больницы «Sfânta Treime», Центральной Клинической Больницы Железнодорожников.

ANNOTATION

Andronic Serghei

“The early diagnosis and modern treatment of Age-Related Macular Degeneration”

MD. Thesis in Medicine, Chişinău, 2017

Thesis structure: introduction, 4 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography of 191 titles, 146 pages of the main text, 66 figures, 21 charts. Obtained results have been published in 24 scientific works.

Key words: Age-Related Macular Degeneration, optical coherence tomography, retinal fluorescent angiography, neovascular membrane, anti-VEGF, Retinalamin, Bevacizumab, Lymphomyosot, Traumel, BioR, Ocuvite.

Domain of research: 321.17. Ophthalmology.

Aim: Evaluation of modern methods of diagnosis used in assessment of the patients with Age-Related Macular Degeneration (ARMD) in order to determine the therapeutic efficacy of the principal methods of treatment, oriented to the minimal loss of the vision functions.

Objectives of research: To identify the diagnostic methods able to find out the incipient morphological changes associated to the beginning of the ARMD. To identify the patients with the major risk of dry ARMD conversion into the wet ARMD. To propose reliable therapeutic solutions obtained from monitoring of the patients through all the stages of the disease.

Novelty and originality of research: There were evaluated the modern diagnostic methods used in patients with ARMD. It has been proposed to incorporate the Anti-VEGF drug in the management of pre neovascular stage of ARMD, the atrophic form. It was appreciated the need of tomographic investigation and the treatment of all patients with atrophic form of ARMD in order to prevent its advancement in the exudative form and loss of visual function.

Theoretic significance: It was developed the optimal diagnostic and treatment algorithm for patients with both forms of ARMD.

Scientific problem addressed in thesis: The Scientific problem solved consisted in the application of the most sensitive diagnostic methods in order to assess early changes in macular retina and the application of specific pathogenetic treatment oriented according the stage and the clinical form of ARMD pathology.

Applied value: It has been described tomographically the changes of retina specific for each stage of ARMD evolution, described angiographically the neovascular membranes, developed practical recommendations for diagnosis and treatment of ARMD depending on the clinical form.

Implementation of scientific results: The data have been implemented into the routine diagnostic and treatment activity of Ophthalmology departments from municipal Hospital „Sfânta Treime”, Central Clinical Hospital „, Railways”.

FOAIA PRIVIND CĂSUȚA POLIGRAFICĂ

ANDRONIC SERGHEI

**DIAGNOSTICUL PRECOCE ȘI TRATAMENTUL MODERN AL
DEGENERESCENTEI MACULARE LEGATE DE VÂRSTĂ**

321.17. – OFTALMOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar 2017
Hârtie offset. Tipar offset
Coli de autor: 1,86

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tipar offset. Tiraj: 60ex
Comanda nr.

Tipografia: ARTPOLIGRAF SRL Adresa: mun. Chisinau, str. Cosmescu A., nr.2

Tel: (022) 22 11 90; 078 48 52 72