

**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

© Andronic Serghei, 2017

CUPRINS

ADNOTARE (în limba română, rusă și engleză).....	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. PARTICULARITĂȚILE ETIOPATOGENETICE, DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ALE DEGENERESCENTEI MACULARE LEGATE VÂRSTĂ	16
1.1 Degenerescenta maculară legată de vârstă – noțiuni generale.....	16
1.2 Caracteristica indicilor morbidității prin DMLV (incidența și prevalența).....	17
1.3 Etiologia și factorii de risc în DMLV.....	17
1.4 Patogenia DMLV.....	21
1.5 Angiogeneza în DMLV.....	23
1.6 Clasificarea DMLV.....	26
1.7 Diagnosticul DMLV.....	33
1.8 Tratamentul medicamentos al DMLV.....	40
1.9 Concluzii la capitolul 1.....	46
2. MATERIAL ȘI METODĂ DE CERCETARE	48
2.1 Considerații generale ale cercetării științifice.....	48
2.2 Selectarea pacienților în studiu.....	49
2.3 Metodele de diagnostic utilizate în depistarea precoce a pacienților cu DMLV.....	50
2.4 Caracteristica loturilor de studiu.....	60
2.5 Criteriile de formare a loturilor de studiu.....	61
2.6 Tratamentul aplicat.....	62
2.7 Procesarea statistică a rezultatelor.....	64
2.8 Concluzii la capitolul 2.....	64
3. ASPECTELE DE DIAGNOSTIC A MODIFICĂRILOR RETINEI LA PACIENȚII CU DEGENERESCENTĂ MACULARĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ	65
3.1 Modificările retinei la pacienții cu DMLV, depistate prin TCO.....	65
3.2 Particularitățile angiografice ale modificărilor retinei și coroidei adiacente la pacienți cu DMLV în dependență de structurile afectate.....	78

3.3 Interpretarea modificărilor maculare în DMLV aplicând perimetria computerizată.....	83
3.4 Fotografierea retinei.....	87
3.5 Concluzii la capitolul 3.....	90
4. ANALIZA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI APLICAT LA PACIENȚII CU DEGENERESCENTĂ MACULARĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ.....	91
4.1 Eficacitatea preparatului Retinalamin (Lotul de referință).....	91
4.2 Eficacitatea tratamentului Anti-VEGF cu Bevacizumab (Lotul I)	100
4.3 Eficacitatea tratamentului cu preparatele antihomotoxice Traumel S și Lymphomyosot (Lotul II).....	114
4.4 Eficacitatea tratamentului cu preparatul BioR (Lotul III).....	121
4.5 Aprecierea eficacității tratamentului cu Ocuвите (Lotul IV).....	126
4.6 Analiza comparativă a rezultatelor obținute în studiu.....	134
4.7 Concluzii la capitolul 4.....	143
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	144
BIBLIOGRAFIE.....	147
Anexa 1: Act de implementare.....	161
Anexa 2: DMLV forma exsudativă cu prezența de MNV în imagine tomografică și fotografie de retină.....	165
Anexa 3: Angiofluorografia retinei și imagine tomografică, DMLV forma exsudativă cu prezența de MNV ocultă.....	166
Anexa 4: DMLV forma exsudativă cu prezența de hemoragii masive retiniene.....	167
Anexa 5: DMLV forma exsudativă cu edem cistoid cu decolare de retină neurosensorială în imagine tomografică și captare fotografică.....	168
Anexa 6: DMLV forma atrofică, druze maculare în imagine tomografică și captare fotografică.....	169
Anexa 7: Perimetria computerizată, prezența de scotom central.....	170
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RESPONSABILITĂȚII.....	171
CURRICULUM VITAE AL AUTORULUI.....	172

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, Ocuvite, **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 constat 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 minimale a 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 preîntâmpina 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”.

LISTA ABREVIERILOR

- ADN - Acid dezoxiribonucleic
- AFG - Angiofluorografia
- AG - Atrofie Geografică
- AMD - **A**ge **R**elated **M**acular **D**egeneration (degenerescenta maculară legată de vârstă)
- AREDS - **A**ge-**R**elated **E**ye **D**isease **S**tudy (studiul patologiilor oculare legate de vârstă)
- ARN - Acid ribonucleic
- ATP - Adenozin Trifosfat
- AV - Acuitate Vizuală
- BMES - **B**lue **M**ountains **E**ye **S**tudies (studiul blue mountains)
- CVC - Cîmpul Vizual Computerizat
- DAMP - **D**amage **A**sociated **M**olecules **P**attern (moleculele asociate pattern-ului afectat)
- DMLV - **D**egenerescenta **M**aculară **L**egată de **V**ârstă
- EPR - Epiteliul Pigmentar a retinei
- ICV - Indocianina verde
- IL - Interleukină
- MIT - **M**assachusests **I**nstitute of **T**echnology (Institutul Tehnologic din Massachusests)
- Mkm - Micrometri
- MMP - Metaloproteinaze matriciale
- MNV - Membrană neovasculară
- PEDF - **P**igment **E**pithelium-**D**erived **F**actor (factor derivat din epiteliul pigmentar)
- RNS - Retina Neurosensorială
- TCO - Tomografie în Coerență Optică
- TD - **T**ime **D**omain (domeniu de timp)
- USG - Ultrasonografie
- USMF - Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
- VEGF - **V**ascular **E**ndothelial **G**rowth **F**actor (factorul de creștere al endoteliului vascular)

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

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, privitul la televizor, conducerea vehiculului sau recunoașterea fețelor sunt serios afectate sau chiar pierdute. DMLV reprezintă o afecțiune puternic asociată îmbătrânirii și degenerării progresive a țesuturilor retinei, coroidei 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 [188]. Primele studii populaționale în acest sens au fost făcute pe etnici caucazieni din SUA și alte țări industrializate (Australia, Europa) la începutul anilor '80 al secolului trecut. Ulterior, studiile date au fost extinse și la alte grupuri etnice (afro-americieni, latino-americieni, chinezi, indieni, japonezi). Conform datelor lui Klein R., DMLV se întâlnește la 40% din populația mai în vârstă de 40 ani [190]. În grupul de vârstă mai mare de 60 de ani frecvența patologiei este cuprinsă între 58% și 100% [191]. 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 faptul 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. Alte două semne foarte importante, în discriminarea formelor precoce de cele tardive ale DMLV, sunt lipsa membranelor de neovascularizare și a atrofiei geografice. Cu toate că tratamentul modern al DMLV, la ora actuală, include așa procedee ca fotocoagularea cu laser, terapia fotodinamică, translocarea maculei, utilizarea agenților anti-angiogeni opțiunile terapeutice pentru formele precoce sunt destul de limitate.

DMLV poate fi catalogată ca un proces de îmbătrânire la nivelul fotoreceptorilor, membranei Bruch și coroidei [189]. Aceste modificări, legate de vârstă, se consideră că au un rol important în dezvoltarea și progresarea DMLV. Patologia dată este o afecțiune preponderent

bilaterală, care chiar în prezența tratamentului în 10-20% cazuri poate progresa de la forma precoce spre cea tardivă.

Diagnosticul precoce al DMLV este în măsură nu doar să oprească progresarea afecțiunii, dar și să restabilească acuitatea vizuală (AV) într-o anumită măsură. Depistarea DMLV precoce se face luând în considerare vârsta pacientului, rezultatele investigațiilor instrumentale și istoricului familial. 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. Reieșind din faptul că DMLV precoce este foarte frecvent asimptomatică, AREDS recomandă efectuarea investigației oftalmologice o dată pe an după vârsta de 40 ani.

Pe parcursul ultimelor decenii au fost introduse în practica diagnostică oftalmologică tot mai multe procedee tehnice, menite să depisteze cât mai exact modificările fundului de ochi. Aceste procedee se caracterizează printr-o acuratețe foarte înaltă a datelor puse la dispoziția medicului oftalmolog, ceea ce este în măsură de a diagnostica modificările date în timp util în faza în care sunt asimptomatice, ceea ce permite intervenția farmaceutică asupra unui proces deja în derulare cu stoparea progresiei lui și ceea ce este cel mai important, fără vre-o repercusiune asupra calității vieții pacientului. Una din metodele cele mai avansate este tomografia în coerență optică (TCO), o metodă non-invazivă, cu un grad de exactitate al depistării modificărilor fundului de ochi foarte mare. La moment, toate articolele de cercetare sau ghidurile clinice ce vizează modificările involutive și de degradare ale retinei legate de senescență sau asociate altor patologii de fond, includ în lista procedeele diagnostice și TCO. Valoarea sa diagnostică nu este pusă la îndoială, cel mai sofisticat procedeu diagnostic. Pe de altă parte, o problemă reprezintă modalitatea de interpretare a datelor puse la dispoziție de către această metodă. La moment nu există o clasificare unanim acceptată a modificărilor fundului de ochi (druzelor, decolărilor de neuroepiteliu) și a principiilor de delimitare a formelor atrofice de cele exsudative. Asta, la rândul său, lasă un teritoriu larg de interpretări în ceea ce privește clasificarea cazului de DMLV și implicit metoda de tratare a sa, fiind bine știut faptul că abordarea terapeutică a acestor pacienți este diferită.

Un alt aspect de discuții îl reprezintă metoda de tratament aplicată pacienților cu forma atrofică de DMLV. Dacă în cazul formelor clinice exsudative nu există divergențe, metoda de elecție fiind utilizarea preparatelor din grupul anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

menită să stopeze procesul de formare al membranelor neovasculare, atunci opiniile în ceea ce privește tratarea formelor atrofile sunt împărțite. Această stare de lucruri este cauzată de faptul că în forma clinică dată nu există un tratament patogenetic unanim acceptat până în prezent. Acest lucru duce la apariția pe piață a unui număr tot mai mare de preparate care fie micșorează stresul oxidativ, îmbunătățesc transportul transcapilar, modulează reacția imună locală, fie antrenează toate aceste verigi patogenetice. Situația dată duce la apariția unor date divergente, uneori și contradictorii despre rezultatele tratării formei atrofile a DMLV. În majoritatea studiilor sunt prezentate rezultatele tratamentului cu un singur grup de preparate, fiind absentă compararea propriu-zisă a eficacității terapeutice între diverse grupuri de agenți medicamentoși.

Cele menționate mai sus demonstrează importanța diagnosticării precoce și a evidențierii agenților terapeutici maximal efectivi în tratamentul non-chirurgical al degenerescentei maculare legate de vârstă.

Scopul lucrării:

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.

În conformitate cu scopul au fost trasate următoarele obiective:

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 minimale a funcțiilor vizuale datorită tratamentului aplicat și a monitorizării pacienților în toate stadiile DMLV.

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.

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:

- 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.
- Participarea la Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală consacrată celor 20 ani de la proclamarea independenței Republicii Moldova 19-21 octombrie 2011

- Reuniunea Oftalmologilor din Rep.Moldova „Actualități în Oftalmologie” 23.09.2011
- 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
- Reuniunea anuală a oftalmologilor din RM „Actualități în oftalmologie”, 21 Septembrie 2012, Chișinău, RM.
- 4th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera” Chișinău, RM 17-19 May 2012
- Conferința științifico-practică: „Actualități în oftalmologie” Ediția a II-a., Chișinău, RM 17-18 mai 2013
- 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.

Sumarul compartimentelor tezei

Teza este prezentată în limba română cu titlul de manuscris. Ea 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 21 tabele, 66 figuri, 7 anexe. Indicele bibliografic include 191 surse de referință. Materialele tezei au fost publicate în 24 lucrări științifice (teze, articole), editate în reviste licențiate, culegeri de rezumate și material ale congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice internaționale, naționale și universitare, inclusiv 3 articole de sinteză, 14 articole recenzate publicate în reviste științifice, 2 articole fără coautori.

În compartimentul „Introducere” este redată actualitatea temei abordate în teză. Se face o trecere succintă în revistă a datelor de ultimă oră referitor la realizările din domeniul diagnosticului și tratamentului DMLV. Sunt redate metodele moderne de diagnostic și principiile de tratament ale acestei patologii. Este descris scopul și obiectivele tezei, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării și aprobarea rezultatelor.

Capitolul 1 **”Particularitățile etiopatogenetice, diagnostice și terapeutice ale degenerescenței maculare legate vârstă”** prezintă o analiză detaliată a surselor științifice naționale și internaționale din domeniu. Este explicată noțiunea de degenerescență maculară legată de vârstă, sunt discutate cu lux de amănunte principiile patofiziologice care stau la baza acestor modificări și dependența lor de diferiți factori individuali, genetici, ambientali socio-economici. Sunt descrise principalele metode utilizate în diagnosticul patologiei date, cât și modalitatea interpretării rezultatelor obținute. O atenție deosebită este atrasă metodelor moderne folosite la momentul actual, cum ar fi angiografiera, determinarea computerizată a sensibilității retiniene, TCO. Sunt aduse în discuție metodele moderne de tratament și descrise principalele grupe de remedii medicamentoase, utilizate în tratamentul acestei patologii.

Capitolul 2 **”Material și metodă de cercetare”** prezintă caracteristica generală a materialului studiat, metodelor diagnostice și a celor de tratament. Sunt prezentate grupele de pacienți incluse în studiu și criteriile de selectare a cazurilor. Sunt descrise metodele de interpretare a rezultatelor (numărului și dimensiunilor druzelor, mărimii detașării neuroepiteliului, grosimii retinei). Sunt enumerate metodele prin intermediul cărora a fost realizată prelucrarea statistică a rezultatelor obținute.

În capitolul 3 **”Aspectele de diagnostic a modificărilor retinei la pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă”** este descrisă tipologia modificărilor zonei retino-corooidale la pacienții cu DMLV depistate cu ajutorul metodelor utilizate în cercetarea dată. Se descrie amănunțit modificarea relației histo-topografice normale între retină și membrana Bruch, este clasificată formele clinice a DMLV în baza modificărilor obținute la TCO și angiografiera. Este descrisă metodologia aprecierii sensibilității retinei.

Capitolul 4 **”Analiza eficacității tratamentului aplicat la pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă”** reprezintă descrierea rezultatelor obținute în urma medicației grupelor de pacienți. Sunt prezentate datele metodelor de diagnostic aplicate la intervalele de timp, stabilite de design-ul tezei. Datele obținute sunt prezentate sub formă de grafice, tabele și

imagini. La fiecare grup de studiu (Bevacizumab – grup I; Antihomotoxice – grup II; BioR – grup III; Ocuvite – grup IV, Retinalamin - de referință) sunt prezentate rezultatele investigațiilor statistice. Totodată, sunt efectuate compararea și corelarea rezultatelor între loturile de studiu. Sunt prezentate rezultate și opinii atât similar, cât și contradictorii.

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 a 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.

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) [1].

Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) - o patologie ce afectează zona maculară ce progresează și se manifestă prin procese degenerative cronice în epiteliul pigmentar, membrana Bruch și stratul coriicapilar adiacent retinei. DMLV este cauza principală a pierderii vederii în țările dezvoltate. În America de Nord (SUA și Canada) sunt peste 8 milioane persoane ce suferă de această patologie, numărul cazurilor avansate fiind estimat către 2020 să crească cu peste 50%. Principala cauză a acestei creșteri impunătoare este tendința de mărire a longevității medii în țările cu un venit înalt și mediu [2]. DMLV, datorită pierderii progresive a acuității vizuale, influențează nu doar aspectul fizic al persoanei afectate, dar, într-o măsură foarte mare, și componentul psihologic. Asemenea persoane, în stadii avansate, pierd capacitatea de autoîngrijire, ceea ce-i face dependenți de terța persoană. Toate cele menționate mai sus fac din pacienții respectivi o povară cu multe componente (pierderea zilelor de viață activă, îngrijire medicală specializată și permanentă, îngrijire de lungă durată, încadrare în comunitate, cheltuieli financiare etc.) pentru societate.

1.2. Caracteristica indicilor morbidității prin DMLV (incidența și prevalența)

Rata incidenței pentru toate tipurile de maculopatii senile crește semnificativ odată cu înaintarea în vârstă. Conform datelor lui Piermarochi S. și coaut. (2011), obținute în baza prezenței druzelor mai mari de 63 micrometri, peste 61% din populație cu vârsta mai mare de 60 ani, suferă de un anumit grad de DMLV [3].

Modificările morfologice ale retinei cu cel mai înalt potențial de predicție a evoluției DMLV sunt druzele mari (≥ 125 micrometri), mai mult de 10% din suprafața retinei acoperită de druze, prezența druzelor mici și a hiperpigmențaiilor focale [4, 5]. Au fost efectuate multiple studii multivariate de cohortă, care indică asupra unui risc mare de implicare în procesul patologic al ochiului par. În cazul DMLV forma exsudativă, probabilitatea apariției neovascularizării coroidiene la ochiul par, timp de 5 ani, este de aproximativ 15% [6].

În SUA și Marea Britanie, DMLV reprezintă cauza principală a pierderii acuității vizuale și orbirii. Bunce C. și Wormald R. că în Regatul Unit al Marii Britanii DMLV stă la baza pierderii totale de vedere în 57,2% cazuri și a pierderii acuității vizuale în 56%, respectiv, fiind urmate de glaucom și retinopatia diabetică în ordine descrescândă [7]. La compararea rezultatelor obținute cu rezultatele similare din anii 50, 60, 70, 80, și 90, autorii au ajuns la concluzia că prevalența DMLV în Marea Britanie a crescut cu peste 35% comparativ cu mijlocul secolului 20.

1.3. Etiologia și factorii de risc în DMLV

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 [8].

În pofida nivelului avansat de înțelegere a modificărilor retino-coroidiene la nivel molecular, nu există încă un consens în ceea ce privește cauzele care determină declanșarea modificărilor menționate mai sus. Datorită impactului social major pe care îl are DMLV, există un număr imens de lucrări dedicate etiologiei afecțiunii date, și cum se întâmplă de obicei în

asemenea cazuri, rezultatele sunt eterogene ca și conținut, iar în unele cazuri chiar contradictorii. În majoritatea cercetărilor, se vorbește despre factori de risc, evitându-se utilizarea noțiunii de etiologie. Toți factorii de risc se împart în mai multe categorii – demografici, individuali, clinici, comportamentali.

Vârsta

Vârsta este cel mai puternic factor de risc pentru AMD. Vârsta de 50 de ani a fost luată drept minimum în clasificările internaționale de studiere a modificărilor retiniene în contextul DMLV [9]. Metanaliza studiilor epidemiologice a demonstrat o asociere puternică între vârstă și DMLV [10]. Metanaliza a 3 studii populaționale mari, efectuată de Smith și coat. a demonstrat o prevalență exprimată a DMLV o dată cu înaintarea în vârstă [11]. 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 odată cu înaintarea în vârstă.

Sexul

Din majoritatea studiilor populaționale mari, doar Beaver Dam aduce date conform cărora există o relație între sexul persoanei și incidența DMLV. Conform acestui studiu, o incidență mai mare a DMLV a fost stabilită în rândul femeilor față de bărbați, atât în cazul formelor atrofile cât și celor exsudative (2,2:1 și 2,6:1, respectiv) [4]. Această incidență mai mare în rândul femeilor nu a fost determinată de mortalitatea selectivă, cunoscut fiind faptul că longevitatea în rândul bărbaților este mai mică. În alte studii epidemiologice, o asemenea asociere între DMLV și sex nu a fost apreciată, în pofida faptului că în studiul Rotterdam, de exemplu, a fost determinată o prevalență mai mare a hipopigmențațiilor, hiperpigmențațiilor, atrofiei geografice și modificărilor neovasculare în rândul populației masculine [12]. Nici chiar în BMES (Blue Mountains eye studies), unde a fost găsită o rată mai mare a DMLV în rândul femeilor în cadrul fiecărei grupe de vârstă, nu a fost obținută o diferență statistic semnificativă între sexe la determinarea regresiei logistice. Studiul de metanaliză a lui Smith și coat., ce a inclus aceste trei studii nu a găsit nici o diferență legată de sex în rata de prevalență a DMLV [11].

Factorul etnic

Influența factorului etnic asupra incidenței și prevalenței a fost demonstrat de câteva studii epidemiologice. Astfel, compararea datelor din studiile populaționale efectuate în Olanda, SUA

și Australia au arătat o ușoară prevalență a DMLV în rândul populației olandeze [11]. Toate formele tardive ale bolii (atrofia geografică și neovascularizarea) sunt mai caracteristice pentru populația europeoidă comparativ cu cea negroidă și hispanică [13,14]. Cea mai frecvență pentru DMLV forma exsudativă a fost determinată în rândul populației chineze (mongoloide), fiind de 4 ori mai mare în comparație cu populația europeoidă [15]. Rata micșorată a etnicilor negroi este explicată prin efectul protectiv al pigmentului melanina din coroidă asupra segmentelor terminale ale fotoreceptorilor, epiteliului pigmentar al retinei și membranei Bruch grație capacității sale de a absorbi razele de lumină cu efect nociv (razele ultraviolete) asupra straturilor posterioare ale retinei [16].

Culoarea Irisului

Patru studii de caz-control au demonstrat o asociere între culoarea deschisă a irisului și degenerescența maculară [17]. Toate au arătat o asociere între DMLV și irisurile mai slab pigmentate. Sandberg și coaut. au demonstrat că irisul deschis la culoare poate fi asociat cu evoluții severe ale DMLV, atrofii retiniene, neovascularizări abundente [18]. Pe de altă parte, grupul de cercetători condus de Holz, susține că culoarea deschisă nativă a irisului nu influențează nici într-un fel indicii morbidității DMLV (incidență/prevalență), în schimb, pierderea dobândită a nivelului de pigmentare al irisului poate fi asociată cu un risc mărit de dezvoltare al DMLV [19]. În studiul BMES, a fost depistată asociere între DMLV și culoarea albastră a irisului [20]. În studiul Los Angeles eye study, culoarea deschisă a irisului a fost asociată cu DMLV de 5 ori mai mult la persoanele care aveau și alți factori de risc, cum ar fi fumatul, vârsta, sexul, istoricul familial [21].

Anomalii de refracție

Există date care arată o asociere între hipermetropie și DMLV, în special forma exsudativă. Pacienții cu anomalii de refracție de +0,75D și mai mult sunt predispuși spre a dezvolta DMLV exsudativă în comparație cu pacienții cu alte dereglări de refracție [22]. O serie de studii caz-control și studii populaționale pe transversală au găsit această asociere între dezvoltarea DMLV și lungimea axială scurtă [21,23]. În studiul chinez Beijing eye study, hipermetropia alături de vârstă au fost unicii factori de risc cu asociere statistic semnificativă în dezvoltarea DMLV în rândul populației chineze adulte [24]. Aceste date pledează în favoarea rolului inductiv pe care îl are hipermetropia în apariția unor astfel de modificări secundare, care condiționează dezvoltarea neovascularizării retiniene [21].

Factorul genetic

Factorul genetic și istoricul familial sunt considerați factori de risc determinanți în apariția și evoluția DMLV. Ultimele cercetări demonstrează această ipoteză, completând-o permanent cu

date noi. Tot spectrul de studii genetice – anamneza familială, studiul gemenilor, până la analiza genică, arată importanța majoră pe care îl are fonul ereditar pentru maladia dată. Datorită abordărilor metodologice diferite, rata de asociere prezentată în diferite studii genetice, variază în limite mari de la 2 până la 27 de ori mai mare comparativ cu populația generală [25].

Patologii asociate

Au fost efectuate numeroase studii pentru a determina gradul de dependență al dezvoltării DMLV de patologiile concomitente. Date convingătoare, demonstrate statistic au fost obținute în cazul patologiilor cardiovasculare și diabetului zaharat [26]. Acest lucru poate fi explicat prin factorii de risc și căile patogenetice comune de dezvoltare a maladiilor respective (fumat, alcoolism, ateroscleroză, insuficiența în alimentație a vitaminelor, micronutrienților și carotinoizilor).

Fumatul

Din totalitatea noxelor ambientale, fumatul a fost cel mai frecvent asociat cu riscul înalt de a dezvolta DMLV. Majoritatea studiilor populaționale și caz-control au arătat o asociere de 2-5 ori mai mare decât în rândul populației generale [27]. Există studii care arată că nu fumatul în sine ci durata de fumat are rol determinant în dezvoltarea DMLV [28]. Datorită dificultăților de determinare a statutului persoanelor incluse în studii fumător, persoană care a abandonat fumatul, persoană care e în proces de abandonare a fumatului, au fost studii care au arătat lipsă de asociere între fumat și DMLV [29]. Cu toate aceste impedimente în definirea statutului de fumător și nefumător, Khan și coat., analizând retrospectiv rezultatele studiilor sus-menționate, a arătat că la determinarea numărului de țigări fumate pe zi (≥ 20) racordat la experiența de fumător (>20 de ani, indiferent că este fumător activ sau a fumat în trecut) este o asociere puternică cu ambele forme de DMLV. Mai mult ca atât, el demonstrează o asociere puternică a DMLV cu fumatul pasiv [30]. Pe de altă parte, Coleman și coat. a demonstrat că abandonarea fumatului contribuie la micșorarea ratei de apariție a DMLV, chiar și în rândul populației ce depășește vârstă de 80 ani. Conform datelor sale, dacă perioada de abținere era de 20 ani și mai mult, rata riscului se egala cu cea din populația nefumătoare [31]. În studiul Eureka, fumatul a peste 30 țigări/zi pe parcursul ultimilor 25 ani a fost puternic asociat cu dezvoltarea DMLV bilateral [32].

Rezultatele studiilor experimentale, de asemenea pledează în favoarea fumatului ca și factor de risc important pentru DMLV. Regiunea foveolară a retinei posedă un pigment galben care constă din carotenoizi, luteină și zeaxantină. Numeroase cercetări demonstrează rolul protectiv al acestui pigment asupra maculei împotriva razelor ultraviolete prin două mecanisme – pasiv și activ (absorbția luminii cu lungimea de undă scurtă și neutralizarea radicalilor liberi de

oxigen, respectiv). A fost demonstrat că fumatul micșorează concentrația de carotenoizi în sânge [33], induce formarea de mediatori inflamatori [34] și intensifică stresul oxidativ [35].

1.4. Patogenia DMLV

DMLV este o boală multifactorială ce include vârsta, afecțiunile sistemice de sănătate, factori de risc genetici și de mediu care influențează progresia bolii [36]. Cei mai importanți factori patogenetici ai DMLV sunt stresul oxidativ, inflamația și producția locală de factori angiogenici [37]. Un număr impunător de date incriminează leziunile de genезă oxidativă și inflamația locală ca și mecanisme de bază în dezvoltarea DMLV [38].

În DMLV, disfuncția fotoreceptorilor este cauza finală a pierderii vederii, cu toate că ținta modificărilor inițiale este reprezentată de epiteliul pigmentar al retinei (EPR), membrana Bruch și coriocapilare [39]. În DMLV precoce (cunoscută sub numele de DMLV uscată/atrofică), are loc o acumulare sub EPR a unor compuși lipidici și proteici – cunoscuți sub numele de druze. Într-un final, DMLV precoce progresează în forma tardivă a bolii: fie în atrofie geografică (AG), care reprezintă faza tardivă a DMLV forma atrofică, fie în DMLV neovasculară, cunoscută sub numele de formă exsudativă. DMLV forma exsudativă se caracterizează prin creșterea sub EPR a vaselor sangvine anormale, cu pereți subțiri (subdezvoltați), care va duce la neovascularizare coroidiană, urmată de disfuncția și moartea componentelor retinei neurosenzitive.

Acumularea depozitelor extracelulare între EPR și membrana Bruch este o verigă comună pentru ambele forme de DMLV. Membrana Bruch, odată cu înaintarea în vârstă, suferă anumite modificări de ordin chimic și structural, cum ar fi: îngroșarea, calcificarea, infiltrarea lipidică, toate pe fondul lipsei disfuncției retiniene sesizabile [40]. Acumularea de depozite lipo-proteice, menționate mai sus, sub EPR este semnul histopatologic patognomonic, care indică asupra debutului DMLV atrofice. În fază inițială, acumulările date se pot resorbi, iată de ce la această etapă afectarea vederii nu este una ireversibilă.

EPR este un monostrat de celule puternic pigmentate, amplasat între retina neurosenzitivă și membrana Bruch, fiind parte componentă a barierei hemato-retinale. Funcțiile EPR sunt diverse: captarea undelor luminii cu efect nociv, reflectarea luminii spre conuri și bastonașe, absorbția excesului de lumină care nu a fost recepționat de ultimii, transportul nutrienților, ionilor, apei, metaboliților, buferare ionică, reizomerizarea cromoforului trans-retinal în cis-retinal, înlăturarea zilnică prin fagocitoză a segmentelor externe ale fotoreceptorilor, secreția diferitor factori de creștere și enzime ce contribuie la stabilitatea retinei, membranei Bruch și capilarelor coroidale, modularea răspunsului imun [41].

Membrana Bruch este localizată între EPR și coroidă. Constă din 5 straturi: 2 membrane bazale (una pentru EPR, alta pentru capilarele coroidiene), 2 straturi colagenice și un strat fibroelastic în centru. Straturile de colagen sunt formate din colagen I, III și V. Matricea interfibrilară este compusă din glicozaminoglicani, heparansulfat, condroitinsulfat și dermatan sulfat [42]. Componentele membranei Bruch asigură funcția de difuziune a electroliților, adeziune, migrare și diferențiere celulară.

Factorii celulari și moleculari, implicați în formarea de druze (acumulărilor sub-EPR) încă nu sunt pe deplin elucidați. Istoric au fost emise cel puțin 5 ipoteze/teorii despre apariția lor: 1. Ipoteza genetică; 2. Ipoteza lizosomală (acumulări de lipofuscină); 3. Ipoteza hipoperfuziei coroidiene; 4. Teoria barierei; 5. Teoria afectării EPR. Conform ultimelor date, druzele se formează ca urmare a afectării cronice, dar neletale, a EPR [43]. Afectarea cronică este o manifestare a tandemului stimul nociv/răspuns celular. Cei mai frecvenți stimuli nocivi implicați sunt radicalii liberi de oxigen rezultați din stimularea luminoasă a celulei sau din diverse verigi ale metabolismului [44].

Un rol important în dezvoltarea DMLV aparține așa numitei „inflamații sterile”. A fost demonstrat că inflamația sterilă (abacteriană/nonvirală) are un risc mult mai mare de apariție la indivizii cu mutații ale genei ce codifică pentru factorul H al complementului [45]. Inflamația sterilă determină micșorarea capacității de regenerare a celulelor EPR, iar mitocondriile acestora sunt mult mai susceptibile la stresul exsudativ, în comparație cu norma [46]. În pofida faptului că până în prezent nu au fost determinate cu certitudine mecanismele genetice și moleculare ale DMLV, este unanim acceptat că stresul oxidativ cumulativ și inflamația cronică joacă un rol primordial în declanșarea schimbărilor homeostazei retino-coroidale, care va determina crearea condițiilor propice de depunere a depozitelor lipoproteice, adică formarea druzelor [47]. Inflamația sterilă cronică la nivel de retină poate cauza disfuncții cu moarte celulară ulterioară la nivel de EPR, fenomen ce va duce la degenerarea retiniană. Recent, au fost descoperiți o serie de factori moleculari, numiți DAMP (damage associated molecules pattern). Aceste molecule provin fie din celulele în proces de distrucție, fie sunt derivați ai matricei extracelulare, care au rol de factori de semnalizare pentru celulele rămase integre. La activarea celulelor de către moleculele DAMP, primele inițiază o reacție inflamatorie de apărare [46]. Moleculele DAMP se împart, în funcție de originea lor, în molecule intracelulare și extracelulare. Moleculele DAMP intracelulare, sunt niște factori pre-existenți, depozitați în citozolul celulelor pigmentare retiniene, care sunt eliberate în spațiul extracelular, la nivelul membranei Bruch, în caz de leziuni. Ele sunt eliberate împreună cu enzimele hidrolitice, care contribuie la degradarea enzimatică a componentelor matriceale și, drept rezultat, la formarea DAMP extracelulare.

Reprezentanți ai DAMP intracelulari sunt acizii nucleici, care interacționează cu receptorii TLR-3 [48]. A fost demonstrat că efect proinflamator posedă ambele tipuri de acizi nucleici, atât ADN, cât și ARN [49]. ARN dublu catenar (double stranded RNA) a fost depistat în druze la pacienții cu AG, care *in vitro* cauzează lezarea ireversibilă a celulelor EPR, iar *in vivo* duce la degenerarea EPR [50]. Shiose și coat. a demonstrat că neutralizarea țintită a genei pentru TLR-3 receptor duce la diminuarea necrozei retinale, ceea ce demonstrează rolul acizilor nucleici în patogenia DMLV [51].

O altă moleculă DAMP intracelulară este interleukina 1- α (IL-1 α). În cazul distrugerii celulei, această moleculă este eliberată în spațiul extracelular, unde va determina migrarea rapidă și masivă a celulelor proinflamatorii [52]. ATP, de asemenea face parte din grupul moleculelor DAMP intracelulare. În normă, concentrația citoplasmatică ATP este una foarte înaltă, substanța fiind permanent eliberată în spațiul extracelular, unde este degradată rapid de către ecto-ATP-ază [53]. Moartea celulară duce la creșterea rapidă a concentrației ATP în arealul extracelular, ceea ce determină blocarea ecto-ATP-azei prin exces de substrat. Concentrația mărită de ATP va determina producerea de către celulele proinflamatorii a citokinelor, lucru care contribuie la degradarea și moartea EPR prin activarea căii patogenetice *P2X* dependente, astfel stabilindu-se un cerc vicios [54]. Blocarea ATP cu ajutorul apirazei a avut efect de reducere a inflamației, lucru demonstrat în cazul astmului bronșic, care de fapt este tot o inflamație sterilă [55].

Pe lângă moleculele menționate, din grupul DAMP intracelulare mai fac parte proteinele HMGB1 [56], proteinele HSPs [57] sau proteinele S100 [58].

Factorii moleculari DAMP extracelulari, rezultă în urma lizei enzimatică a proteinelor matriceale, de către fermenții lizosomalii eliberați din celulele ce mor. Pe această cale apar heparan sulfatul, biglicanul, hialuronanul [59]. O altă cale de formare a DAMP extracelulare o reprezintă activarea sistemului complement de către moleculele DAMP intracelulare [60].

Ambele variante clinice ale DMLV se au la bază și se dezvoltă după aceleași principii patogenetice. Inflamația generată de inflamația sterilă cronică va duce la intensificarea depunerii de depozite moleculare în membrana Bruch. În timp, forma atrofică este capabilă să treacă în forma exsudativă. Acest lucru de obicei se întâmplă la asocierea macrofagelor activate pe cale alternativă [61].

1.5. Angiogeneza în DMLV

Angiogeneza reprezintă fenomenul de formare a vaselor sangvine din vasele pre-existente. La baza acestui proces stă proliferarea celulei endoteliale sangvine. Vasculogeneza este procesul de formare a vaselor sangvine de novo. Drept „material de construcție” pentru vase în proces de

formare, în al doilea caz, servesc angioblastele – celule precursorare slab diferențiate, derivate din măduva osoasă hematogenă.

La nivelul globului ocular, coroida este locul de cantonare a 90% din numărul total de vase sangvine ale ochiului. Retina primește o cantitate considerabilă din necesarul de substanțe nutritive și gaze din capilarele coroidei, amplasate în stratul corio-capilar, prin fenomenul de difuziune. În acest proces, membrana Bruch și EPR au un rol important de barieră cu permeabilitate selectivă. Pe lângă această funcție, EPR mai este și o sursă importantă de factori vascolari pro-angiogeni.

Pentru coroidă, angiogeneza este un proces normal, care se desfășoară continuu. Pe de o parte, EPR și celulele endoteliale secretă VEGF, plasminogen, metaloproteinaze matriceale (MMP), angiopoietină și receptorul său complementar Tie-2 (toți fiind factori cu rol de stimulare a proliferării endoteliale), pe de altă parte pericitele din cadrul capilarelor și celulele musculare netede din venule secretă substanțe cu efect antagonist, cum ar fi: inhibitorul tisular al MMP-2 (TIMP-2), inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI-1) și TGF- β . Astfel, la nivel de coroidă, apare un echilibru balansat de factori pro-angiogeni/anti-angiogeni. În cazul perturbării acestui echilibru, are loc o eliberare masivă de substanțe pro-angiogene în zona membranei Bruch și a stratului coriocapilar, care determină formarea în exces a vaselor noi.

Angiogeneza, în general și cea retinală în particular, se caracterizează prin mai multe etape moleculare: 1. Shift-ul angiogenic (perioada ce coincide cu debutul formării de vase sangvine), 2. Stimularea receptorilor pentru factorii de creștere ai endoteliului vascular de pe suprafața celulei endoteliale, 3. Proteoliza membranei bazale, 4. Proliferarea și migrarea celulelor endoteliale, 5. Degradarea enzimatică a matricei extracelulare, 6. Formarea cordoanelor celulare, 7. Cavitatea cordoanelor, 8. Stabilizarea structurii vasului nou format prin recrutarea de pericite și celule musculare netede. Pentru a face posibilă desfășurarea acestui șir de evenimente este necesară o adevărată „orchestră” de factori moleculari reglatori, care să coordoneze toate aceste procese.

Cercetările din acest domeniu au fost profund stimulate de descoperirea de către Napoleone Ferrara în 1988 a VEGF, care instrucează celulele precursorare să migreze, să se dividă, să se diferențieze și să dea naștere la celulele endoteliale care în ultimă instanță vor da naștere la vasele sangvine și limfatice. VEGF reprezintă factorii cei mai importanți în formarea vaselor pe parcursul dezvoltării embrionare, reparației tisulare, creșterii tumorale și menținerii homeostazei vasculare în organismele adulte.

Factorul de creștere al endoteliului vascular (VEGF)

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) este factorul molecular cu cel mai exprimat efect de proliferare pentru celula endotelială sangvină. Face parte din superfamilia PDGF (factorului de creștere derivat din trombocite). Familia VEGF este compusă din 5 membri (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D și PIGF) ce interacționează cu 4 receptori [62]. Pe lângă proliferare, VEGF mai asigură migrarea și supraviețuirea celulei. Este important, în egală măsură, pentru supraviețuirea neuronilor [63]. Principalul agent mitotic pentru celula endotelială sangvină, din familia VEGF, este VEGF-A și interacționează cu VEGFR-2 și VEGFR-1 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2). VEGF-A este un factor hipoxia-inductibil, adică este intens secretat de celulele ce suferă de hipoxie. Determină proliferarea, migrarea și organizarea în structuri tubulare a celulelor endoteliale, astfel încât, în zona afectată de hipoxie reapare fluxul sanguin. Prin mecanismul de scindare alternativ al exonilor, pot fi formate mai multe izoforme moleculare ale VEGF-A. Este demonstrat rolul biologic major în angiogeneză a 4 izoforme [64]: VEGF-A121, VEGF-A165, VEGF-A189 și VEGF-A208 (cifra indică numărul de aminaocizi ce formează molecula). La nivelul ochiului, importanță au formele 121 și 165.

VEGF-A, determinând fosforilarea receptorului complementar de pe suprafața celulei endoteliale, condiționează creșterea permeabilității vasului sanguin, inhibă apoptoza, este chemoattractant pentru celulele precursoare derivate din măduvă [64].

Metaloproteinazele Matriceale

Formarea vaselor noi este imposibilă fără o degradare prealabilă a componentelor matricei extracelulare. Metaloproteinazele matriceale (MMP) joacă un rol esențial în procesul dat. Grupul acestor enzime numără peste 20 de reprezentanți [65]. Enzimele date sunt inițial secretate în spațiul extracelular sub formă de zimogen (stare inactivă), fiind activate, prin clivare parțială, pe suprafața membranei celulare a endoteliocitelor. MMP-2 și MMP-9 distrug preponderent colagenul IV din cadrul membranelor bazale, fiind activate de macrofage și EPR. MMP sunt activate de către plasmină.

Inhibitorii activării MMP secretate sunt TIMP, angiostatina și endostatina. TIMP este produs de către celulele EPR și se acumulează în interiorul membranei Bruch, iar cu timpul și în druze. O dată cu înaintarea în vârstă, rata de producere a TIMP scade, micșorându-se efectul de inhibiție asupra MMP. În studii pe trialuri clinice a fost demonstrată acțiunea sinergică a TIMP cu VEGF, ceea ce a pus bazele elaborării preparatelor țintite care să activeze producerea acestui factor molecular [66].

Factorul de creștere derivat din epitelul pigmentar (PEDF)

Este un factor molecular caracteristic doar angiogenezei coroidiene. Rezultatele multor studii clinice și experimentale arată efectul antagonist al PEDF față de VEGF. Face parte din grupul inhibitorilor proteazelor serice. Se găsește în concentrații mari în corpul vitros, cristalin, cornee, asigurând caracterul avascular al structurilor date. A fost demonstrat că în momentul apariției schimbului angiogenic, în coroidă scade concentrația de PEDF. La nivelul retinei, este produs de către epitelul ciliar apigmentar și EPR. Direcția de secreție este opusă direcției de secreție a VEGF, adică aproximativ $\frac{4}{5}$ sunt eliberate în matricea interfotoreceptoare, iar $\frac{1}{5}$ spre membrana Bruch. Similar VEGF, PEDF posedă proprietăți neuroprotective, în schimb induce apoptoza celulelor endoteliale imature. Posedă și efect antitumoral. Rata de secreție se micșorează odată cu vârsta și expunerea la lumina în spectrul albastru [67,68].

Joncțiunea între EPR și membrana Bruch

Schwesinger și coaut., au demonstrat în model experimental pe șoareci că supraexpresia VEGF duce la formarea de coriocapilare noi, doar că ele nu sunt capabile să penetreze membrana Bruch, dacă ea este intactă [69]. Ca urmare rezultă faptul că afectarea membranei Bruch va compromite funcția ei de barieră și va face posibilă pătrunderea vaselor sangvine neoformate în spațiul subretinal. A fost demonstrat că formarea excesivă a proteinei Tenascina C cu depunerea sa la polul bazal a EPR, lucru care se întâmplă în DMLV exsudativă, împiedică atașarea celulelor pigmentare ale retinei la componentele fibrilare ale membranei Bruch. Prin urmare, tenacitatea joncțiunii între EPR și membrana Bruch are un rol crucial în evoluția DMLV forma exsudativă [70].

1.6. Clasificarea DMLV

La moment există multiple scheme de clasificare și sisteme de gradare ale DMLV. Majoritatea din ele sunt elaborate în baza caracterului fenotipic, adică a aspectului retinei maculare în fotografiile colorate [71]. Până în prezent nu există o clasificare internațional acceptată. Consens este vis-a-vis de faptul că DMLV poate fi divizată în 2 mari categorii: atrofică sau uscată și exsudativă sau umedă. Raportul între aceste 2 forme este de 85-90% la 10-15%, respectiv. Dereglarea vederii este mult mai pronunțată în cazul DMLV forma exsudativă, ea fiind cauza pierderii severe a vederii în 85% cazuri.

DMLV forma atrofică este asociată cu atrofia corioretinală. Această atrofie determină apariția ulterioară a degenerării EPR, ce la rândul său, contribuie la involuția fotoreceptorilor din aria afectată [72]. Permeabilitatea barierei hemato-retinale nu este afectată, de aceea zona implicată în procesul patologic rămâne uscată.

Ambele forme se caracterizează prin pierderea vederii centrale. Indivizii cu DMLV forma atrofică au vederea încețoșată și nu pot deosebi detaliile, iar în stadiile avansate ariile de atrofie maculară, deseori se contopesc, ceea ce duce la apariția scotomului central sau a petelor oarbe. La indivizii ce suferă de DMLV forma exsudativă, perturbările de vedere se caracterizează prin fenomenul de distorsiune, atunci când liniile drepte sunt percepute drept deformate. Semnul patognomic de trecere a formei uscate în cea exsudativă este diminuarea bruscă a vederii cu distorsionarea câmpului vizual central. Aceste modificări apar ca rezultat a degenerării maculare acute, cât și a hemoragiilor subretinale și intraretinale, ce apar din membranele neovasculare coroidiene. De obicei, în ambele forme de DMLV, pacienții au vederea periferică neafectată [73].

DMLV forma atrofică

Este cea mai frecventă formă de DMLV în care are loc degenerarea celulelor EPR, urmată de perturbări degenerative la nivelul fotoreceptorilor cu degradarea lor ulterioară. De obicei, această formă este asimptomatică. Semnul clinico-morfologic distinct al acestei forme este prezența druzelor, cu toate că sunt vizibile și modificările de la nivelul celulelor EPR. Leziuni similare histologic și clinic druzelor pot fi întâlnite în tumori ale coroidei, procese inflamatorii cronice și diverse stări degenerative, asociate îmbătrânirii. Druzele sunt depozitări de material extracelular, localizate între EPR și zona colagenică internă a membranei Bruch. La oftalmoscopie prezintă o colorație galben-albicioasă. Originea druzelor încă nu este stabilită cu certitudine, dar se pare că este rezultatul activității metabolice a celulelor pigmentare ale retinei, care, interacționând cu componentele substanței amorfe și cu fibrele membranei Bruch duc la apariția acestor acumulări. Formarea druzelor este însoțită de modificări la nivelul membranei Bruch ca îngroșare, calcifiere, infiltrare lipidică.

Examenul histopatologic evidențiază 3 tipuri de acumulări subretinale: acumulări laminare, liniare și druze nodulare, toate având caractere distincte în ceea ce privește localizarea, grosimea și componența. Depozitele laminare se localizează între membrana celulelor pigmentare ale retinei și membrana bazală a EPR. Sunt formate din material amorf în care sunt dispuse fibrile de colagen, material granular și debris celular, cu un aspect electonodens de intensitate medie [74]. Pot fi găsite pe întreaga suprafață a retinei senzoriale, atât la periferie, cât și în aria maculară, înconjurând nu doar celulele fotoreceptoare cu con, dar și pe cele cu bastonaș. Acumulările liniare sunt mai mari ca și dimensiune decât cele laminare, localizate în interiorul zonei colagenice interne a membranei Bruch. Au o componență chimică mai sofisticată, fiind formate din fosfolipide, trigliceride, colesterol, esteri ai colesterolului, acizi grași nesaturați, lipide peroxidate, apolipoproteine [75].

Druzele

Druzele, au aspect distinct bombat, localizate în zona colagenică internă a membranei Bruch. Localizarea similară a druzelor cu cea acumulărilor liniare, deseori face posibilă distincția între ele doar cu ajutorul microscopiei electono-optice [76].

Druzele sunt clasificate în funcție de mărime/aspect și dimensiune. Ca și mărime/aspect deosebim două tipuri de druze:

- a. Druze dure – au dimensiunea mai mică de 63 mkm. La examenul oftalmoscopic se prezintă ca niște acumulări galbene, mici, bine circumscrise. Asemenea tipuri de druze sunt asociate foarte slab cu posibilitatea de progresie a patologiei într-o formă avansată. Cu toate acestea, prezența druzelor tari în grupuri, comportă un risc înalt de a forma druze moi.
- b. Druze moi – au dimensiunile mai mari de 63 mkm, limitele nu sunt bine definite, au capacitatea de a fuziona. Sunt asociate cu un risc înalt de a dezvolta DMLV forma exsudativă. În timp, datorită posibilității de confluență, druzele moi pot duce la detașări iregulare de EPR.

După dimensiune, druzele se împart în mici, medii și mari (Tabelul 1.1)

Tabelul 1.1.

Clasificarea druzelor în funcție de dimensiuni

Druze	Mici	Medii	Mari
Dimensiuni (mkm)	<63	63-125	>125

Formarea druzelor nu este un proces static. Astfel, druzele dure se pot transforma în druze moi, cele moi pot crește și apoi să conflueze, ceea ce poate determina decolarea de EPR. O altă modificare ce poate fi observată este calcificarea. În interiorul druzelor pot fi observate cristale de colesterol. Odată cu înaintarea în vârstă, numărul și volumul druzelor crește. Prezența druzelor moi la ambii ochi este asociată cu un risc înalt de a dezvolta forme avansate de DMLV – AG sau DMLV forma exsudativă [77].

În pofida specificității înalte a druzelor față de DMLV, este un termen destul de confuz chiar și pentru specialiștii oftalmologi. Această situație este determinată de faptul că druzele mici determină o progresare spre stadiile avansate a DMLV, într-un procent atât de mic, încât pot fi considerate modificări naturale ale retinei în proces de îmbătrânire. Pe de altă parte, druzele medii și, mai ales, cele mari sunt un factor clinic definitiv cu pronostic atât individual, cât și de

grup foarte mare, în ceea ce privește progresia DMLV. O soluție ar fi denumirea druzelor mici din druze în druplete [71].

Modificări în Epiteliul Pigmentar al Retinei

Modificările din EPR, în cadrul DMLV forma atrofică, se rezumă la aspectul liniar dereglat al epitelului și la modificările de pigmentare. Modificarea caracterului liniar al EPR se întâlnește în toate stadiile DMLV și este determinat de subțieri ale sale datorită prezenței structurilor de volum în zona sub retinală sau de îngroșări, grație proliferării celulelor pigmentare în spațiul subretinal. Modificările de pigmentare se manifestă prin hiperpigmentare, asociată de obicei cu anastomozele corioretinale sau hipopigmentare, prezentă în aria de localizare a druzelor, deoarece ele determină subțierea EPR. Zona subțiată a epitelului conține mai puțină melanină, de unde și capacitatea de contrast mai mică. Ariile cu conținut scăzut de melanină prezintă risc de tranziție spre forma exsudativă a patologiei.

Atrofia geografică a celulelor Epiteliului Pigmentar al Retinei

AG al EPR reprezintă stadiul terminal în evoluția formei atrofice (uscate) a DMLV. AG se caracterizează prin prezența ariilor bine circumscrise de atrofie a epitelului respectiv, prin care, la oftalmoscopie, poate fi vizualizată coroida, iar în stadii terminale chiar și a sclerei. În cadrul AG este supus procesului de degenerescență nu doar EPR, ci și membrana Bruch și coriocapilarele (complexul **Ruysch**). Toate cele trei componente menționate sunt într-o strânsă legătură anatomică și funcțională, manifestând efecte regulatorii mutuale între ele. Prin urmare, atrofia unuia din componentele complexului Ruysch, va duce inevitabil la atrofia celorlalte două. AG poate apărea ca formă primară a DMLV, fie ca și consecință a resorbției druzelor moi, nivelării EPR detașat, consecință a regresiei DMLV exsudative, rupturii de EPR. Pacienții care dezvoltă AG primară, au vârsta medie mai înaintată comparativ cu cei ce fac DMLV forma exsudativă. Acest lucru a permis să se presupună că AG este o reacție la modificările ce apar în membrana Bruch în acei ochi în care nu este neovascularizare. Pacienții cu AG a EPR au dificultăți la vederea de aproape, mai ales dacă este implicat EPR subfoveolar din zona retiniană centrală. Dificultățile de vedere sunt determinate de scotoamele centrale, paracentrale, diminuarea capacității de adaptare la întuneric, dereglări ale sensibilității de contrast. Pronosticul de lungă durată în AG este unul individual și depinde, în primul rând, de localizarea atrofiei. Intervalul de timp de la apariția primului scotom până la AG este de aproximativ 9 ani [78], iar rata medie anuală de progresare a AG este de 140 mkm [79]. AG decurge frecvent bilateral, al doilea ochi fiind afectat în aproximativ 50%. Dimensiunea atrofiei EPR la ochiul par este cu

aproximativ 20% mai mică. Odată cu apariția AG la un ochi, scade posibilitatea de dezvoltare a DMLV forma exsudativă la ambii ochi [80].

În baza multiplelor studii efectuate pe seama patogeniei afecțiunilor degenerative ale EPR, se poate concluziona că evoluția DMLV forma atrofică se rezumă la următoarele evenimente:

1. Stresul oxidativ primar al EPR, determină extrudarea porțiunilor de membrană celulară cu depunerea acestui debrisi celular sub formă de depozite laminare între EPR și membrana Bruch. Acest lucru are loc concomitent cu micșorarea gradului de activitate al MMP.
2. Datorită micșorării activității MMP, are loc îngroșarea membranei Bruch, lucru care afectează EPR. Drept urmare, celulele pigmentare retiniene încep să producă MMP și alte molecule responsabile de degradarea matriceală [81]. Debrisul celular, procesat parțial chimic de MMP se transformă în depozite liniare, laminare și druze, în jurul cărora se va forma membrană bazală pentru a localiza substanțele date la nivelul membranei Bruch [35].
3. Această degradare a debrisiului de către MMP atrage macrofagele în zona respectivă, pentru a sana prin fagocitoză surplusul de substanțe. Efectul pe care îl au macrofagele în focar poate fi diametral opus și depinde de calea de activare a lor. Macrofagele activate clasic vor înlătura surplusul de substanță și vor stopa evoluția afecțiunii, în schimb dacă macrofagele sunt activate alternativ, vor contribui la progresia procesului respectiv. De obicei, macrofagele în această zonă se activează alternativ sub influența factorilor proinflamatori, produși în timpul inflamației aseptice.

DMLV forma exsudativă

Incidența acesteia este mult mai redusă în comparație cu forma atrofică, dar evoluția sa este cu mult mai agresivă. Substratul morfologic al DMLV forma exsudativă constă în formarea de vase sangvine noi (neovascularizare) sub- și intra retiniene. Vasele neoformate pot penetra în stratul celulelor retiniene. Pasajul de lichid și componente proteice din vasele respective în spațiul interstițial determină formarea unui țesut de tip cicatriceal în zona maculei, care este responsabil de pierderea vederii centrale. Pentru DMLV forma exsudativă este caracteristică dezvoltarea decolării de EPR, apariția membranelor coroidale neovasculare, hemoragiilor maculare subretinale. Stadiul terminal în evoluția DMLV forma exsudativă este determinat de formarea cicatricei disciforme.

Decolarea de Epiteliu Pigmentar a Retinei

Este rezultat al confluării druzelor moi și acumulării lichidului la interfața EPR/membrana Bruch. Are un pronostic nefavorabil dacă implică zona foveolară [82]. Detașarea EPR de la membrana Bruch se împarte în 4 categorii:

1. Decolare de EPR determinată de druze – stadiul final al unirii mai multor druze moi împreună. Prezintă risc prin faptul că este puternic asociată cu apariția ulterioară a neovascularizării coroidale [82].
2. Decolarea seroasă a EPR – decolarea cu margini iregulare a celulelor EPR de la membrana Bruch. În zona decolării se depistează lichid seros.
3. Decolarea hemoragică a EPR
4. Decolarea fibrovasculară a EPR

Decolările hemoragice și fibrovasculare sunt foarte asemănătoare morfologic între ele, deoarece pentru ambele este caracteristică prezența vaselor neoformate. În fond pot fi deosebite între ele pe baza dimensiunii hemoragiei subretinale, care în detașarea hemoragică este mai mare. Aspectul angiofluorogafic este unul diferit în detașarea hemoragică, comparativ cu cea fibrovasculară, gradul de informativitate fiind unul mai mic, deoarece fluoresceina este estompată de către hemoglobina revărsată în interstițiu. Prin urmare, Angiofluorografia (AFG) clasică va da un tablou fals (mai mic decât zona de lezare), lucru care poate fi evitat în decolările hemoragice, utilizând în loc de fluoresceină fluorocromul *verde de indocianină*, care va arăta cu o fidelitate mult mai mare aspectul morfologic al patului microcirculator al cocoidei, în pofida revărsatului hemoglobinic.

Clinic, decolarea de EPR poate evolua în câteva forme.

1. Decolarea persistentă a EPR – elevare a EPR, în spatele căreia nu sunt vase neoformate.
2. Ruptura de EPR – o stare extrem de nefavorabilă, care poate apărea în procesul dezvoltării detașării de EPR [83]. În cele mai dese cazuri, ruptura are loc în zona de tranziție a epitelului atașat cu cel detașat și continuă spre centru. Dacă ruptura are loc în zona subfoveolară apare o diminuare rapidă a acuității vizuale. În acest caz, celulele fotosenzoriale pierd total contactul cu celulele epitelului pigmentar, ceea ce se manifestă prin scotom central total. Ruptura de EPR este, de obicei, însoțită de hemoragii subretiniene. Ruptura poate fi factorul de inițiere al formării de neovase, care, în acest caz, se multiplică și cresc foarte rapid, ducând la cicatrice disciformă în termeni restrânși [83].

3. Dezvoltarea neovaselor coroidiene – cea mai frecventă complicație a decolării de EPR. Vârsta individului este un factor important în dezvoltarea membranelor neovasculare. Astfel, în grupul de vârstă mai mic de 55 ani, această complicație este una foarte rară, în grupul 56-75 ani apare la 29% indivizi, iar la cei cu vârsta de peste 75 ani este atestată în peste 62% cazuri [84].

Membranele coroidiene neovasculare

Cel mai frecvent apar în cazul ruperii membranei Bruch. Vasele rezultate în urma angiogenezei coroidiene, inițial cresc în spațiul adiacent EPR, iar ulterior pot penetra și în spațiul subretinal. Creșterea de neovase este însoțită de edem retinian. Acest semn clinic este expresia morfologică a intensității procesului angiogenic. În baza acestei manifestări a fost făcută o clasificare a membranelor coroidiene neovasculare, fiind identificate 2 tipuri: a. clasică b. ocultă.

În cazul membranelor neovasculare clasice, aspectul leziunii la examenul oftalmoscopic a polului posterior are un caracter gălbui, variabil ca și dimensiune, localizare, grosime. Limitele leziunii sunt bine definite, iar marginile prezintă hemoragie subretinală. La AFG, dimensiunile nu se modifică pe parcursul la toți timpii procedurii de diagnostic. Membranele oculte se caracterizează prin vizualizarea modificărilor la nivel de EPR (aspect festonat, detașări). Pot avea loc hemoragii subretinale, iar edemul retinei neurosenzoriale este unul considerabil.

Prima clasificare a membranelor neovasculare coroidiene, în baza rezultatelor investigației angiofluorografice a fost efectuată încă 1960 de către Gass [85], clasificare care a fost ulterior completată și îmbunătățită în câteva rânduri. Această clasificare este una evolutivă și arată succesiunea apariției lor. Conform acestei clasificări, membranele neovasculare oculte sunt caracterizate prin formarea așa numitului complex neovascular – capilare de neoformație derivate din coroidă. Apariția complexului neovascular este tipică pentru etapa de debut a DMLV forma exsudativă. În cazul membranelor neovasculare clasice, complexul neovascular se răspândește în spațiul dintre EPR și retina neurosenzorială. Prin urmare, membranele clasice sunt o formă mai avansată a membranelor oculte. Un impact major asupra evoluției clinice a DMLV forma exsudativă o are localizarea acestor membrane. Localizarea lor în zona subfoveolară implică consecințe marcante în ceea ce privește performanța vizuală. Anume din acest considerent, există clasificarea membranelor neovasculare în funcție de amplasarea lor față de fovee, care include 3 forme: a) *localizarea subfoveolară* – cea mai frecvent întâlnită, în care complexul neovascular este amplasat în spatele foveei; b) *localizarea juxtafoveolară* – complexul neovascular este amplasat la o distanță de 1-99 mkm față de centrul foveei; c) *localizarea extrafoveolară* – este forma cea mai rar întâlnită, iar distanța amplasării complexului neovascular este de ≥ 200 mkm de la centrul foveei.

Pentru un diagnostic și tratament bine definit este nevoie de a utiliza în practica oftalmologică clasificarea conform stadiului de dezvoltare a degenerescenței maculare legate de vârstă:

1. Precoce –scăderea AV este de obicei minimă și deseori asimptomatică. Simptomele care pot să apară sunt: vederea încețoșată, scotoame, scăderea sensibilității de contrast, scăderea adaptării la întuneric, necesitatea de lumină mai puternică sau mărire suplimentară în cazul citirii textelor de mici dimensiuni.
2. Intermediară – duce la scăderea semnificativă a vederii, apare o încețoșare treptată a vederii care este direct proporțională cu gradul de afectare a maculei, în această formă întâlnim cel puțin un drusen de dimensiuni mari, numeroase drusen de dimensiuni medii, sau atrofie geografică ce nu afectează centrul maculei (foveea).
3. Tardiv – scăderea avansată a funcțiilor vizuale, forma tardivă neexudativă este reprezentată de atrofia geografică ce afectează centrul maculei, iar forma tardivă exudativă este caracterizată de neovascularizația coroidiană și sechelele acesteia.
4. Stadiul final al formei neexudative al DMLV este atrofia geografică centrală a epitelului pigmentar. Celulele fotoreceptoare nu funcționează în această zonă de atrofie, producând un scotom central absolut. Stadiul final a formei exudative al DMLV este caracterizat de apariția unei cicatrice disciforme, compus dintr-un țesut fibrovascular de culoare alb-gălbui ce poate include anastomoze corio-retiniene și/sau cantități variabile de lichid. Aria de atrofie geografică în forma neexudativă este de obicei de dimensiuni mai mici decât cicatricea disciformă din forma exudativă a bolii.
Aria de atrofie geografică în forma neexudativă este de obicei de dimensiuni mai mici decât cicatricea disciformă din forma exudativă a bolii.

1.7. Diagnosticul DMLV

În diagnosticul DMLV se utilizează atât metode tradiționale cât și metode moderne computerizate de diagnostic ale structurii și funcțiilor retinei (perimetria computerizată, tomografia în coerență optică, angiografie, 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 metode ce fac parte din grupul standard de investigare a oricărui pacient oftalmologic. În cazul DMLV ele rămân a fi metode indispensabile, cu ajutorul cărora se începe examinarea pacientului. Utilizarea oportună a acestor metode ne permite interpretarea corectă a rezultatelor obținute, este

în măsură să ajute medicul oftalmolog să stabilească un diagnostic corect cu maximă precizie. Dar, în pofida celor menționate mai sus, metodele moderne sunt de ajutor imens nu doar în stabilirea diagnosticului, ci și în monitorizarea în dinamică a răspunsului la tratament.

La moment, dezvoltarea tehnico-științifică, a pus la dispoziția medicilor specialiști o gamă variată de metode instrumentale, cele mai utilizate fiind Tomografia în Coerență Optică, AFG, Perimetria Computerizată, Viziocontrastometria.

Tomografia în Coerență Optică

TCO este o metodă optică non-invazivă de vizualizare a retinei. Metoda este una relativ nouă și pe parcursul ultimilor ani a cunoscut o aplicare exhaustivă în diagnosticul oftalmologic (corio-retinopatia centrală seroasă, maculopatia diabetică, gaura maculară, sindromul de tracție vitreo-macular), DMLV beneficiind de cele mai multe repere de aplicare ale metodei respective. Imaginea obținută prin TCO reprezintă o scanare reflectată, bazată pe proprietățile optice ale structurilor examinate [86,181]. TCO oferă posibilitatea de a vizualiza retina în regim de secțiune transversală (*cross section viewing*) sau volumetric. Este o metodă extrem de utilă în diagnosticul și monitorizarea DMLV forma exsudativă – permite diagnosticul precoce al modificărilor tipice formei exsudative, pe baza rezultatelor sale se poate lua decizia de a prelungi, a stopa sau a relua tratamentul cu remedii anti-VEGF-C [87]. TCO a devenit o metodă indispensabilă și de neînlocuit în diagnosticul recurențelor DMLV exsudative datorită sensibilității înalte în determinarea acumulărilor lichidiene sub- și intraretiniene [88]. Varianta TCO în domeniu spectral (TCO-SD) permite examinarea detaliată a druzelor în cadrul DMLV timpurii, ceea ce face posibilă alegerea unui management corect al pacientului, chiar de la debutul maladiei. Grație descrierii minuțioase a modificărilor retinei și coroidei, pe care o oferă o imagine TCO, metoda respectivă este una din metodele de diagnostic cele mai utilizate în oftalmologie în patologiile retinei și coroidei, atât în practica curentă, cât și în cercetare, permițând o înțelegere mult mai profundă a patogeniei DMLV.

Conceptul TCO a fost elaborat la începutul anilor '90 ai secolului trecut în cadrul legendarului MIT (Massachusetts Institute of Technology), iar prima variantă comercială a fost produsă de concernul Carl Zeiss în 1996 [89]. Inițial TCO era utilizată pentru măsurări cantitative și calitative ale zonei peripapilare a retinei [90]. Primul articol publicat referitor la aplicarea TCO în evaluarea edemului retinei îi aparține lui Hee și coaut. și a apărut în 1995 [91]. De atunci și până în prezent, TCO a suferit o îmbunătățire permanentă, ajungând la ziua de astăzi una din cele mai informative metode de diagnostic în patologiile retinei.

O perioadă îndelungată de timp vizualizarea (vizualizarea secțiunii transversale) a fost posibilă doar cu ajutorul metodei ultrasonografice cu unde de frecvență înaltă, ceea ce permitea obținerea unei imagini de cel 150 mkm. Posibilitățile metodei USG erau foarte puternic restricționate datorită țesuturilor oculare anterioare [92]. Principiul de lucru al ambelor metode este similar, doar că TCO utilizează lumina în loc de sunet. Posibilitățile tehnice ale TCO sunt net superioare față de USG datorită vitezei diferite între lumină și sunet (lumina are o viteză de propagare de 1 000 000 ori mai mare), ceea ce permite de a obține imagini de pe peretele posterior al ochiului cu o rezoluție de până la 1 mkm, comparativ cu imaginile de la ultrasunet [92]. Pe lângă aceasta, TCO este o metodă de investigație non-contact, neinvazivă și foarte rapidă, lucru ce o face mult mai confortabilă pentru pacienți.

Tomograful utilizat pentru TCO, reprezintă o combinație între un microscop (prezența sistemului de lentile) și un interferometru (sursă de lumină cu un spectru larg emisia luminii în coerență joasă). Imaginea este obținută pe principiul interferenței fotonilor de lumină care sunt reflectați de la structurile examinate cu fotonii fasciculului de lumină emis de interferometru. Rezultatul interferenței este înregistrat de un scanner ajustat la calculator, care proiectează imaginea obținută, imaginea este înregistrată și stocată. Imaginile TCO pot fi obținute prin 2 metode de bază: TCO-TD și TCO-spectrală. Metodele date diferă prin particularitățile tehnice ale tomografului (Tabelul 1.2.), deosebirile principale vizând generatorul fasciculului de lumină, sistemul de interferometrie și programul software de prelucrare a imaginilor. TCO-TD a fost elaborată înainte de cea spectrală și e capabilă să reconstruiască imagini doar 2D, în timp ce TCO spectrală este o metodă mai nouă, care are posibilitatea de a face imagini și în regim 3D [89]. În prezent, în practica oftalmologică sunt folosite la o scară largă, anume tomografele ce acționează pe principiul spectral de obținere și prelucrare a imaginii.

Tabelul 1.2. Deosebirile între TCO- TD și TCO spectrală

Parametrul	TCO-TD	TCO spectrală
Principiul	Interferometrie de coerență joasă	Interferometrie modificată după metoda Fourier
Modalitatea de obținere a imaginii	Interferometrul măsoară consecutiv intervalul de timp al luminii reflectate de la microstructurile retinei	Spectrometrul evaluează simultan reflexia luminii de la microstructurile retinei
Modalitatea de testare	Testarea unui singur	Testarea tuturor punctelor simultan
Aria de testare	Sunt efectuate 6 scanări radiale, fiecare cu 20mkm lățime și 6mm lungime. Zonele între ariile de scanare nu pot fi examinate	În aria de testare cu diametrul de 6 mm sunt efectuate 65.000 de scanări, fără zone de excludere.
Rata de obținere a imaginii	Imaginea retinei este obținută la un interval de 1,6 secunde cu o viteză de 400 scanări pe minut	Imaginea este obținută de 60 ori mai repede, cu o viteză de 25-52 mii scanări pe secundă
Prezentarea rezultatelor	Imagine bi-dimensională	Imagine tri-dimensională cu posibilitatea de reconstruire.
Rezoluția axială a imaginii	10-15mkm	3-7mkm

Măsurarea grosimii zonei maculare prin TCO

Cel mai important parametru în aprecierea stării pacientului, gradului afecțiunii în, DMLV, este grosimea zonei maculare (foveola, foveea, zona para- și perifoveolară). TCO oferă cea mai mare precizie în determinarea acestui parametru *in vivo*. E de menționat faptul că măsurările obținute prin TCO nu vor corela perfect cu măsurările histopatologice, deoarece rezultatele depind de particularitățile optice ale țesuturilor studiate. Prin urmare, structurile bine colorate și evidențiate la examenul histopatologic nu întotdeauna vor arăta la fel pe imaginile TCO. A fost demonstrat, că rezultatele măsurărilor diferă, dacă sunt efectuate cu tomografe de diferite generații, cu principii de lucru diferite. Acest lucru se explică prin rezoluțiile axială și transversală diferite la aceste aparate. A fost făcută o comparație între măsurările retinei efectuate cu tomograf tip Stratus și Cyrrus. În primul rând, limitele retinei definite de algoritmul automat de segmentare al acestor două tipuri de tomografe era diferit. În cazul TCO tip Stratus, măsurarea grosimii se face între stratul fibrelor nervoase ale retinei și limita internă a EPR, în timp ce la TCO tip Cyrrus - între stratul fibrelor nervoase și limita externă a EPR. Deci, rezultatele grosimii zonei maculare prezintă valori mai mari dacă sunt efectuate prin TCO Cyrrus. Concluzia este că la evaluarea unui pacient, investigarea tomografică primară, secundară, în dinamică trebuie să fie efectuată cu același aparat TCO pe parcursul întregii perioade de interes [93].

Măsurarea grosimii coroidiene prin TCO

Aprecierea stării coroidei are o importanță foarte mare, deoarece ea este punctul de pornire a modificărilor morfo-fiziologice specifice a DMLV. TCO permite de făcut această determinare, doar că până în prezent au fost efectuate puține studii care să intereseze grosimea coroidiană în contextul DMLV. De aceea practic nu este posibil de a face o părere, bazându-te doar pe acest parametru. La moment, este dificil de a clasa un pacient cu grosimea coroidiană mai mare decât limitele acceptabile ale normei în categoria de pacient cu DMLV, pacient fără patologie (variabilitate individuală), sau pacient cu o altă entitate. În schimb, se cunoaște cu certitudine că în DMLV forma atrofică coroida este mai groasă comparativ cu DMLV forma exsudativă. Prin urmare, evaluarea în dinamică a modificărilor de grosime ale coroidei, în direcția subțierii acesteia, poate fi utilizată în aprecierea riscului de transformare a DMLV forma atrofică în DMLV forma exsudativă [94].

Vizualizarea membranelor neovasculare coroidiene prin TCO

Apariția vaselor sangvine noi, ca urmare a angiogenezei este componentul patogenetic definitoriu al DMLV forma exsudativă. În funcție de relația topografică a acestor neovase în raport cu arhitectura retinei, se deosebesc 2 tipuri de DMLV exsudativă: cu membrane clasice

și cu membrane oculute. În cazul membranelor clasice, vasele sangvine de neoformație penetrează membrana Bruch, EPR și intră în retina neurosenzorială, în timp ce în forma cu membrane vasculare oculute, vasele se localizează între membrana Bruch și EPR. Din punct de vedere evolutiv membranele oculute apar primele, de aceea depistarea lor precoce va permite de intervenit terapeutic în timp util, cu rezultatele ale tratamentului mult mai bune.

Pentru prima dată membranele oculute au fost descrise cu ajutorul AFG clasice (cu fluoresceină), apoi cu indocianină verde, care le localizează cu o acuratețe mult mai mare. În ultimul timp, TCO și-a demonstrat eficacitatea depistării membranelor oculute. Semnul specific pentru membranele oculute este detașarea EPR de la coroidă ce formează un unghi drept de aproape 90 grade, detașare care se vede pe imaginea TCO sub formă de proeminare a EPR cu apariția unei cavități. Această cavitate deseori este umplută cu un conținut fibro-vascular, de aceea este contrastată (are culoare verzuie), sau poate fi umplută cu lichid seros, din care cauză redă un aspect optic „gol”. Înălțimea proeminării depinde de stadiul afecțiunii și poate fi însoțită de alte modificări, cum ar fi hiperreflectivitatea, fragmentarea, îngroșarea, subțierea EPR, acumulări subretinale și intraretinale de lichid, sindromul de tracțiune vitreo-retinal – toate fiind bine vizibile la examinarea prin TCO [95]. TCO spectrală cu 3D reconstrucție permite nu doar aprecierea prezenței, înălțimii și extinderii detașării de EPR, dar și a volumului total al acestei detașări, lucru imposibil de efectuat cu ajutorul altor metode de examinare [96].

Aprecierea druzelor și atrofiei geografice prin TCO

Druzele, în combinație cu dereglările de pigmentare (hipo- și hiperpigmentare) reprezintă semnele în baza cărora se stabilește diagnosticul de DMLV. Pe imaginea tomografică, druzele mici și medii determină elevarea discretă a EPR, având un grad diferit de reflectivitate (în funcție de materialul molecular din care sunt formate). Druzele mari duc la decolări mai accentuate, deseori sub formă de cupolă, separată de membrana Bruch printr-un material de reflectivitate joasă sau intermediară. Foarte frecvent, pe imaginile TCO, druzele sunt însoțite de modificări ale retinei neurosenzoriale (subțierea stratului nuclear extern și rupturi la nivelul dintre membrana limitantă externă și segmentele interne ale dendritelor receptorilor fotosenzoriali). Aceste date tomografice corelează cu datele histopatologice, care certifică pierderea fotoreceptorilor în cazul prezenței druzelor [97]. AG apare ca o zonă cu marginile foarte bine demarcate, cu hiperreflectivitate mărită datorită pierderii de EPR. Dacă atrofia implică și retina, atunci pot fi vizualizate subțierea sau pierderea stratului nuclear extern și a joncțiunii dintre acest strat și segmentele interne ale dendritelor fotoreceptorilor. Pot fi apreciate prezența spațiilor cistiforme la nivelul stratului nuclear intern în absența edemului retinian. Dimensiunile, localizarea și rata de progresie a AG au un rol important în aprecierea pronosticului individual referitor la funcțiile

vizuale. Un semn tomografic cu pronostic nefavorabil este depistarea autofluorescenței în zonele limitrofe AG. Un alt semn al progresării leziunii este apropierea stratului plexiform extern de membrana Bruch, ceea ce indică pierderea de fotoreceptori, lucru ce se întâmplă în afara limitelor AG, creșterea înălțimii druzelor, de asemenea este un indiciu de pronostic nefavorabil. Prin urmare, în DMLV forma exsudativă TCO este metoda de elecție de neînlocuit și standartul perfect în stabilirea diagnosticului, oferind informații despre starea retinei neurosenzoriale, EPR și membranei Bruch, și permite evaluarea riscului de progresie a leziunii [97, 98].

Angiofluorografia

După părerea unor autori nici o metodă de diagnostic nu se poate compara cu angiofluorografia. În pofida faptului că TCO este o metodă mult mai specifică de diagnostic în DMLV, e mai puțin informativă în depistarea precoce a neovascularizării coroidiene în comparație cu angiofluorografia. Principala cauză de pierdere a funcțiilor vizuale în DMLV este dezvoltarea membranelor neovasculare coroidiene. Mai mult ca atât, pacientul cu membrana neovasculară coroidiană la un ochi și primele semne de dezvoltare a DMLV forma atrofică la ochiul par, este supus riscului să dezvolte forma exsudativă la acest ochi în aproximativ 50% timp de 5 ani [99].

Una din metodele de aur de diagnostic a proceselor degenerative în maculă este AFG. Metoda a fost propusă pentru prima dată de grupul de savanți Novotny și Alvis în 1961 [168]. Fluoresceina se leagă cu albumina plasmei și are proprietatea moleculelor de a radia lumina cu lungimea de undă lungă, mai lungă decât lumina zilei, care stimulează moleculele. AFG se bazează pe proprietatea fluoresceinei de a capta lumina albastră în 95% (maximum de absorbție 480-500 nm) și a radia lumină în spectrul galben-verde.

Sau efectuat un șir de cercetări ce au studiat răspândirea fluoresceinei în țesuturile ochiului și sa demonstrat că în normă fluoresceina nu penetrează bariera oftalmică, la care se referă vasele retinei ce au în structură stratul celulelor endoteliale deplin și intact.

Dacă pacienții acuză metamorfopsii, vederea încețoșată care n-au explicații, sau se determină o decolare de EPR, hemoragii subretinale, exsudate dense sau fibroză subretinală este necesar de efectuat angiofluorografia [169, 170].

AFG este indicată pentru determinarea gradului, tipului și localizarea neovascularizației coroidiene, pentru determinarea tacticii de tratament laser sau terapia fotodinamică cu vertoporfîn. AFG oferă posibilitatea de a determina membranele coroidiene persistente sau recidivante după tratament. AFG ne permite să determinăm cauza pierderii vederii dacă asta nu e

posibil la un examen clinic de rutină. În cazul suspjecției membranei neovasculare coroidiene este necesar de efectuat angiofluorografia [169, 170].

Afectarea extrafoveală sau juxtafoveală poate progresa rapid ceea ce poate induce dezvoltarea modificărilor ireversibile în maculă, iar modificările subfoveale pot deveni foarte mari, refractare la tratament [171,172]. Multiple studii efectuate au demonstrat lipsa unor efecte toxice asupra organismului uman.

Procedura efectuării angiofluorografiei nu este atât de inofensivă, nu se exclud reacții alergice și hipersensibilitate față de preparat. AFG este contraindicată persoanelor ce suferă de astm bronșic, tromboflebită, boli renale (insuficiența renală) și vasculită sistemică.

Trebuie de menționat posibilele riscuri și reacțiile alergice ce pot surveni în urma efectuării procedurii. La utilizarea fluoresceinei pot surveni complicații grave, chiar până la deces (1:200000) [173, 174].

La introducerea intravenoasă a circa 80-85% de fluoresceină, ea se leagă cu albumina plasmei, aceste legături sunt slabe și labile și depind de temperatura și pH sângelui. Datorită dimensiunilor mici a moleculelor și masei moleculare mici, fluoresceina foarte ușor pătrunde prin difuzie în multiplele membrane biologice.

AFG permite în detalii de a determina tipul neovascularizării, cel mai bine determinându-se membranele neovasculare clasice. În DMLV forma exsudativă în mai mult de 50-80% este prezentă neovascularizația coroidiană ocultă. În acest caz are loc blocarea fluoresceinei de către exsudat, lichidul seros, hemoragii și este foarte greu de determinat focarul afectat. În acest caz este binevenită angiografia cu indocianin verde, care este o metodă foarte efectivă de depistare a membranelor neovasculare oculte. AFG clasică permite de a evidenția membranele neovasculare numai în 10-20%, în timp ce angiografia cu ICV permite depistarea membranei neovasculare oculte la fiecare al treilea pacient [175, 176]. Utilizarea AFG cu ICV are prioritate față de AFG clasică prin următoarele: Picul absorbției de 805nm în comparație cu fluoresceina de 830nm, ce permite o penetrare prin epiteliul pigmentar al retinei, pigmentul xantofil oferă o vizualizare perfectă a vaselor coroidiene. Indocianin verde are o legătură mult mai strânsă cu albumina plasmei în 98% în comparație cu fluoresceina cu 70-80%, ce permite o penetrare limitată și lentă prin vasele coroidei cât și neovase [175, 176].

AFG cu indocianin verde este eficace în depistarea și aprecierea tipurilor de DMLV, așa ca decolarea de EPR, angiomatoza proliferativă a retinei, vasculopatia coroidiană polipoidă care se determină cu dificultate la examenul angiofluorografic [177, 178]. În lipsa examinării

angiografice cu ICV vasculopatia coroidiană polipoidă poate fi ușor confundată sau apreciată ca DMLV forma exsudativă, mai ales la pacienții de origine africană [179, 180].

1.8. 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. În pofida faptului că DMLV forma atrofică afectează $\approx 90\%$ din totalul pacienților ce suferă de DMLV, tratamentul anume pentru această formă ridică numeroase probleme de ordin terapeutic. Până în prezent nu există un algoritm unanim acceptat de abordare terapeutică a pacienților cu această formă de degenerescență, căutările în acest domeniu continuând asiduu.

Majoritatea cercetătorilor și cliniciștilor, în DMLV forma atrofică, sunt focuși preponderent pe micșorarea acumulării produselor terminale de metabolism la nivelul barierei hemato-retiniene. Cu regret, rezultatele relatate până la moment nu sunt atât de încurajatoare [100]. Acest lucru poate fi explicat prin apariția acestor deșeură din mai multe surse, cum ar fi oxidarea, îmbătrânirea, acțiunea componentelor complementului, inflamația, procesarea chimică a VEGF și PEDF, turnover-ul componentelor matriceale. Nu există un remediu medicamentos care să contribuie la epurarea tuturor acestor substanțe, ceea ce înseamnă că facilitarea eliminării doar a unui grup de substanțe va avea un aport terapeutic nu mai mare de 20%. Trebuie de luat în calcul și faptul că mulți metaboliți ce se acumulează în aria dată, rezultă din metabolismul normal, iar inhibarea acestui metabolism cu scopul de a evita formarea compușilor chimici terminali poate avea repercusiuni asupra stării generale de sănătate.

Un lucru particular ce caracterizează DMLV, și în deosebi forma atrofică, este faptul că aprecierea efectului tratamentului aplicat nu prea ajută medicul, din simplu motiv că modificările morfologice ale retinei nu corelează cu acuitatea vizuală. Acest lucru este foarte bine exprimat în stadiile incipiente și intermediare ale bolii. De obicei, acuitatea vizuală are de suferit în stadiile avansate și terminale sau în timpul conversiei DMLV atrofice în cea exsudativă. În aceste momente acuitatea vizuală scade rapid. Acest lucru creează mari dificultăți în studiile pe trialuri clinice pentru aprecierea eficacității preparatelor, fiindcă pe baza semnelor subiective (funcțiile vizuale ale pacientului) este imposibil de a aprecia efectul farmacologic.

În pofida impedimentelor menționate mai sus, există numeroase studii ce prezintă rezultate pozitive, modeste dar pozitive.

Preparate ce măresc fluxului sanguin coroidian

Există o serie de studii care susțin ideea că modificările retiniene sunt rezultatul micșorării perfuziei sangvine din coroidă [101,102], ceea ce duce la acumularea reziduurilor metabolice, indiferent de unde apar ele. Concluzia unor astfel de studii se rezumă la faptul că în loc de a interveni medicamentos asupra fiecărei verigi în parte (blocarea VEGF, tratament anti-oxidant, antiinflamator) e mai rațional de îmbunătățit circulația sangvină coroidiană. Asta ar fi în măsură să îmbunătățească aportul de substanțe nutritive și gaze la nivelul membranei Bruch, EPR și retinei neurosenzoriale. Rezultatele din studiile experimentale pe model de iepure cu DMLV provocată chimic, cu NaIO_3^- , și laser-indusă au arătat că preparatele vaso-active stopează progresia leziunilor retiniene și blochează trecerea formei uscate în cea exsudativă. Dintre preparatele care și-au demonstrat eficacitatea pe model de iepure se numără hidralazina [103], tetrametilpirazina [104], flavonoidele [105], naringenina [106], quercetina [107], preparatul guanabenz [108].

Acumularea progresivă a depozitului molecular la nivelul membranei Bruch și EPR va duce la degenerarea elastinei și colagenului cu calcificarea ulterioară a membranei. Calcificarea face membrana mai fragilă. Fragilitatea membranei în complex cu sinteza crescută de VEGF ca urmare a hipoxiei determinate de hipoperfuzie și presiunea capilară înaltă contribuie la ruperea membranei Bruch și formarea de vase de neoformație subretiniene cu proliferarea și invazia lor ulterioară în retina neurosenzorială. Se consideră că preparatele vaso-active ce măresc circulația prin vasele coroidiene sunt capabile să prevină dezvoltarea DMLV forma atrofică [109].

Anti-oxidante

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 Mozzafarih și coat. [110], aceste două substanțe au capacitatea de a preîntâmpina și întârzia progresarea DMLV forma atrofică.

Studiul dereglărilor retinei maculare legate de vârstă (AREDS 1, 2001) a raportat că suplimentele alimentare bogate în carotenoizi, vitamine cu efect anti-oxidant exprimat 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 [111]. Trei ani mai târziu, studiul LAST (Lutein Anti-Oxidant Supplementation Trial) a confirmat potențialul efect benefic pe care îl are Luteina în tratamentul DMLV [112].

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 [113].

Aproape toate preparatele din grupul vasoactiv (ce măresc circulația coroidiană) au efect anti-oxidant, având capacitatea de a preveni lezarea retinei prin blocarea radicalilor liberi, H_2O_2 și $NaIO_3^-$.

Antiinflamatorii

Multiple studii au demonstrat rolul indubitabil în dezvoltarea DMLV [114]. Un rol foarte important în inflamație îi revine sistemului complement de apărare imună nespecifică a organismului. Se presupune că din toți factorii complementului factorul H are cele mai mari implicații în dezvoltarea DMLV [115]. Alte studii au demonstrat interrelații mult mai sofisticate între dezvoltarea DMLV și diferite fracții ale complementului. Toate aceste date demonstrează faptul că suprimarea activării complementului este o strategie rezonabilă în tratamentul DMLV. Cu toate acestea, Arons a emis ipoteza precum că activarea cronică și îndelungată a complementului scade posibilitatea de a interveni medicamentos asupra lui în vederea suprimării [116]. În condiții de laborator au fost testate multe preparate cu efect de inhibitor al complementului, din ele fiind doar câteva selectate pentru trialurile clinice, cum ar fi: POT-4 – inhibitor al fracției C_3 , utilizat în tratamentul DMLV forma exsudativă; Eculizumab – anticorp monoclonal, inhibitor C_5 , pentru pacienții cu AG. La nivel de studii preclinice se află Factorul anti-complement D, antagonistul receptorului $C5_a$, blocatorul Interleukinei-1, Fluocinolona acetonid etc. [116].

Alte grupe de preparate

Reglatorii peptidici – reglarea peptidică a diferitor funcții la nivel celular este una din condițiile de bază în asigurarea homeostazei [117]. Bioreglatorii peptidici sunt niște oligopeptide, formate din 2-13 aminoacizi, cu o masă moleculară foarte mică. Au capacitatea de a pătrunde prin porii nucleari direct în nucleoplasmă, unde se atașează de primerii genelor față de care au specificitate, influențând în așa mod transcripția genică [118]. Grupul respectiv de preparate medicale a fost elaborat la Academia Medico-Militară din Sankt-Petersburg în 1985. Reprezintă liofilizate ultrafine colectate din organele mamiferelor superioare, de obicei bovine [119]. O aplicare foarte largă au cunoscut aceste preparate în dereglările degenerative ale retinei [120]. Cel mai utilizat bioreglator peptidic în dereglările retiniene cu caracter degenerativ este

Retinalamin – oligopeptid izolat din retina bovinelor. Rezultatele benefice ale preparatului Retinalamin asupra funcțiilor vizuale au fost relatate în numeroase studii, efectuate de cercetători ruși. Mai mult ca atât, deoarece retina are aceeași sursă embrionară de dezvoltare ca și creierul, iar mecanismele de îmbătrânire și degenerare sunt practic identice, apărând sub influența acelorași factori de risc [121], în cele mai recente studii se recurge la tratamentul combinat al DMLV cu Retinalamin și Cortexin [120]. Conform acestor rezultate, bioregatorii peptidici sunt în măsură nu doar să stopeze modificările morfologice la nivel de retină, dar și să îmbunătățească funcțiile vizuale, mărirind AV cu 0,2-0,3. O astfel de îmbunătățire a fost atestată la 47% pacienți din grupul experimental. Numărul scotoamelor relative și absolute, determinat cu ajutorul perimetriei computerizate, s-a micșorat de 2,5 ori. În 85% cazuri a fost semnalată îmbunătățirea activității funcționale a retinei, iar în 75% s-a depistat intensificarea vascularizării coroidiene.

Factorii Neurotrofici Ciliari au capacitatea de a micșora pierderea neuronilor din retină. Au fost elaborați de către ECT Technology și la moment se află în faza a doua de implementare. În DMLV a fost demonstrat rolul lor de încetinire a proceselor degenerative [122].

O atenție deosebită, la moment, se acordă elaborării preparatelor care să influențeze degradarea matricei, prin inhibarea MMP, lucru fără de care dezvoltarea membranelor neovasculare coeoidiene este imposibilă. Până în prezent încă nu au fost raportate rezultate ale studiilor despre aplicarea la astfel de preparate (modulatori matriceali) în tratamentul clinic al pacienților cu DMLV.

Tratamentul anti-VEGF

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. Cele mai utilizate preparate medicamentoase cu astfel de mecanism de acțiune sunt Pegaptanib, Ranibizumab și Bevacizumab.

Pegaptanib – derivat sintetic de natură proteică, capabil să se lege specific cu izoforma VEGF-A165, care este una din cele două izoforme cu cea mai mare implicație în angiogeneza coroidiană. Doar că, afinitatea de blocare doar a unei singure izoforme face ca Pegaptanib să manifeste un efect terapeutic inferior, comparativ cu alte remedii din aceeași grupă. Datele din trialul clinic VISION arată că efectul terapeutic la pacienții tratați cu Pegaptanib a fost cu 25% mai bun în comparație cu lotul martor, la tratamentul de 6 luni. La jumătate din acești pacienți, peste 24 luni a perioadei de urmărire, AV a diminuat [123].

Ranibizumab – un anticorp monoclonal umanizat, ce conține doar segmentul FAB, obținut de la rozătoare, ce se leagă de VEGF-A are o masă moleculară 48kd. Nu este selectiv, de aceea inhibă toate izoformele VEGF-A, având o putere de legare cu substratul de 20 de ori mai mare în

comparație cu Bevacizumab. În baza rezultatelor studiului multicentric MARINA, în care au fost incluși pacienți cu membrane neovasculare oculute, și ANCHOR, constituit din pacienți cu membrane clasice, Ranibizumab a demonstrat o îmbunătățire substanțială a funcțiilor vizuale comparativ cu pacienții ce au primit placebo. În studiul MARINA au fost selectați 716 pacienți care au primit preparatul timp de o lună, iar rezultatele au fost comparate cu pacienții care au primit placebo timp de 24 luni. La 90% de pacienți ce au primit ranibizumab a avut loc o creștere a AV cu 3 rânduri, ceea ce evident nu s-a întâmplat în lotul placebo. La controlul repetat peste 12 luni, valoarea medie a AV pe întreg lotul a diminuat cu un rând, în timp ce în lotul control cu 2 rânduri. Efectul benefic al tratamentului s-a menținut timp de 24 luni. Endoftalmite au fost depistate în 1%, iar uveite în 1,3% cazuri [124]. În studiul ANCHOR au fost implicați 423 pacienți. Compararea s-a făcut cu pacienții cărora și s-a efectuat terapie fotodinamică cu administrare de Viterporfină. Perioada de urmărire a durat 24 de luni. Diferențele între loturi de data aceasta au fost mai mici ca în cazul studiului MARINA, dar, ca și în studiul precedent, rezultatele au fost mai bune în lotul cu Ranibizumab [125]. În afară de aceste studii au mai fost efectuate o serie de trialuri clinice care vizează Ranibizumab, cum ar fi studiul PRONTO [126], SAILOR [127], SUSTAIN [128], HORIZON [129], deosebindu-se între ele prin numărul de pacienți și numărul de administrări. Concluziile la toate aceste studii spun că administrarea lunară a preparatului este cea mai bună cale de păstrare a funcțiilor vizuale, iar întreruperea administrării pe o perioadă chiar și de o lună, duce la micșorarea AV.

Bevacizumab (Avastin) – anticorp umanizat recombinat, anti-mouse, cu o masă moleculară 149 kd. Blochează prin legare toate formele de VEGF-A. Este acceptat în terapia complexă antitumorală în carcinomul metastatic de colon, forma de administrare fiind i/venoasă [130]. Suprimă creșterea tumorală prin blocarea angiogenezei [131]. În 2005, pentru prima dată a fost administrat ca preparat anti-VEGF în practica oftalmologică [132]. Primul trial a inclus 9 pacienți cu DMLV forma exsudativă. Inițial, Bevacizumab era administrat i/venos în doza de 5mg/kg o dată la 2 săptămâni timp de 3 luni. La finele tratamentului, la toți pacienții a fost atestată o micșorare considerabilă a edemului retinian, iar la 7 pacienți a fost semnalată creșterea ușoară a tensiunii arteriale ca efect advers. Datorită complicațiilor care însoțesc administrarea i/venoasă a preparatului, curând s-a trecut la administrarea i/vitreană a preparatului, cu micșorarea semnificativă a dozei (1mg/kg), doză la care efectul terapeutic era însă păstrat [133]. În pofida masei sale moleculare mari, preparatul a dovedit o penetrare satisfăcătoare în spațiul subretinal, fără careva efecte negative asupra stării funcționale a fotoreceptorilor [134]. Până acum, numeroase trialuri clinice au confirmat eficacitatea Bevacizumabului în îmbunătățirea AV și reducerea edemului macular [135, 136].

Bevacizumab și Ranibizumab au anumite similitudini și diferențe între ele. Ambele inhibă toate izoformele VEGF-A, Bevacizumab în schimb are o afinitate mai mică față de substrat, masa moleculară mai mare a Avastinului ar putea influența capacitatea lui de penetrare. Fiind un anticorp complet (conține nu doar fragmentul FAB, dar și Fc), ar putea fi mai imunogenic, generând sensibilizarea organismului gazdă. Cu toate acestea, sunt studii care nu arată diferență între aceste 2 preparate [137,138]. În alte studii însă aceste diferențe sunt notificate și se rezumă la perioada de timp mai lungă de care are nevoie Bevacizumab pentru a micșora edemul retinian în aceeași măsură în care o face Ranibizumab, 90 zile față de 60 zile [139].

Un studiu foarte informativ în ceea ce privește eficacitatea celor 2 preparate este studiul CATT (Comparison of AMD Treatment Trials), în care au fost incluși 1208 pacienți cu DMLV forma exsudativă [140]. Pacienții au fost repartizați, în urma randomizării, în 4 grupe de studii: 1. Bevacizumab – o administrare pe lună; 2. Bevacizumab – administrare la necesitate; 3. Ranibizumab - o administrare pe lună; 4. Ranibizumab - administrare la necesitate. Tratamentul a durat un an. La finele studiului s-au determinat rezultatele în plan de eficiență ce au fost similare la administrarea lunară, și un pic mai modeste pentru Bevacizumab în loturile cu administrare la necesitate. La compararea internă, au fost rezultate similare (administrare lunară/la necesitate) deosebiri mari nu au fost la ambele preparate. Rata deceselor, infarctelor de miocard, accidentelor vasculare a fost identică. Numărul de pacienți cu complicații probleme serioase de sănătate ce au avut nevoie de spitalizare, a fost mai mare în grupul cu Bevacizumab, dar fără o diferență cu semnificație statistică.

Importanța studiului CATT a constat în faptul că a demonstrat o eficacitate similară a Bevacizumabului comparativ cu Ranibizumab, care este de o generație mai nouă, este obținut prin metodă de recombinare de gene, respectiv mult mai scump și, de aceea, mult mai puțin accesibil.

Pe lângă preparatele cu efect de neutralizare directă a VEGF, în prezent sunt intens testate preparate cu efect antiangiogenic dar care se includ la alte nivele patogenetice. Unul din ele este elaborarea microfragmentelor de ARN mesager, care codifică pentru VEGF-A. la administrarea SiRNA pentru VEGF, intraocular sau intravenos, intraocular mai persistă încă o perioadă de timp VEGF care era până la administrare, de aceea efectul terapeutic survine cu o întârziere de 2-3 săptămâni. SiRNA-027 a demonstrat pe model experimental un efect terapeutic foarte bun [141]. O altă verigă patogenetică ar fi blocarea receptorilor tirozin-kinazici complementari cu VEGF, însă preparatele din această grupă încă nu au prezentat rezultate concludente.

Reeșind din analiza literaturii internaționale la tema respectivă astfel scopul acestei cercetări a constat în evaluarea metodelor contemporane de diagnostic utilizate în aprecierea

pacienților cu degenerescență maculară legată de vârstă și determinarea eficacității terapeutice a principalelor metode de tratament direcționate spre minimalizarea pierderii funcțiilor vizuale. Pentru realizarea studiului ne-am propus următoarele obiective: identificarea metodelor de diagnostic capabile să depisteze modificările morfologice incipiente asociate debutului DMLV pentru a diagnostica cât mai precoce manifestările patologiei, elaborarea unui algoritm de diagnostic și tratament optim în funcție de forma clinică a DMLV, identificarea pacienților cu risc major de conversie a formei atrofice de DMLV în forma exsudativă și propunerea unor soluții terapeutice fezabile, realizarea analizei comparative între efectul clinic al celor mai utilizate grupe de preparate în tratamentul DMLV forma atrofică, asigurarea pierderii minime a funcțiilor vizuale datorită tratamentului aplicat și a monitorizării pacienților în toate stadiile DMLV. Problema de cercetare și direcțiile de soluționare au 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.

1.9. Concluzii la capitolul 1

1. DMLV este o afecțiune cu un puternic impact social, fiind principala cauză de pierdere a vederii centrale în rândul populației mai în vârstă de 50 ani.
2. Înrautățirea condițiilor ambientale paralel cu creșterea speranței de viață, determină creșterea prevalenței DMLV de la an la an, către 2050 fiind estimată la 40% persoane mai în vârstă de 75 ani.
3. DMLV este o patologie multifactorială, apariția căreia este influențată de o mulțime de factori ecologici, individuali, geografici, sociali, biologici, dintre care relația cauză efect a fost demonstrată cu certitudine statistică doar în cazul vârstei înaintate și fumatului.
4. Dereglarea permeabilității capilarelor sangvine coroidiene determină micșorarea eficacității epurării produșilor finali ai metabolismului cu declanșarea cascadei de activare a complementului, apariția inflamației sterile și secreției factorilor de creștere.
5. Tratamentul DMLV depinde de forma clinică, stadiul și complicațiile apărute, din care cauză medicul specialist trebuie să încadreze fiecare caz individual în grupa corectă, pentru a-i asigura pacientului un tratament cât mai corect. Acest lucru determină importanța majoră a clasificării fiecărui caz în parte.

6. DMLV este caracterizată printr-o gamă largă de modificări ale maculei, retinei și coroidelor adiacente. Diagnosticul corect poate fi stabilit doar la utilizarea combinată a metodelor clasice și moderne de diagnostic, cele mai informative fiind TCO și AFG.
7. Tratatamentul formelor exsudative ale DMLV se concentrează pe neutralizarea VEGF, cel mai utilizat preparat cu această acțiune fiind Bevacizumab. Formele atrofile ale leziunii, în pofida faptului că evolutiv sunt primare celor exsudative și determină consecințe mai ușoare, prezintă un teren de dezbateri în ceea ce privește tratamentul. Spre deosebire de formele exsudative, în cele atrofile nu există un singur preparat de elecție pentru tratament.

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.

Volumul eșantionului a fost apreciat prin aplicarea formulei respective (Formula 2.1):

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad (2.1)$$

unde:

P_0 = Proporția cumulativă a complicațiilor oculare la pacienți cu DMLV tratați în urma rezultatelor de diagnostic și de tratament de rutină în mediu constituie 52,0% conform diferitor surse bibliografice [11] ($P_0=0,52$).

P_1 = Proporția pacienților cu DMLV în lotul de cercetare. Presupunem, că rata complicațiilor oculare în urma tratamentului după utilizarea metodelor contemporane de diagnostic vor fi de 22,0% ($P_1=0,22$).

$$P = (P_0 + P_1)/2=0.37$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1.96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației bilaterale este de 10.0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1.28$

f = Proporția subiecților care să așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Întroducând datele în formula am obținut (Formula 2.2):

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.28)^2 \times 0.37 \times 0.63}{(0.52-0.22)^2} = 60 \quad (2.2)$$

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 maladii, 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 angiografică

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 propus 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 datelor 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 debutul 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 (Tabelul 2.1).

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:

- *vârsta*

- *sexul*
- *predispunerea ereditară (anamneza eredo-colaterală)*
- *modul de viață*
- *hipertensiunea arterială, ateroscleroză*
- *diabetul zaharat*
- *fumatul, abuzul de alcool*
- *majorarea indicelui masei corporale*
- *ametropiile*
- *factorii de mediu (expunerea de lungă durată la soare)*

Tabelul 2.1. Distribuirea pacienților cu DMLV, selectați pentru examinare.

Vârsta	Lotul Referință n=38		Lotul I n=37		Lotul II n=36		Lotul III n=37		Lotul IV n=32		Total n=180
	B	F	B	F	B	F	B	F	B	F	
Tineri ≤44 ani	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Maturi 45-64 ani	11	11	9	5	6	8	10	10	8	11	89
Bătrân tânăr 65-74 ani	2	7	5	7	13	7	8	6	2	10	67
Bătrân matur 75-84 ani	3	2	3	8	1	7	2	1	1	0	22
Bătrân bătrân ≥85 ani	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nr.pacienți	16	22	17	20	20	16	20	17	11	21	
Ochi (DMLV)	72		70		68		69		64		343

Metodele tradiționale de diagnostic ale DMLV

Pentru diagnosticul DMLV, în studiul nostru, au fost folosite următoarelor metode tradiționale:

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.

Pentru ca imaginea să fie clară, excitația neuronilor fotosenzoriali trebuie să se producă la nivelul maculei, în particular la nivelul foveolei, care și este regiunea retinei afectată în DMLV.

În examinarea acuității vizuale a fost luat în considerație atât luminanța obiectului și a fondului de prezentare a testului, cât și luminanța ambiantă și a suprafețelor înconjurătoare, care influențează acuitatea vizuală a pacientului cu DMLV datorită fenomenului de interacțiune spațială (acuitatea vizuală crește odată cu intensificarea luminanței mediului ambiant, atingând valoarea maximă la luminația de 100 cd/m^2). Lythgoe RJ arată că valorile acuității vizuale au maxim atunci când luminanța anturajului este egală cu cea a fondului. La examinarea pacientului cu DMLV trebuie de luat în considerație iluminatul lateral, deoarece o lumină intensă învecinată scade contrastul dintre fond și obiectul vizualizat, în timp ce examinarea în camera obscură scade acuitatea vizuală centrală. Luând în considerație circumstanțele menționate mai sus, pentru examinarea pacienților cu DMLV nu am utilizat proiectorul cu lumină deoarece are neajunsuri ce depind de intensitatea luminii din jur (din cabinetul de examinare). Actualmente, se mai utilizează metoda vizocontrastometrică care constă în determinarea sensibilității de contrast în toate diapazoanele vizibile, fiind informativă, dar nu a fost în studiu, deoarece metoda necesită timp îndelungat pentru examinarea pacientului (circa 15-20 min).

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 aparataj specializat și poate fi efectuată chiar și în condiții de ambulatoriu. Testul Amsler ne-a permis examinarea zonei centrale a retinei până la 10^0 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.

Testul reprezintă o grilă pătrată de 28-30 cm, divizată prin linii, ce se intersectează sub un unghi de 90, în pătrate cu lungimea laturii de 5 mm, cu un punct evidențiat de fixație în centru. Examenul a fost desfășurat în camera de examinare cu o iluminare foarte bună pentru a crea

confort pacientului și, implicit, de a obține date veridice în urma testării. Pentru o desfășurare corectă a testului au fost urmați câțiva pași:

- *Dacă pacientul purta ochelari era rugat să-i folosească în timpul testului.*
- *Testul Amsler a fost aplicat pentru fiecare ochi separat (inițial dreptul, apoi stângul).*
- *Grila de testare era fixată în fața ochilor la o distanță de 35 cm, pacientul privind în punctul de fixație din centrul rețelei cu ochiul neacoperit.*
- *Apoi procedura era repetată și cu ochiul par.*

În urma examinării, rezultatele obținute au fost clasificate după cum urmează:

1. *Valori normale:* toate colțurile pătratului erau drepte, ascuțite; toate liniile, atât pe verticală cât și pe orizontală erau percepute ca fiind drepte neîntrerupte, voalate sau întunecate fără zone denaturate; liniile grilei se intersectau cu toate punctele existente, fără a fi semnalate porțiuni lipsă.
2. *Valori anormale:* în câmpul vizual apăreau linii distorsionate, întrerupte, voalate sau 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. Avantajele metodei au fost:

- *Lipsa contactului mecanic între lentilă și ochiul pacientului*
- *posibilitatea de a depista cele mai mici modificări de relief și leziuni de suprafață ale retinei*
- *vizualizarea stereoscopică tridimensională a zonei maculare*
- *imaginea inversată a retinei, obținută la examinarea cu ajutorul lentilei Volk, a permis o vizualizare mai ușoară a modificărilor de transparență a mediilor oculare datorită tarversării mai facile a fotonilor de lumină*
- *Imaginea inversată nu a fost influențată de viciile de refracție ale subiectului examinat.*

Oftalmoscopia directă a fost utilizată la examinarea pacienților ce necesitau explorarea maculei cu midriază insuficientă, necesară pentru investigarea cu lentila Volk. De asemenea, metoda dată a fost folosită la pacienții care prezentau o mobilitate redusă – pacienți supraponderali, pacienți cu patologii ale aparatului locomotor și, prin urmare, nu era posibilă examinarea biomicroscopică cu lentila tip Volk 90D. Druzele, dereglările de pigmentare și decolarea neuroepiteliului au fost puse mai bine în evidență cu ajutorul luminii roșii a oftalmoscopului, în timp ce decolarea hemoragică de EPR - în culoarea galbenă.

În forma atrofică a DMLV, lățimea și transparența fantei optice nu s-a modificat. În DMLV forma exsudativă, lățimea fantei optice a crescut. În gaura maculară neformată a dispărut conturul anterior al fantei, iar în gaura maculară formată, acest contur a dispărut completamente.

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 micrometri, 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 degenerescentei 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 micrometri, 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 micrometri, numărul de A scanuri 4096, cu o viteză de 27 000 scanuri/secundă.

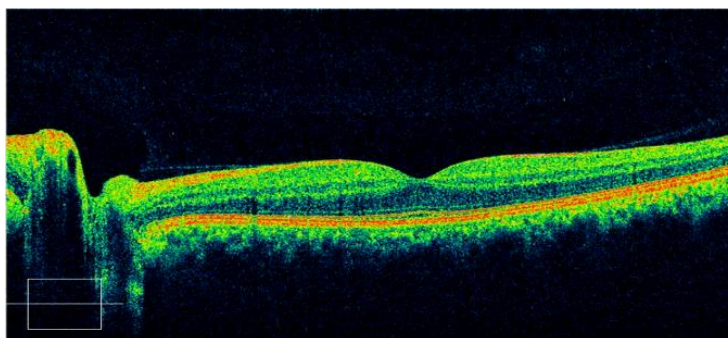


Fig.2.3. Imaginea retinei (zona maculară) în complex cu coroida, fără patologie.

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 2.3).

Modul de funcționare este asemănător cu ecografia (B-scan), doar că este folosită o sursă de lumină în loc de unde acustice. Principiul se aseamănă ecografiei *mod A*, doar că viteza propagării luminii este de aproximativ 1 milion de ori mai mare decât pentru undele acustice. TCO utilizează o sursă de lumină monocromatică cu lungime de undă de 840nm (Figura 2.4).

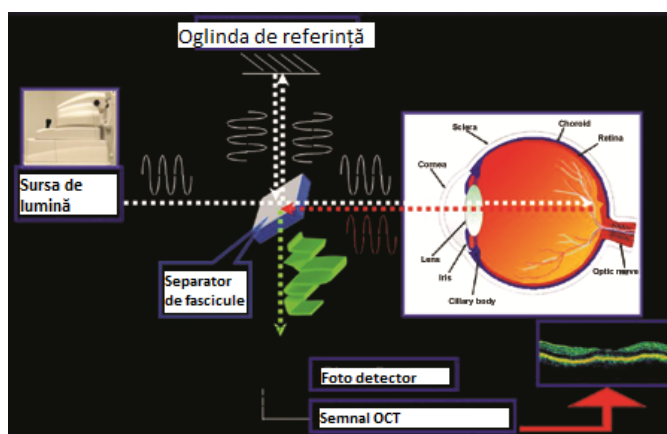


Fig.2.4. Schema principiului de funcționare al tomografului prin coerență optică.

În timpul scanării, mișcările globului ocular sunt compensate prin tehnici computerizate de prelucrare a imaginii, ce constau în alinierea măsurilor succesive longitudinale la o distanță axială programată inițial. TCO permite vizualizarea simultană nu doar a poziției structurilor oculare ce urmează a fi scanate, dar și secțiunea tomografică transversală. Lumina emisă de sursă

a fost în spectrul infraroșu, ceea ce a adus pacienților un disconfort minimal în timpul efectuării procedurii. Obținerea imaginii în TCO a fost foarte rapidă.

TCO a fost utilizată în studiul nostru pentru stadializarea pacienților cu DMLV, monitorizarea evoluției bolii și a răspunsului terapeutic. Informația furnizată de către acest procedeu diagnostic a servit la diagnosticarea modificărilor morfologice retiniene în timp real, dar și pentru crearea unei baze de date.

Tehnica aplicării TCO

Pacientul era plasat în zona de examinare a tomografului (în stânga de examinator), examinarea începând cu ochiul drept, apoi cu cel stâng. Pacientul era rugat să privească fix la un indicator cu lumină verde. În acest timp, examinatorul fixa regiunea centrală a retinei – macula, regla puterea de rezoluție până la claritate maximală, apoi executa procedura, care dura 1-2 secunde. În mod identic se proceda și cu ochiul par. În urma examinării erau obținute de la 50 la 128 scan-uri a zonei centrale a retinei.

După executarea procedurii sus-numite, urma examinarea nemijlocită a structurii maculei, foveei și foveolei cu determinarea zonelor afectate, vizualizarea 3D, ce dădea posibilitatea de a efectua măsurări exacte până la 1 micron. Rezultatele obținute se stocau în baza de date.

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 – angiografioflurografia, 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 suspectați de DMLV forma exsudativă, li s-a recomandat efectuarea AFG. Metoda a fost aplicată doar în urma unei analize minuțioase a anamnezei, fiind luate în calcul o serie de restricții foarte bine definite cum ar fi:

- a) Lipsa reacțiilor adverse la medicamente
- b) Lipsa reacțiilor anafilactice în anamneză
- c) Astm bronșic în antecedente
- d) Hipersensibilitate la oricare dintre componentele produsului
- e) Insuficiență renală

- f) Insuficiență hepatică
- g) Lipsa patologiilor sistemice
- h) Consultarea specializată a pacienților cardiaci, cu sistarea temporară a preparatelor beta-blocante sau înlocuirea lor cu remedii din alte grupe cu efect similar (evitarea riscului reacțiilor anafilactice severe).

Indicațiile pentru efectuarea angiofluorografiei la pacienții cu DMLV au fost:

1. *Forma exsudativă a DMLV*
2. *Maculopatia seroasă exsudativă în DMLV*
3. *Stadiul tardiv și final al DMLV forma atrofică*
4. *Neovascularizarea retinei și coroidei*
5. *Pentru depistarea și localizarea membranelor neovasculare: (clasice, oculte)*
6. *Localizarea topografică a neovascularizației coroidei*

Angiofluorografia rămâne a fi cea mai informativă metodă de diagnostic precoce a membranelor neovasculare coroidiene care se dezvoltă în degenerescența maculară legată de vârstă.

Principiul angiofluorografiei

Principiul angiofluorografiei este bazat pe fluorescența emisă prin excitarea fluoresceinei cu lumină albastră (465 Å) și fotografierea structurilor oculare cu un filtru de emisie galben, care lasă să treacă doar spectrul galben al luminii (cu o lungime de undă mai mare decât cea de excitare), blocându-le pe celelalte. Cu ajutorul AFG, am obținut, prin fotografierea în cadență rapidă, câte 2 fotografii pe secundă, ceea ce ne-a permis să analizăm vascularizația retinei și coroidei, cât și analiza modificărilor retinei și ale coroidei la pacienții cu DMLV. Înregistrarea imaginilor s-a făcut cu camera digitală.

Tehnica aplicării angiofluorografiei

Preparatul utilizat în AFG în diagnosticul modificărilor retinei și coroidei la pacienții cu DMLV a fost Sol. Fluoresceină 10%-5,0 ml.

Pentru efectuarea procedurii AFG toți pacienții au urmat câteva principii:

- *Acordul în scris pentru examenul angiofluorografic*
- *Testul intradermic cu 0,05 ml Sol.Fluoresceină 10%*
- *Midriază maximală la ambii ochi*

Timpul 0 (zero) se considera imediat după introducerea Sol. Fluoresceină 10%-5,0 ml în vena cubitală, iar din a 5-a secundă se făcea înregistrarea cu un retinofot care se termina la a 3-5 minută.

În normă bariera hematooftalmică externă (epiteliu pigmentar al retinei) și cea internă (vasele retiniene) nu permit pătrunderea fluoresceinei (masa moleculară 376 daltoni) în retină. În procesele patologice ale DMLV funcțiile de barieră sunt afectate și în așa mod survine filtrația colorantului în țesuturile perivasculare, ceea ce a fost înregistrat sub formă de fotografii pe care le-am examinat ulterior.

În timpul efectuării AFG la pacienții cu DMLV am determinat 5 faze de circulație a fluoresceinei:

- a) *Arterială (10-13 secunde)*
- b) *Arterio-venoasă (15-30 secunde)*
- c) *Venoasă (30-60 secunde)*
- d) *Venoasă întârziată (60-90 secunde)*
- e) *De recirculație (5-10-15 minute)*

Primele semne ale fluorescenței fundului de ochi au fost legate de impregnarea coroidii (la aproximativ a 9-a secundă din momentul injectării), sub aspectul unei fluorescențe discrete, difuze la nivelul întregului fund de ochi, eterogenă în primele secunde.

a) Din secundele 10 – 13 - a început timpul **arterial** retinian, uneori precedat de o marcă a arterei cilioretiniene orizontale, cu traiect de la bordul temporal al papilei către maculă, corespunzând prin definiție umplerii rețelei coroidiene. Arterele retiniene se umpleau rapid și omogen pe toată suprafața fundului de ochi.

b) Din secundele 15-30 a început timpul **arterio-venos**, ce a corespuns unei creșteri generale a nivelului fluorescenței fundului de ochi, a arterelor și venelor, după care venele se umpleau progresiv, începând din zona parietală (curent venos laminar).

c) În secundele 30-60 începea timpul **venos propriu-zis**, venele erau global fluorescente, pe măsură ce scădea progresiv fluorescența arterială, după care decurgea cu timpul.

d) timpul **venos întârziat**, a fost cuprins între 60-90 secunde. Fluorescența de fond considerată a fi rezultatul impregnării cu fluoresceină a complexului coriocapilar-membrană Bruch, după un aspect pătat, a devenit mai puțin evidentă.

e) **Timpul tardiv**, sau **de recirculație** a fost reprezentat de clișeele ce s-au înregistrat facultativ la 5,10,15 minute, pentru a aprecia pe de o parte o eventuală difuzie a colorantului în vasele patologice, pe de altă parte acumularea colorantului în spații patologice preformate.

Datorită impregnării cu colorant a țesutului coroidian extravascular și în special al sclerei, vasele coroidiene mari golite de fluoresceină apăreau pe acest fond luminos sub forma unei rețele de culoare închisă.

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 logaritmic 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.

Câmpul vizual reprezintă aria din mediul înconjurător percepută vizual de unul sau ambii ochi în timp ce privirea este fixată nemișcat într-un punct central staționar. O calitate elementară a vederii este percepția luminii, de aceea, în aprecierea câmpului vizual cu ajutorul perimetriei computerizate se folosește funcția de discriminare a unui stimul luminos care se deosebește ca intensitate de luminozitatea de fond a imaginii și mărime, permițând evaluarea suprafeței câmpului vizual cu stimuli luminoși de diverse mărimi, intensitate, culori și timpul de expunere, de obicei prezentate pacientului din interiorul unei cupole de examinare semisferice.

Pacientul semnaliza percepția unui stimul luminos în zona testată a câmpului vizual prin apăsarea unui buton de semnalizare, pe care îl ținea în mână, răspunsul era consemnat în punctul corespunzător al hărții câmpului vizual de calculatorul perimetrului automatizat, care era stocat în baza de date sau se printa pe hârtie. 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 percept). 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 (Figura 2.5).



Fig.2.5(a,b). Imaginea fotografică a retinei. Vizualizarea vaselor și retinei, fără modificări patologice(a). Multiple druze cu hiperpigmentare în zona maculară (b).

Fotografiile retinei care au fost obținute, erau de o rezoluție înaltă, pe care am avut posibilitatea să le imprimăm și să le oferim pacientului. De asemenea, pacientul avea oportunitatea unică de a vizualiza afecțiunea retiniană și de a înțelege simptomele oculare de care suferea.

În afară de diagnostic această metodă a fost utilizată și ca metodă de screening pentru pacienții cu DMLV incluși în studiu.

Un privilegiu deosebit al acestei metode de diagnostic a fost rapiditatea și ușurința examinării și confortul dat de lipsa instilării picăturilor midriatice.

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 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 I:

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 II:

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 III:

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 IV:

Lotul de studiu IV a fost format din 32 pacienți (64 ochi – 54 forma atrofică; 10 forma exsudativă) cu DMLV pentru tratamentul cu Ocuвите. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 45 și 75 ani, cu o medie de $62,5 \pm 1,3$ 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 micrometri, 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 coroidei, 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 intravitrial a preparatului anti-VEGF (Bevacizumab): Procedeu a fost efectuat în sala de operație în condiții sterile, folosind microscopul de operație „Carl-Zeiss”. După prelucrarea câmpului operator, a fost aplicat blefarostatul, apoi am instilat anesthetic local (Tetracain 1%); antibiotic local (Ofthaquix 0,5%), Betadin în sacul conjunctival cu expoziție 30 secunde, după care l-am spălat cu sol.fiziologică 0,9%. Apoi a fost executată tehnica propriu-zisă de injectare a preparatului cu acul insulenic în cadranul inferolateral, meridianul 8:00 la 3-4 mm de la limb. A fost penetrată conjunctiva și sclera și am injectat intravitrian 0,05ml (1,25mg) de Bevacizumab. Durata tratamentului a constituit trei luni: câte trei injecții intravitrian la o diferență de o lună.

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. Drept rezultat se produce micșorarea edemului intercelular, crește biodisponibilitatea țesutului și a receptorilor celulari.

Tehnica aplicării: preparatele antihomotoxice a fost administrat parabolbar a câte 0,5ml la fiecare ochi afectat, cu interval de peste o zi, alternând între ele remediile medicamentoase. Injecțiile parabolbare a fost efectuat cu seringă de insulină pentru confortul și diminuarea durerii în timpul procedurii. Durata curei de tratament a constituit 14 zile (7 zile am efectuat Traumel S și 7 zile Lymphomyosot).

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). Prezența în componența lui a aminoacizilor esențiali, oligopeptidelor și a microelementelor Mn, Fe, Zn, Cu, Se, stimulează procesele de regenerare a țesuturilor.

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. Cura de tratament a avut o durată de 10 zile.

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. Preparatul Ocuvite prezintă următoarea acțiune asupra retinei: creșterea densității pigmentului macular, protejează fotoreceptorii împotriva oxidării induse de lumină, îmbunătățește și stabilizează funcția retinei și a sensibilității vizuale.

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.

Bioreglatorul peptidic Retinalamin se caracterizează printr-o compoziție multistructurală, reprezentată de neuropeptide biologic active și aminoacizi care au acțiune cumulativ multifuncțională și un înalt tropism față de țesuturile retinei.

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.

2.8. Concluzii la capitolul 2

1. Studiul a fost realizat pe un eșantion de 180 pacienți, dintre care 142 pacienți în 4 loturi de studiu și 38 pacienți în lotul de referință, fiind asigurată reprezentativitatea lui din punct de vedere numeric, lucru determinat statistic.
2. Împărțirea eșantionului în 4 loturi de studiu și unul de referință, în funcție de forma clinică și severitatea DMLV, și aplicarea unui tratament distinct pentru fiecare lot în parte, reflectă starea de lucruri actuală referitor la această patologie, la noi în republică, la momentul beneficierii de către acești pacienți a unui consult oftalmologic specializat.
3. Pentru diagnosticul DMLV, toți pacienții au fost supuși metodelor standard de investigare oftalmologică, confirmarea certă a diagnosticului fiind obținută prin aplicarea metodelor moderne de depistare a patologiilor retiniene.
4. Următoarea etapă a studiului a reprezentat administrarea tratamentului specific fiecărui lot. DMLV, ambele forme, a fost tratată cu Retinalamin (Lotul de referință); cu Bevacizumab (Lot I); Traumel S și Lymphomyosot (Lot II), BioR (Lot III), OcuVite (Lot IV);
5. Rezultatele obținute, după prelucrarea statistică, au permis evaluarea eficacității metodelor diagnostice și schemelor de tratament utilizate în studiu, formularea concluziilor și recomandărilor practice.

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

3.1. Modificările retinei la pacientul cu DMLV, depistate prin TCO

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. Au fost evaluate două grupe mari de parametri care au caracterizat starea retinei: Parametri calitativi și cantitativi:

I. ANALIZA CALITATIVĂ

A. MORFOLOGICĂ

- ✓ Alterarea morfologică
 - Deformarea întregii retine
 - Alterarea în conturul retinei
 - Modificările structurii intraretinale
 - Modificările morfologice în straturile posterioare
- ✓ Structurile aberante
 - Preretinale
 - Epiretinale
 - Intraretinale
 - Subretinale
- ✓ Studiul 3-D și C-scan
 - Edemul cistoid
 - Detașare seroasă de epiteliu pigmentar a retinei (EPR)
 - Detașare seroasă de neuroepiteliu
 - Membrane neovasculare
 - Gaură lamelară
 - Gaură maculară

B. REFLECTIVITATE

Reflectivitate înaltă (Superficial, Intraretinal, Profund)

Reflectivitate joasă (Superficial, Intraretinal, Profund)

II. ANALIZA CANTITATIVĂ

- Grosime
- Volum
- Harta (suprafața)

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 determinat 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 coriocalilar adiacent.

De regulă, la examenul TCO, druzele depistate nu făceau umbre și nici nu diminuau proprietățile reflectorii ale stratului coriocalilar, subiacent lor. La examinările repetate, în dinamică, am depistat că contopirea druzelor moi reflectă un aspect de decolare al epiteliului pigmentar al retinei, care nu trebuie confundat cu decolarea propriu-zisă a epiteliului pigmentar și retinei neurosensorială în cauză, caracteristică formei exsudative a DMLV.

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).

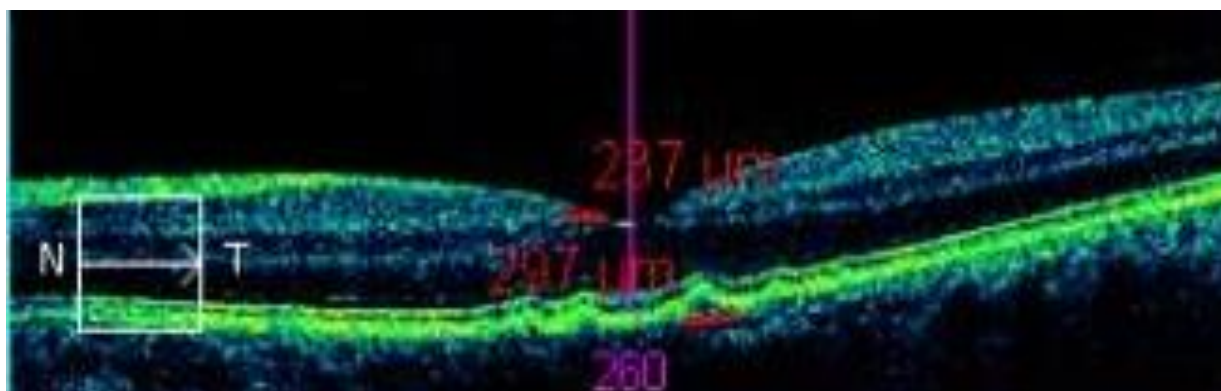


Fig.3.1. Examenul TCO indică niște denivelări și decolări de mici dimensiuni ale epiteliului pigmentar al retinei, sugestive pentru druze maculare.

Au fost clasificate druzele în funcție de dimensiuni în (conform AREDS):

- Mici
- Medii
- Mari

Druzele mici au fost cele cu diametrul de pînă 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
Mici-medii	≤ 124	29 (10,94%)	0	29
Medii-mari	$\geq 125-63$	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).

Un alt criteriu de clasificare a druzelor, efectuată pe baza imaginilor obținute la TCO, a fost consistența acestora. După densitate, toate druzele au fost clasificate în: a) **Dure**; b) **Moi**; c) **Cuticulare** (laminare, difuze).

Druzele dure au avut preponderent dimensiuni mici și medii și nu erau însoțite de decolarea epitelului pigmentar al retinei. Druzele dure arătau ca niște invaginări la nivelul epitelului pigmentar al retinei, structura neuroepiteliului și a stratului coriocardilar, 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.

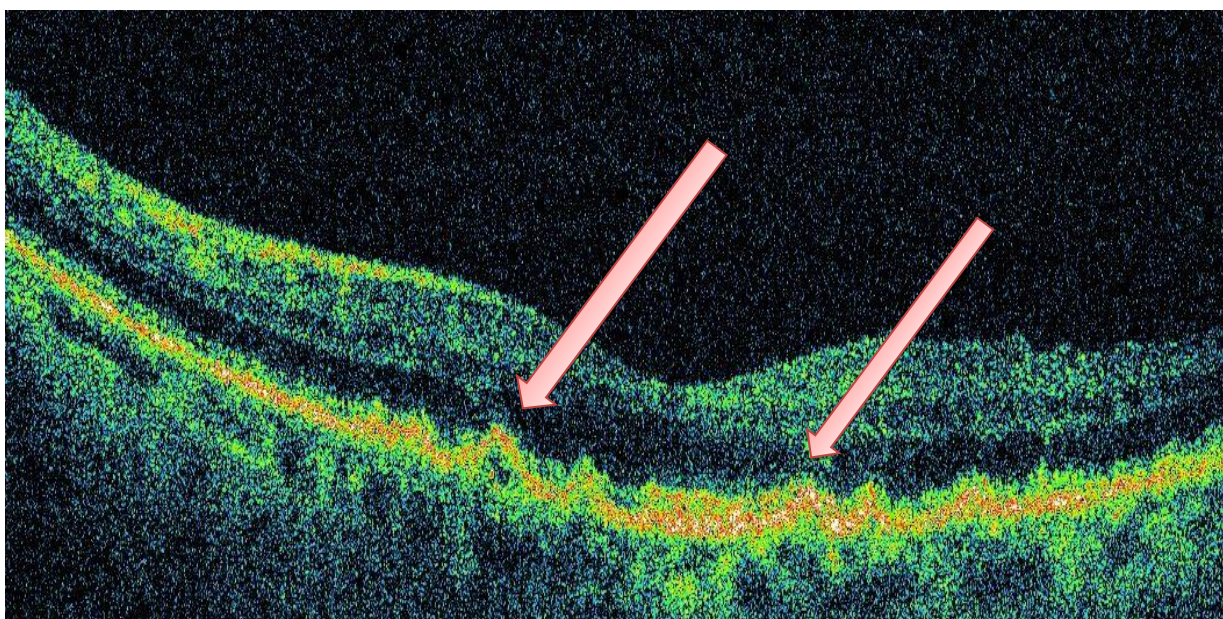


Fig.3.2. Examenul tomografiei în coerență optică indică niște denivelări și decolări de dimensiuni mici și medii ale epiteliului pigmentar al retinei localizate preponderent în zona foveei și foveolei, sugestive pentru druze macular dur.

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 neurosenzoriale. În timp, la efectuarea repetată în dinamică a tomografiei în coerență optică, 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.

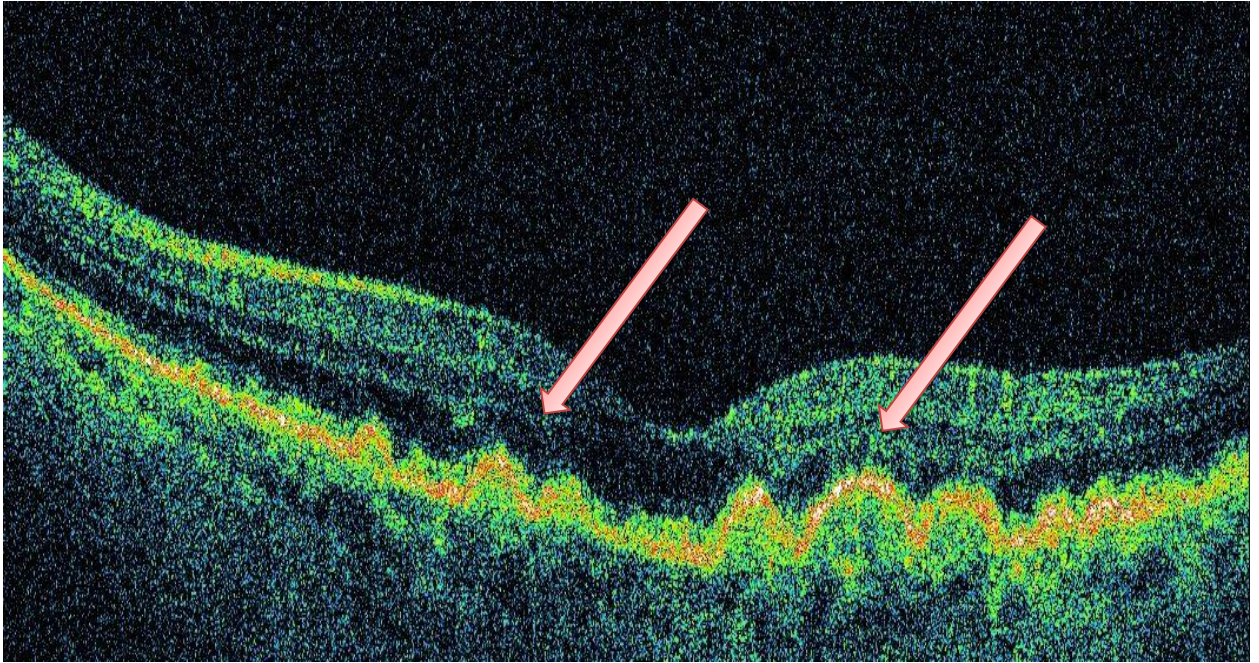


Fig. 3.3. Examenul tomografiei în coerență optică indică decolări de dimensiuni medii și mari ale epitelului pigmentar al retinei localizate atât în zona foveei cât și în zona parafoveolară și perifoveoală, sugestive pentru druzele maculare moi.

Au fost depistate druze moi contopite ce prezintau un aspect de decolare al epitelului pigmentar al retinal și erau însoțite la pacienții dați de o scădere a funcțiilor vizuale (Figura 3.4).

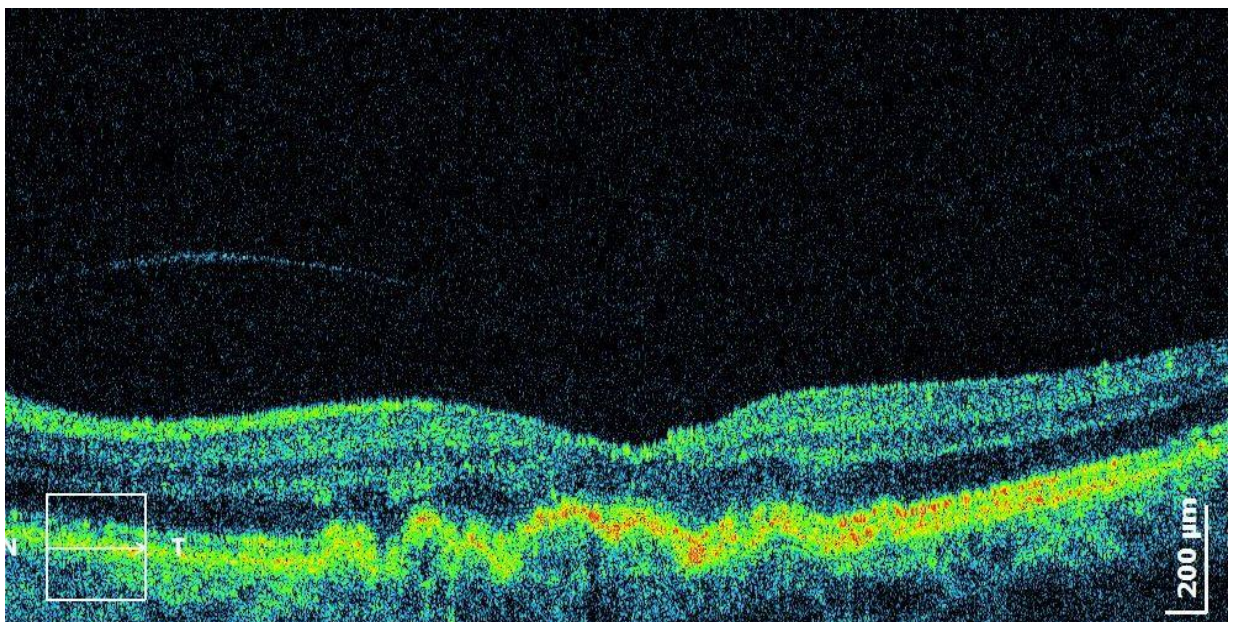


Fig. 3.4. Examenul tomografiei în coerență optică indică decolări de dimensiuni mari ale epitelului pigmentar al retinei localizate atât în zona foveei cât și în zona parafoveolară și perifoveoală, sugestive pentru druzele maculare moi.

Druzele cuticulare au fost de dimensiuni reduse, având un aspect tipic de zone de aglomerare ale druzelor dure. Clinic, deseori prezintă dificultăți de a fi evidențiate și de multe ori pot fi ignorate. Astfel druzele cuticulare sunt prezente, dar oftalmoscopic le putem confunda cu procese de depigmentare în maculă. Drept urmare, pacientul rămâne nediagnosticat definitiv. Aplicând TCO, pentru noi a fost posibilă depistarea acestor druze și stabilirea diagnosticului de degenerescență maculară legată de vârstă (Figura 3.5).

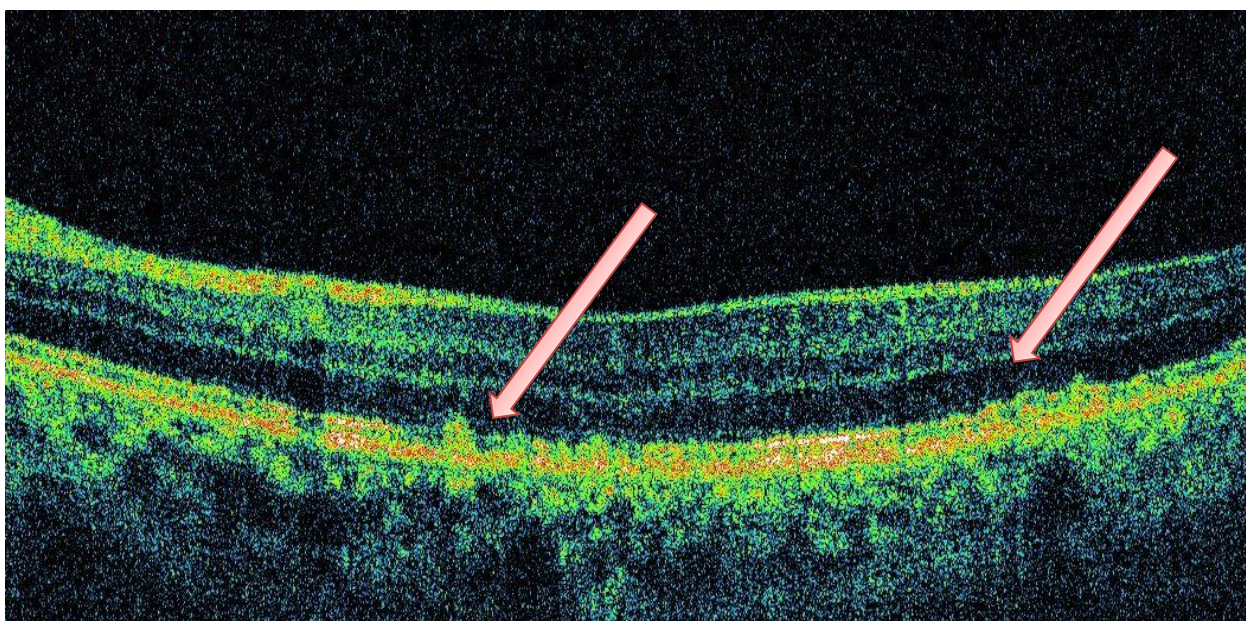


Fig.3.5. Examenul tomografiei în coerență optică indică denivelări mici ale epiteliului pigmentar al retinei, sugestive pentru druzele cuticulare.

Localizarea druzelor (foveolar, parafoveolar)

Datorită aplicării tomografiei în coerență optică a fost apreciat cu maximă precizie de până la un micron localizarea druzelor. A fost deosebit localizarea druzelor în perimetrul de până la 1500 micrometri, pe care le-am interpretat drept druze poziționate în fovee, în perimetrul de peste 1500-2500 micrometri am depistat druzele parafoveolare, iar druzele depistate în perimetrul de peste 2500 micrometri au fost clasificate drept druze cu amplasare perifoveolară. Acestea din urmă, deseori aveau tendința de amplasare până la periferia maculei, sau chiar paramaculară pe perimetrul de peste 5500 micrometri (Figura 3.6).

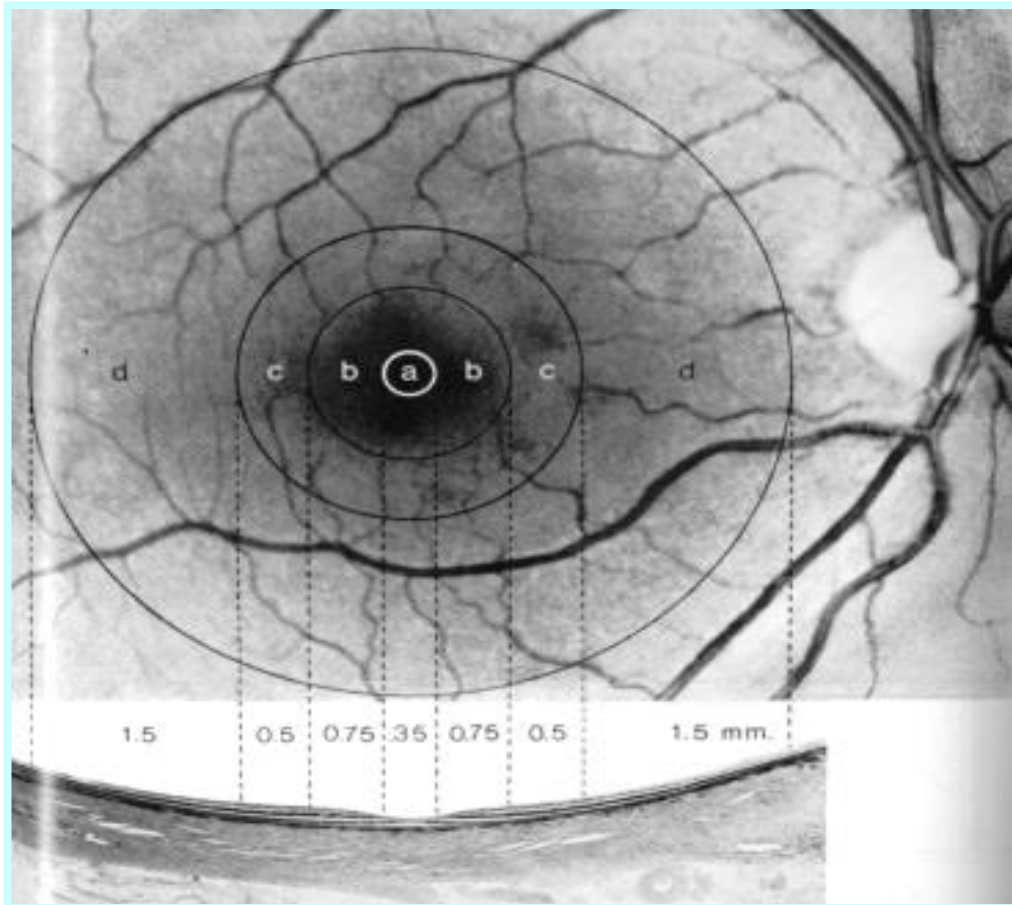


Fig. 3.6. Localizarea druzelor conform topogragiei retinei (zona foveolei, foveei, parafoveolar, perifoveolar)

Aprecierea stării epiteliului pigmentar al retinei aplicând TCO

Epiteliul pigmentar al retinei este prima structură care trebuie minuțios studiată la examenul tomografiei în coerență optică, deoarece primele modificări în degenerescenta maculară legată de vârstă își au începutul anume în această structură a retinei .

Stratul de epiteliu pigmentar al retinei este o structură ce conține din abundență melanină și drept rezultat al acestei particularități, la examenul tomografiei în coerență optică, 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 la examenul tomografiei în coerență optică (Figura 3.7).

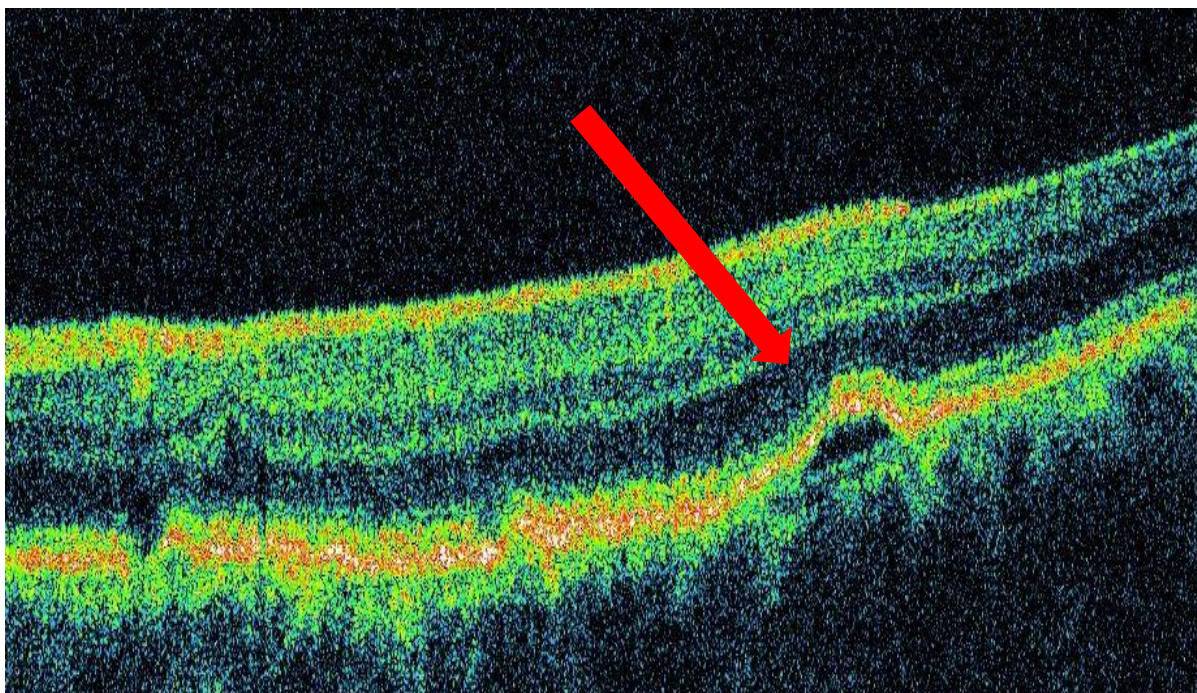


Fig.3.7. Examenul tomografiei în coerență optică arată o decolare a epiteliului pigmentar al retinei cu o acumulare de lichid sub el.

Cu ajutorul examenului TCO, ce a fost aplicat la pacienții cu DMLV, au fost depistate multiple decolări și rupturi ale epiteliului pigmentar al retinei, care prezentau o localizare diferită: în maculă, în zona foveolară, para- și perifoveolar. Aplicând TCO, a fost posibil să monitorizăm acești pacienți pe parcursul mai multor luni.

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 tomografia în coerență optică 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 3.8).

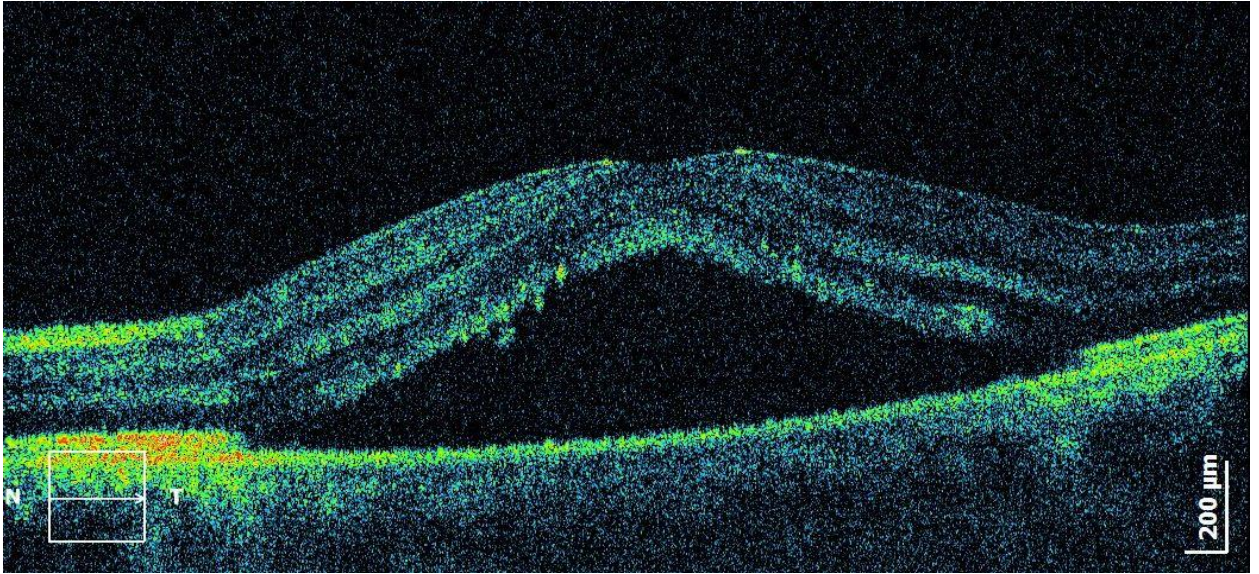


Fig.3.8. Examenul tomografiei în coerență optică arată dereglarea continuității epitelului pigmentar al retinei cu decolare seroasă a acestuia și acumulare de lichid în zona centrală a retinei. Limitele ariei de decolare sunt rotunde și bine delimitate.

Au fost depistate și modificări de decolare a retinei neurosenzoriale, localizate și în regiunile foveei și perifoveolare. S-a determinat sub retina neurosenzorială o acumulare de lichid în zona centrală a retinei cu contur clar și bine delimitat (Figura 3.9).

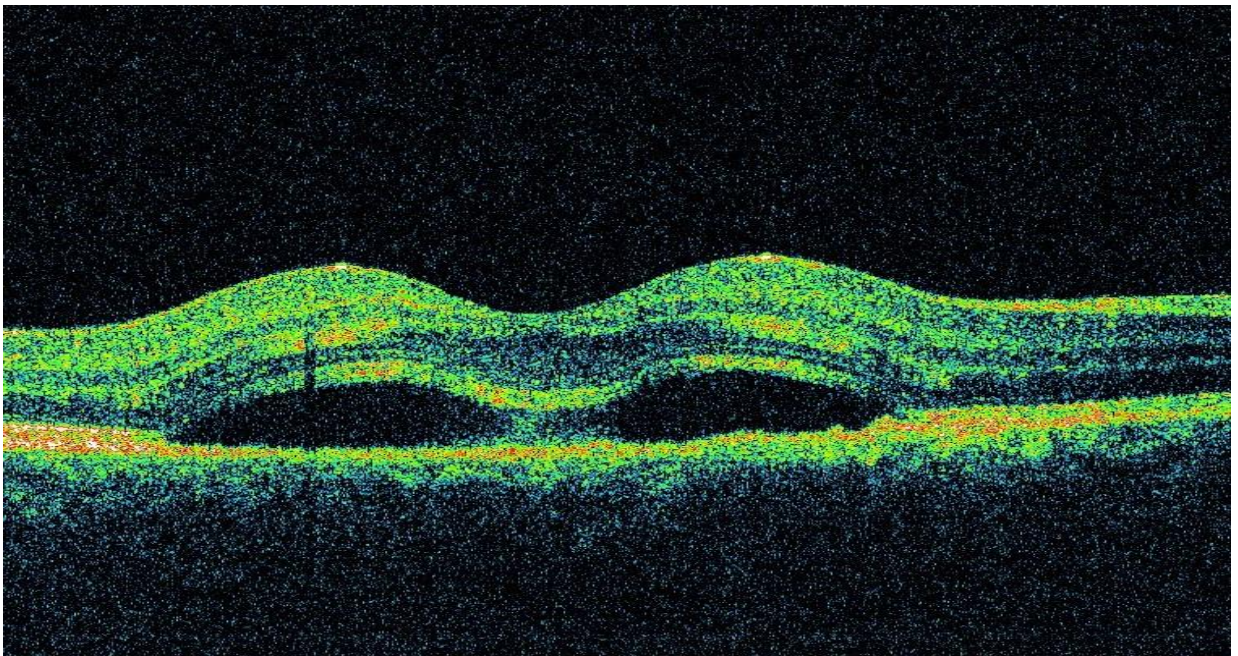


Fig.3.9. Examenul tomografiei în coerență optică arată dereglarea continuității epitelului pigmentar al retinei cu decolare seroasă a acestuia și acumulare de lichid în zona centrală a retinei.

Utilizarea tomografiei în coerență optică 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.Precoce; 2. Intermediar; 3. Tardiv; 4. Final (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Clasificarea după stadii a DMLV în baza tomografiei în coerență optică

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

Stadiul I precoce.

Este caracterizat prin prezența la TCO a druzelor de dimensiuni mici cu diametrul până la 63 micrometri sau druze de dimensiuni medii cu diametrul cuprins între 63 și 124 micrometri.

Stadiul II Intermediar.

La examenul TCO, caracterizat prin prezența unui număr mare de druze de dimensiuni medii (cu diametrul cuprins între 63 și 124 micrometri) și una sau câteva druze de dimensiuni mari (ce depășesc 124 micrometri).

Stadiul III Tardiv.

A fost clasat în 2 sub-stadii: precoce (non neovascular) și tardiv propriu-zis (neovascular). Sub-stadiul non neovascular a fost reprezentat de atrofia geografică ce afectează centrul maculei, prezența unui număr impunător de druze mari, iar stadiul tardiv neovascular a prezentat semne de neovascularizație coroidiană și sechele ale acesteia.

Stadiul IV Final.

Acest stadiu al formei atroifice a DMLV a fost reprezentată de atrofia geografică centrală a epiteliului pigmentar al retinei. Celulele fotoreceptoare erau non-funcționale în această zonă de atrofie, cauzând un scotom central absolut. Aria de atrofie era de obicei de dimensiuni mai mici comparativ cu cicatricea disciformă din forma exsudativă a bolii.

În stadiul final al formei exsudative a DMLV, modificările ce au dominat tabloul morfologic au fost apariția unei cicatrice disciforme, compusă dintr-un țesut fibrovascular de culoare alb-gălbuie, ce includea anastomoze corio-retiniene și/sau cantități variabile de lichid subretinian.

Edemul macular

Edemul macular cistoid reprezintă una din complicațiile precoce la pacienții cu DMLV forma exsudativă. Examenul TCO a fost o metodă ce a scos cu ușurință în evidență edemul macular cistoid. Metoda dată ne-a oferit posibilitatea de a studia în detalii straturile retinei afectate. La 68 ochi cu edem macular a fost depistat că grosimea retinei a crescut semnificativ, variind de la 380 la 520 micrometri (Figura 3.10).

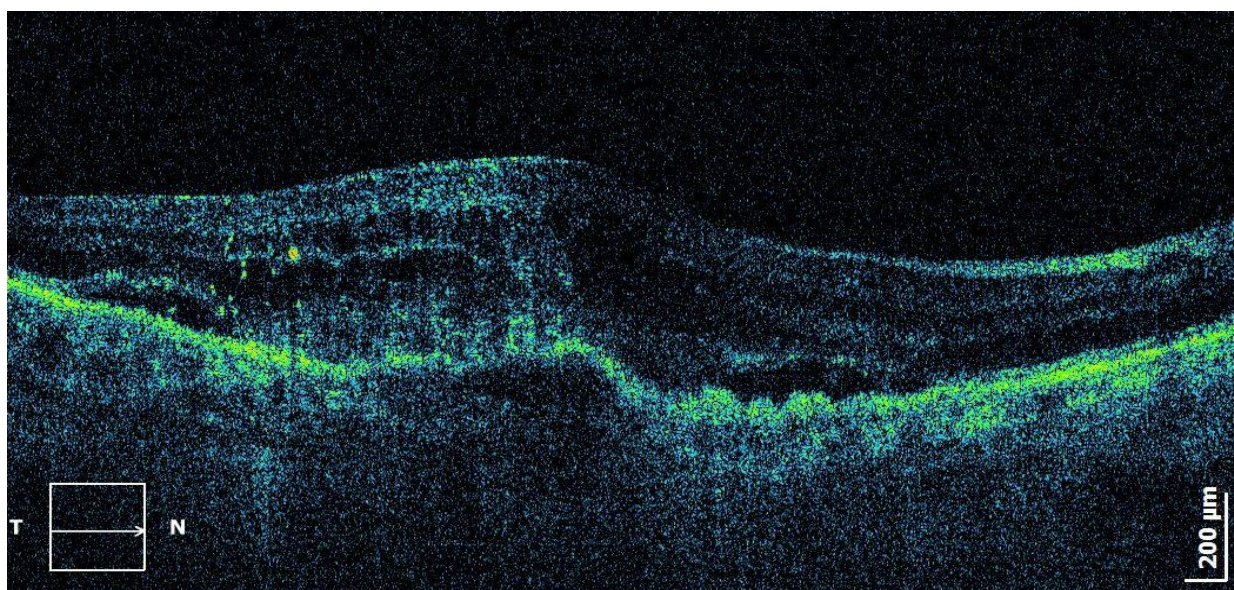


Fig.3.10. Examenul TCO arată edemul macular cistoid, creșterea grosimii foveei, multiple chisturi de diferite dimensiuni.

Alte semne sugestive edemului macular cistoid au fost hiporefectivitatea straturilor externe și prezența unor spații chistice intraretiniene de diferite dimensiuni (de la spații mici la mari), ștergerea depresiunii foveolare. La unii ochi (59 ochi) am depistat și o decolare seroasă a retinei neurosenzoriale (Figura 3.11).

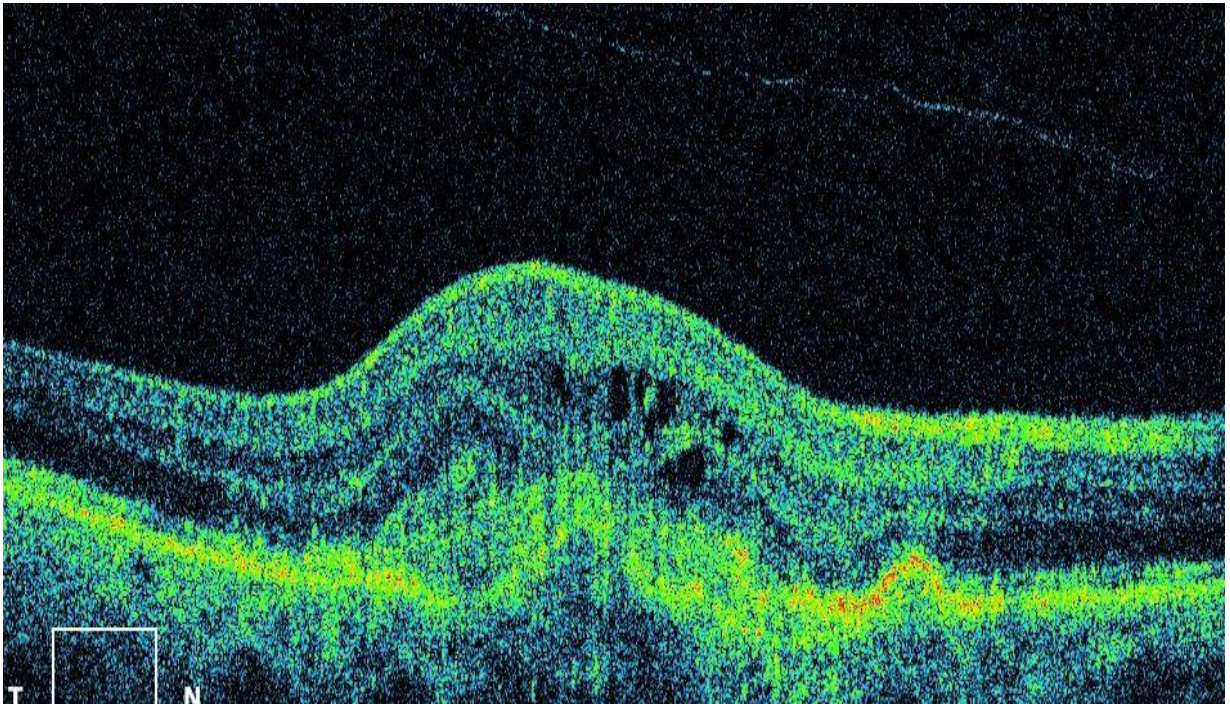


Fig.3.11. Examenul tomografiei în coerență optică arată edemul macular cistoid, creșterea grosimii foveei, multiple chisturi de diferite dimensiuni.

Interpretarea prin tomografia în coerență optică a neovascularizației coroidei în DMLV

La examenul tomografiei în coerență optică au fost depistate ambele forme de neovascularizație – clasică și ocultă însoțite decolare de epiteliu pigmentar și retina neurosenzorială. Cel mai dificil a fost depistarea cazurilor de degenerescență maculară legată de vârstă forma exudativă cu prezența de membrană neovasculară ocultă în comparație ce cea clasică. În baza tomografiei în coerență optică s-a efectuat o clasificare a acestora în 2 subtipuri: a. Clasică și b. Ocultă. Pentru forma ocultă de vascularizare au fost caracteristice următoarele modificări patologice: Apariția membranei neovasculare sub epiteliul pigmentar al retinei ce induce o proeminență a retinei spre vitros cu elevarea de epiteliu pigmentar a retinei și a retinei neurosenzoriale la examenul tomografiei în coerență optică, are un aspect foarte dens sub epiteliu pigmentar a retinei (Figura 3.12).

Pentru forma clasică au fost caracteristice apariția de exudate însoțite cu hemoragii și, desigur, de edem macular, hemoragiile au fost depistate atât subretinal cât și intraretinian sau sub epiteliul pigmentar al retinei vizualizate la examenul tomografiei în coerență optică. Neovascularizația coroidiană clasică era localizată între epiteliu pigmentar și retina neurosenzorială (Figura 3.13).

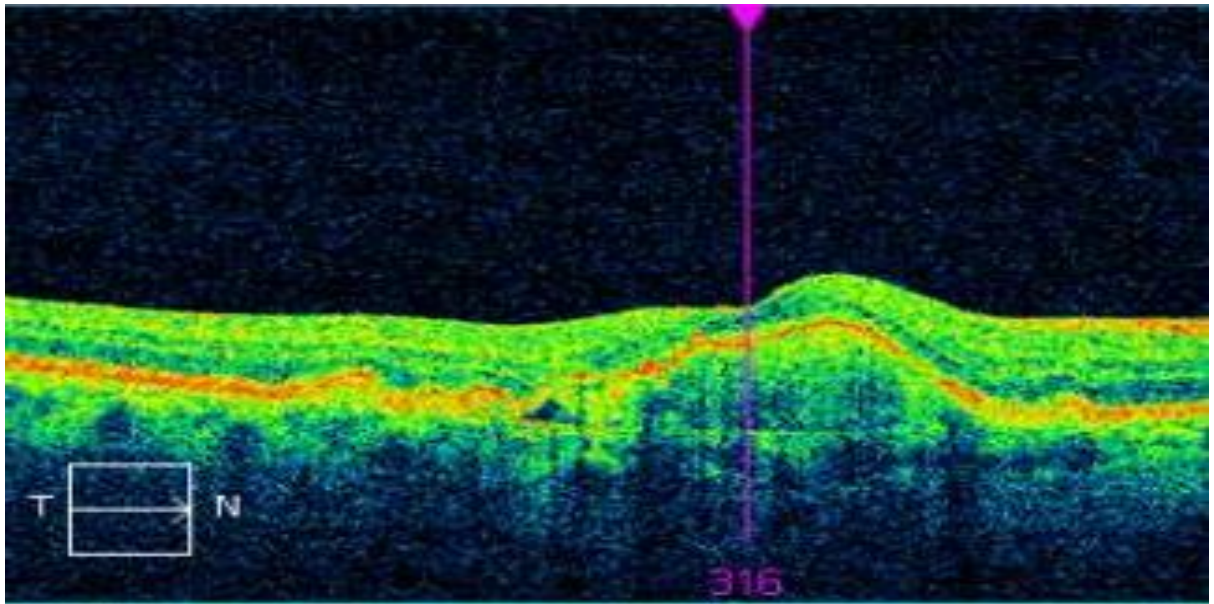


Fig.3.12. Examenul tomografiei în coerență optică arată decolarea de epiteliu pigmentar însoțită de decolare de retină neurosensorială, prezența de membrană neovasculară ocultă, creșterea grosimii foveei, multiple chisturi de diferite dimensiuni.

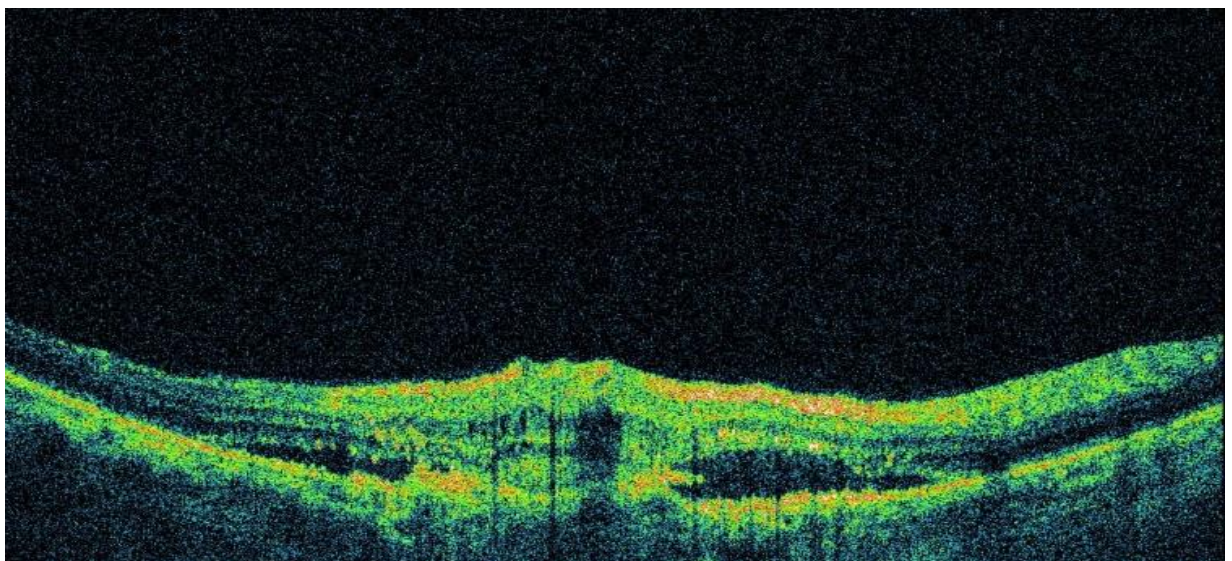


Fig.3.13. Examenul tomografiei în coerență optică arată decolarea de retină neurosensorială, prezența de membrană neovasculară clasică localizată între foițe (localizare între epiteliul pigmentar și retina neurosensorială), creșterea grosimii foveei, multiple chisturi de diferite dimensiuni.

3.2. Particularitățile angiografice 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 angiografică a druzelor în DMLV

Fenomenele angiografice 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” (Figura 3.8a). A fost stabilit că la examenul angiografic druzele începeau să capteze fluoresceina destul de timpuriu, când avea loc umplerea vaselor coroidei.

La examenul AFG, druzele au fost depistate mult mai devreme comparativ cu examenul oftalmoscopic. Druzele moi și mari aveau tendința de a ascunde fluorescența de fon. La începutul examinării druzele moi erau hipofluorescente, după care fluorescența se accentua, devenind hiperfluorescente.

La examenul AFG al pacienților cu DMLV, care prezentau druze difuze, rezultatul fluorografic era asemănător unui „cer cu stele” (Figura 3.14b). Aceste druze erau de formă identică, rotundite și hiperfluorescente.

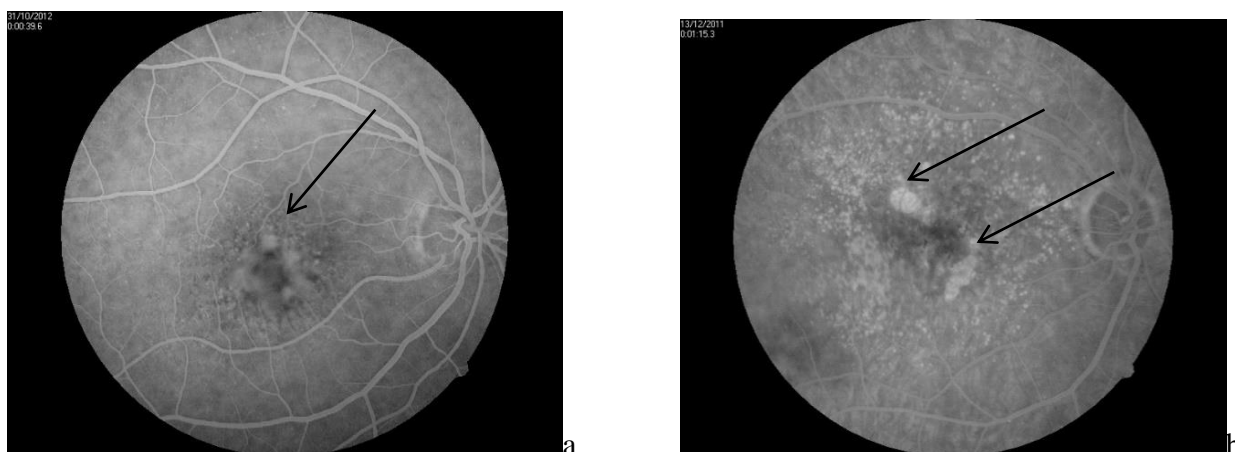


Fig.3.14 (a,b). Desenul angiografic reprezintă captarea de către druze a fluoresceinei.

Interpretarea angiofluorografică a modificărilor de hiper- și hipopigmentare a EPR la pacienții cu DMLV

Unul din semnele precoce de dezvoltare a DMLV, depistat prin AFG a fost reprezentat de modificările de hiper- sau hipopigmentație a EPR. A fost observat că hiperpigmentația apărea ca rezultat al proliferației și congestiei EPR sau a concentrației sporite de melanină în fiecare celulă a EPR, iar hipopigmentația cu micșorarea cantității de pigment sau pierderea de celule a epitelului pigmentar al retinei. La examenul AFG, sectoarele de hipopigmentație prezentau aspect hiperfluorescent din cauza expunerii fluorescenței coroidei adiacente „defect de fereastră” (Figura 3.14a). Sectoarele de hiperpigmentație erau cu aspect hipofluorescent, deoarece excesul de melanină bloca fluorescența de fond. La analiza bivariată între rezultatele TCO și cele AFG a fost stabilită corelație statistic semnificativă între creșterea grosimii și contrastului EPR, obținut la examenul TCO și hipofluorescența, obținută în AFG ($p=0,045$) și invers, micșorarea grosimii și contrastului EPR a corelat cu cazurile de hiperfluorescență ($p=0,049$).

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 (Figura 3.15). În cazul hiperfluorescenței cauzate de defectul de fereastră, a fost posibilă vizualizarea vaselor mari ale coroidei.

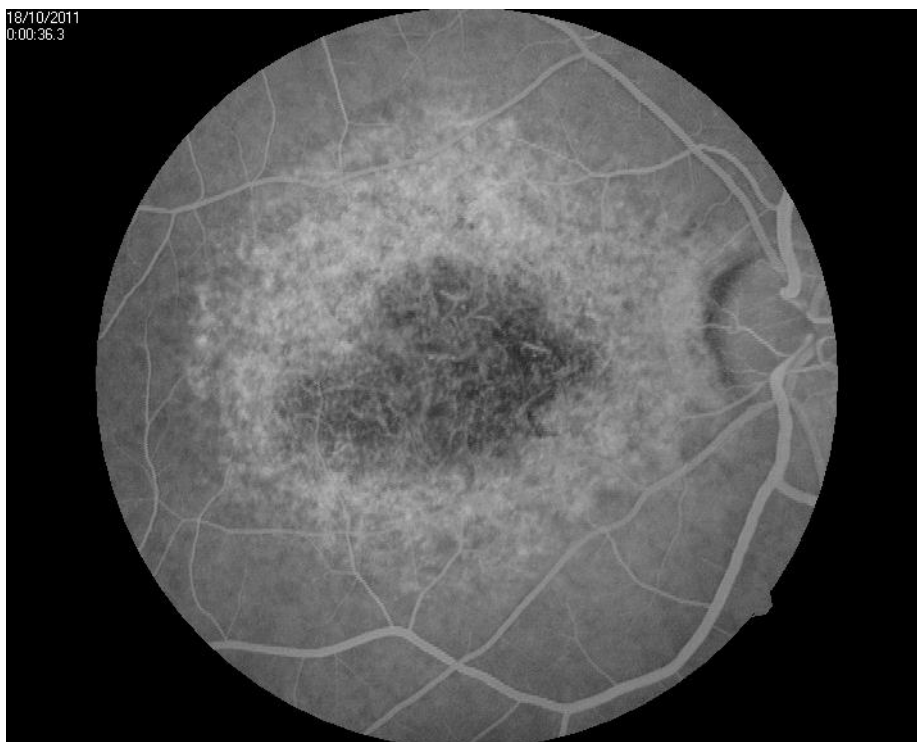


Fig.3.15. Desenul angiofluorografic reprezintă atrofia geografică a EPR, cu o zonă de hiperfluorescență

Interpretarea angiofluorografică a neovascularizației coroidei în DMLV

La examenul AFG a fost depistat ambele forme de neovascularizație – clasică și ocultă (Figura 3.16 a,b), 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 . Pentru forma ocultă de vascularizare au fost caracteristice următoarele modificări patologice: Apariția membranei sub epiteliul pigmentar al retinei induce o proeminență a retinei spre vitros cu elevarea EPR și a retinei neurosenzoriale, are un aspect foarte dens sub EPR, oftalmoscopic dificil de vizualizat , care este însoțită de hemoragii masive subretiniene cu exsudate, au fost depistate formare de plici ale epitelului pigmentar al retinei, edemul macular cuprindea zona foveei, parafoveolară și perifoveolară. Pentru forma clasică (vizibilă) este văzută oftalmoscopic cu un aspect roșu suriu cu margini clare delimitate. Pentru această formă au fost caracteristice apariția de exsudate însoțite cu hemoragii și, desigur ,de edem macular, hemoragiile au fost depistate atât subretinal cât și intraretinian sau sub epiteliul pigmentar al retinei. Mai este caracteristică identificarea unui vas sangvin în interiorul membranei ce crează aspectul de „roată de căruță”. Prin urmare, bazându-ne pe aspectele morfologice sus-numite, au fost primite 16 cazuri de neovascularizare ocultă (22,22%) și 56 de neovascularizare clasică (77,78%).



Fig.3.16. Imaginea angiofluorografică a retinei. Membrană neovasculară de tip clasic (a).
Membrană neovasculară de tip ocult (b).

Neovascularizația coroidiană clasică era localizată între EPR și retina neurosenzorială. Se vizualiza chiar la începutul fazei incipiente de examinare. Neovascularizația coroidei de tip clasic avea marginile hiperfluorescente datorită densității înalte a vaselor din această zonă. În membrana neovasculară erau vizualizate vase care formau un tablou asemănător unei „roți de căruță” (Figura 3.17). Tabloul angiografic prezenta un vas sangvin central, de la care porneau mai multe vase sangvine orientate radial centrifug (de la centru spre periferie). În timpul examenului angiografic se determina clar infiltrarea fluoresceinei din membrana neovasculară, ceea ce oferea un tablou al membranei neovasculare cu marginile șterse. În fazele tardive de examinare se determina infiltrarea difuză localizată după marginile membranei neovasculare.



Fig.3.17. Imaginea angiografică a retinei. Membrană neovasculară de tip clasic cu amplasarea neovaselor sub formă de “roată de căruță”.

Neovascularizația coroidiană ocultă era localizată între coriocapilare și EPR. În baza examenului AFG am diferențiat 2 forme ale membranei neovasculare oculte:

1. Decolarea fibrovasculară a epiteliului pigmentar al retinei
2. Infiltrația tardivă (întârziată) din surse nedeterminate

Decolarea fibrovasculară de epiteliu pigmentar a retinei era vizibilă angiografic la 1-2 minută de examinare și se prezenta ca niște puncte hiperfluorescente, mici și neuniforme, cu o intensitate mult mai redusă decât în cazul membranei neovasculare clasice. În fazele tardive hiperfluorescența se intensifica uniform, formând un focar care indica zona decolării fibrovasculare a epiteliului pigmentar a retinei (Figura 3.18).



Fig.3.18 Imaginea angiografică a retinei.
Decolare fibrovasculară de epiteliu pigmentar a retinei.

Marginile erau slab vizibile, deoarece pe marginea decolării de epiteliu pigmentar a retinei fluorescența este neuniformă și în descreștere. Grație tranziției dintre epiteliu pigmentar a retinei decolat și epiteliu pigmentar a retinei nedecolat era dificil de a aprecia hotarul acestei decolări fibrovasculare a epiteliiu pigmentar a retinei, situație care necesita un diagnostic diferențial cu decolarea seroasă a EPR (Figura 3.19).

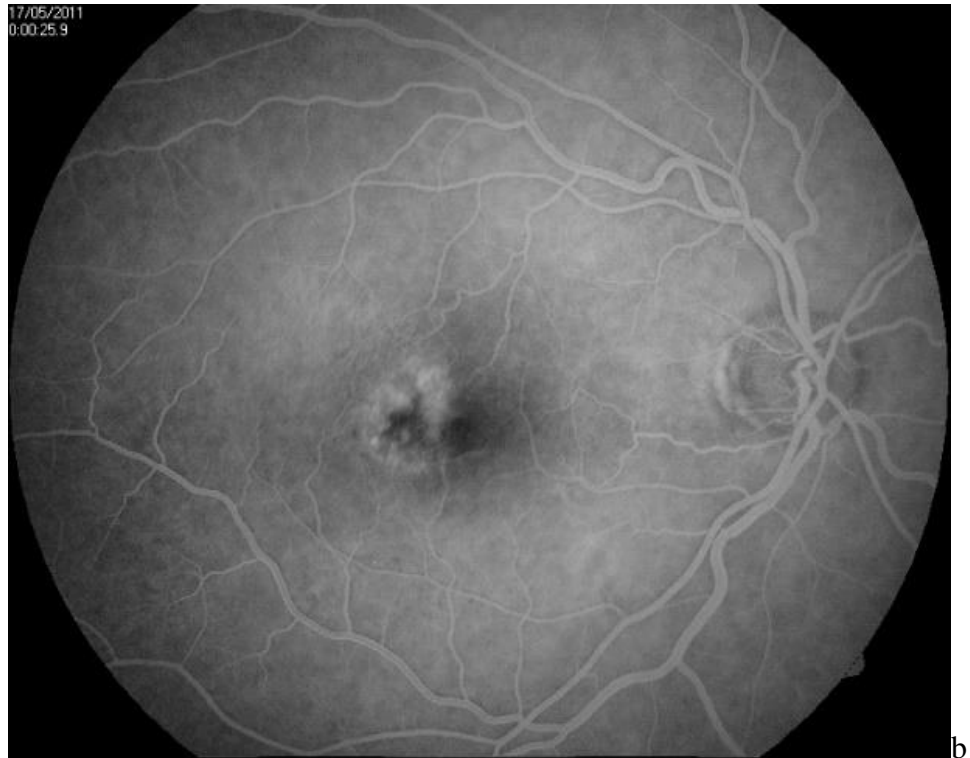


Fig.3.19 Imaginea angiografică a retinei. Decolare fibrovasculară de EPR. Fluorescență neuniformă pe marginile decolării de EPR.

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.

În configurația câmpului vizual examinat al pacienților incluși în studiu am luat în calcul următorii factori:

- Extinderea sa spațială (redate în grade) în direcția nazală, temporală, superioară și inferioară;
- Numărul total și densitatea punctelor testate în interiorul CV ales;
- Distribuția/topografia punctelor de testare în cadrul CV;
- Distanța dintre două puncte de testare învecinate;
- Forma rețelei alcătuite de toate punctele testate.

Am luat în considerație faptul că cu cât mai multe puncte sunt testate în examinarea CV central la 10 grade, cu atât mai veridic va fi și rezultatul examinării perimetriei computerizate (PC). Am monitorizat timpul și starea pacientului, deoarece la un număr mai mare de puncte examinate crește durata testului și pacientul devine mai obosit, ceea ce implică riscul de a obține erori.

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 3.20).

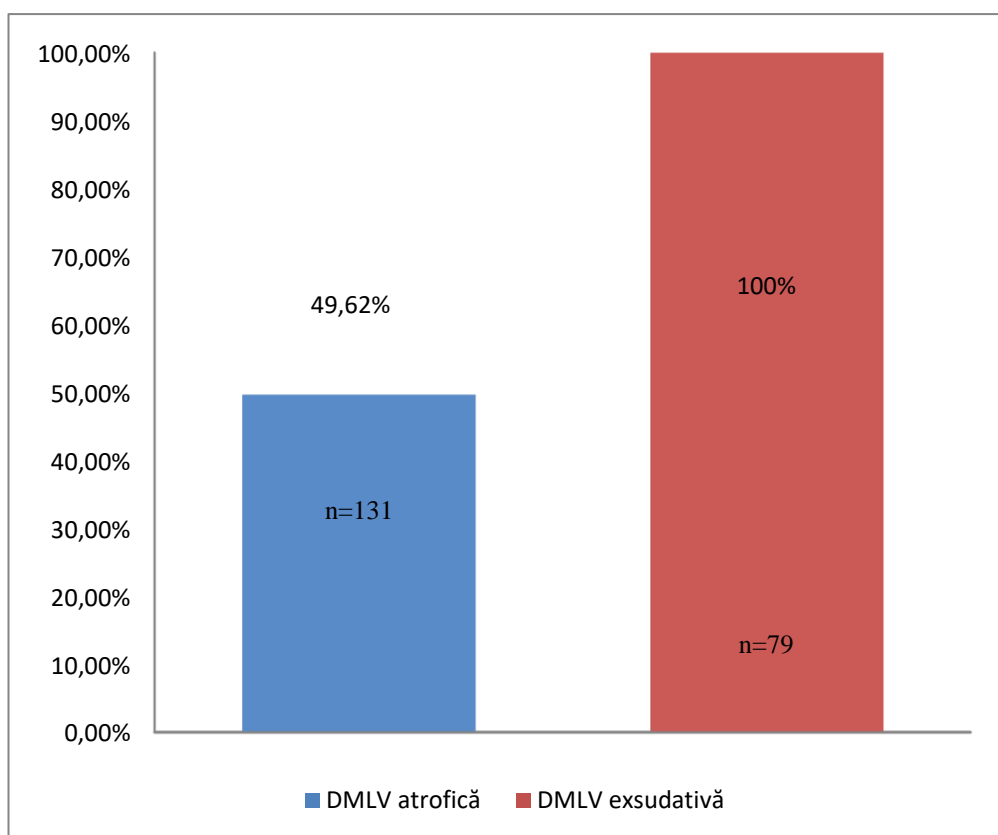


Fig.3.20 Reprezentarea grafică a cotei părți a scotomului central în loturile de pacienți cu degenerescență maculară legată de vârstă forma exsudativă, atrofică.

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 (Figura 3.21).

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%).

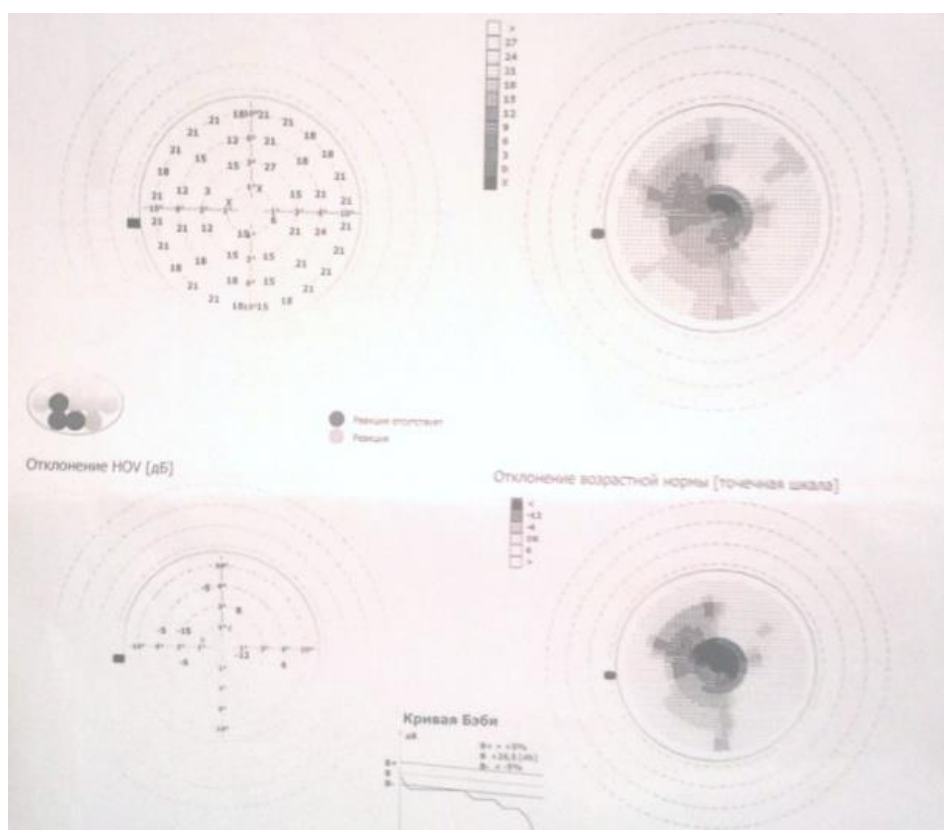


Fig.3.21 Reprezentarea perimetriei computerizate la 10 grade ce ne indică prezența de scotom central.

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, care sunt expuse în Tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. Repartizarea ochilor după dimensiunile scotomului

Dimensiunea scotomului paracentral	Nr. de ochi	%
Scotom până la 5 grade	45 ochi	13,11%
Scotom ce depășește 5 grade	19 ochi	5,53%
Total ochi cu scotom paracentral	64 ochi	18,65%

Analiza sensibilității retinei la pacienții cu DMLV

Efectuând o analiză a CV până la 10 grade a regiunii maculare la pacienții cu DMLV a fost depistat diferite valori ale sensibilității retinei la examenul PC (Tabelul 3.5). Aceste modificări erau direct proporționale cu forma și stadiul DMLV. Cea mai mică sensibilitate a retinei a fost apreciată la pacienții în stadiul IV al DMLV.

Tabelul 3.5. Valorile sensibilității retiniene determinate prin PC

Stadiul bolii	Nr.ochi	% ochi	Sensibilitatea retinei în dB
Stadiul I	117	34,1	22-19
Stadiul II	137	39,9	20-14
Stadiul III	84	24,5	14-8
Stadiul IV	5	1,5	8-0
Total	343	100	

Aplicând PC la pacienții cu DMLV, a fost constatat că în forma atrofică sensibilitatea retinei se menține timp mai îndelungat, iar indicii (dB) variază între 22-15 dB, pe când la pacienții cu DMLV forma exsudativă sensibilitatea retinei diminuează până la 8 dB și poate

ajunge la 0dB. Aici a fost observat că cu cât sensibilitatea retinei scade, cu atât mai evident devine scotomul central al retinei.

3.4. Fotografierea retinei

Fotografierea retinei a permis nu numai analiza minuțioasă a retinei maculare, dar și monitorizarea în dinamică a aspectului oftalmoscopic al retinei prin modalitatea de stocare a informației într-o bază de date. Un interes deosebit a prezentat evaluarea în dinamică a druzelor maculare, indiferent de dimensiuni – druze mici, druze medii, druze mari; druze cu aspect – solitare sau contopite; localizare topografică a druzelor – în foveolă, fovee, para- și perifoveolar; consistență – dure, moi (Figura 3.22).



Fig.3.22. Imaginea fotografică a retinei în degenerescenta maculară legată de vârstă forma atrofică. Druze de dimensiuni mici amplasate în fovee.



Fig.3.23. Imaginea fotografică a retinei în degenerescenta maculară legată de vârstă forma atrofică. Druze de dimensiuni mari și druze mari contopite amplasate în fovee și parafoveolar și perifoveolar.

De asemenea, procedeul de fotografiere al retinei a fost foarte informativ și în cazul degenerescentei maculare legate de vârstă forma exsudativă. Metoda dată a fost foarte utilă în depistarea membranelor neovasculare, indiferent de tip fie membrană neovasculară clasică sau membrană neovasculară ocultă, ele având un grad înalt de contrastare, ce facilita distincția lor de zona retiniană adiacentă (Figura 3.24a). Aceeași eficacitate a fost menționată de noi și în cazul degenerescentei maculare legate de vârstă exudative avansate, însoțite deja de hemoragii, indiferent de localizare (Figura 3.24b).



a.



b.

Fig.3.24(a,b). Imaginea fotografică a retinei în DMLV forma exsudativă. Membrană neovasculară (limitele sunt marcate cu linie punctată) localizată în fovee, însoțită de edem macular, cu un grad înalt de contrastare comparativ cu țesutul adiacente (a). multiple hemoragii și edem în zona maculară (b).

3.5. Concluzii la capitolul 3

1. Pentru un diagnostic cert al DMLV și eficient din punct de vedere cronologic este necesară utilizarea metodelor contemporane de diagnostic al modificărilor retiniene și ale coroidei.
2. Examinarea prin TCO este o metodă de primă alegere pentru evidențierea modificărilor retiniene (EPR și retina neurosenzorială) și decolărilor de EPR și neuroepiteliu, în timp ce AFG este preferențială în evaluarea modificărilor cu caracter neovascular.
3. Fotografierea retinei reprezintă un procedeu diagnostic accesibil, inofensiv și confortabil pentru pacienți, care permite obținerea imaginii panoramice a retinei la scară micro-macroscopică într-o calitate rezonabilă pentru a monitoriza dinamica retinei, dar nu este în stare de a oferi detalii despre modificările retiniene și sub-retiniene, cât și caracterul acestora.

4. ANALIZA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI APLICAT LA PACIENȚII CU DMLV

A fost analizată eficacitatea tratamentului pacienților din fiecare lot separat și a fost efectuat analiza comparativă între loturile de studiu.

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) parabolbar.

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) (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Repartizarea lotului de referință după vârstă, sex.

	Bărbați	Femei	Total
Tineri <44		2 (5,26%)	2 (5,26%)
Maturi 45 – 64	11 (28,95%)	11 (28,95%)	22 (57,9%)
Bătrân tânăr 65 – 74	2 (5,26%)	7 (18,43%)	9 (23,68%)
Bătrân matur 75– 84	3 (7,89%)	2 (5,26%)	5 (13,16%)
Total	16(42,1%)	22 (57,9%)	38(100%)

Conform formei clinice, în acest lot de studiu au fost incluși 24 (63,16%) pacienți cu DMLV forma atrofică la ambii ochi, forma exsudativă la un ochi și exsudativă la ochiul par 10 (26,3%) pacienți; forma atrofică la un ochi și absența modificărilor patologice la ochiul par 4 (8,11%) pacienți.

Pentru a evalua eficacitatea tratamentului aplicat a fost efectuat:

- Verificarea acuității vizuale (AV) la a 5-a zi de la inițierea tratamentului, la finele tratamentului (ziua a 10-a), la o lună după finisarea tratamentului.
- Diagnosticul PC (10 grade) la o lună după finisarea tratamentului.

- Verificarea TCO la finele tratamentului (ziua a 10-a) și la o lună.

Tabelul 4.2. Acuitatea vizuală la a 5-a zi după inițierea 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
DMLV Atrofică (62)	60	1		1		-
DMLV Exsudativă (10)	10			-	-	-
Total	70 (97,22%)	1** (1,38%)	0	1** (1,38%)	0	0

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

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 verificat repetat AV la pacienții din lotul de referință (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Acuitatea vizuală la a 10-a zi după inițierea 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
DMLV Atrofică (62)	21	5	6	26	4	-
DMLV Exsudativă (10)	6	4	0	-	-	-
Total	27*** (37,5%)	9*** (12,5%)	6*** (8,33%)	26*** (36,11%)	4*** (5,55%)	0

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

Din cele expuse se observă o majorare a acuității vizuale la ziua a 10-a de tratament, în grupul pacienților tratați cu Retinalamin comparativ cu ziua a 5-a.. Dacă în grupul formelor

exsudative a fost semnalată dinamică pozitivă doar la 40% ochi (n=4), atunci în cazul grupului cu forme atrofice acest număr a constituit 56,94% (n=41). Această dinamică a fost observată nu doar din punct de vedere cantitativ, dar și calitativ. Astfel, cea mai bună performanță a AV în formelor exsudative a fost determinată la valorile 0,01-0,05, în timp ce în lotul pacienților cu Retinalamin cele mai bune valori au fost determinate la valorile 0,2-0,3. Diferența valorilor AV după 5 și 10 zile de tratament a fost una statistic semnificativă ($p < 0,001$).

Comparând mediile valorilor AV la ziua a 5-a și a 10-a de tratament (Figura 4.1), a fost obținut o deosebire statistic semnificativă ($p < 0,001$). Pentru noi a prezentat interes nu doar constatarea numerică a cazurilor la o anumită valoare, dar și evoluția calitativă în fiecare caz în parte. Pentru aceasta a fost utilizate tabelele de contingență. Conform rezultatelor primite în urma prelucrării datelor cu tabelele de contingență, a fost obținut că cele mai multe cazuri au evoluat de la valoarea 0,03-0,05 la 0,09-0,1, ceea ce corespunde cu o îmbunătățire dublă sau chiar triplă.

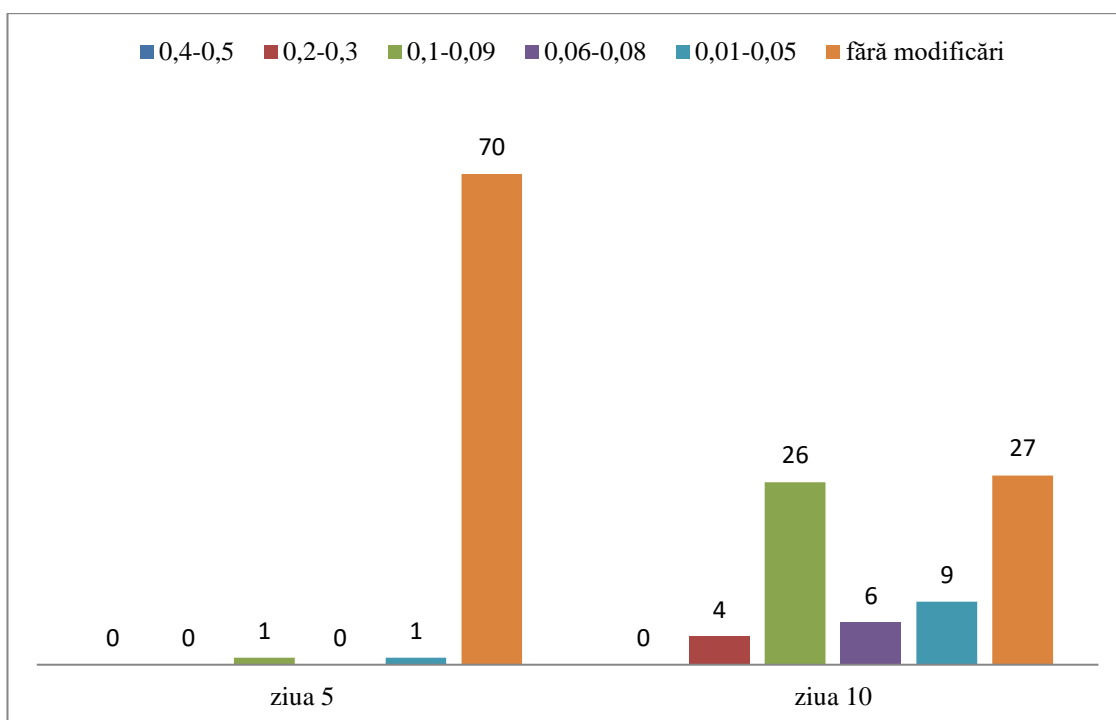


Fig.4.1 Reprezentarea grafică a performanței AV în lotul cu Retinalamin după a 5-a și a 10-a zi de tratament, respectiv ($p < 0,001$).

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 ($p < 0,001$).

În grupul pacienților tratați cu Retinalamin, AV a fost apreciată și la 30 zile după finisarea tratamentului (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. 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 semnificativ în ambele forme clinice ($p < 0,001$).

Paralel cu aprecierea AV, la pacienții din grupul cu Retinalamin, a fost determinat și CVC (10°) cu ajutorul PC. Studiarea CVC a avut la bază 2 repere: prezența scotomului central și determinarea pragului de sensibilitate al retinei (dB). Pacienții au fost supuși examenului PC de două ori: prima dată cu scop de stabilire a diagnosticului, iar examinarea repetată pentru a monitoriza efectul terapeutic al Retinalaminei. PC repetată a fost efectuat la finele tratamentului (10 zile).

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 luat 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 (Figura 4.2).

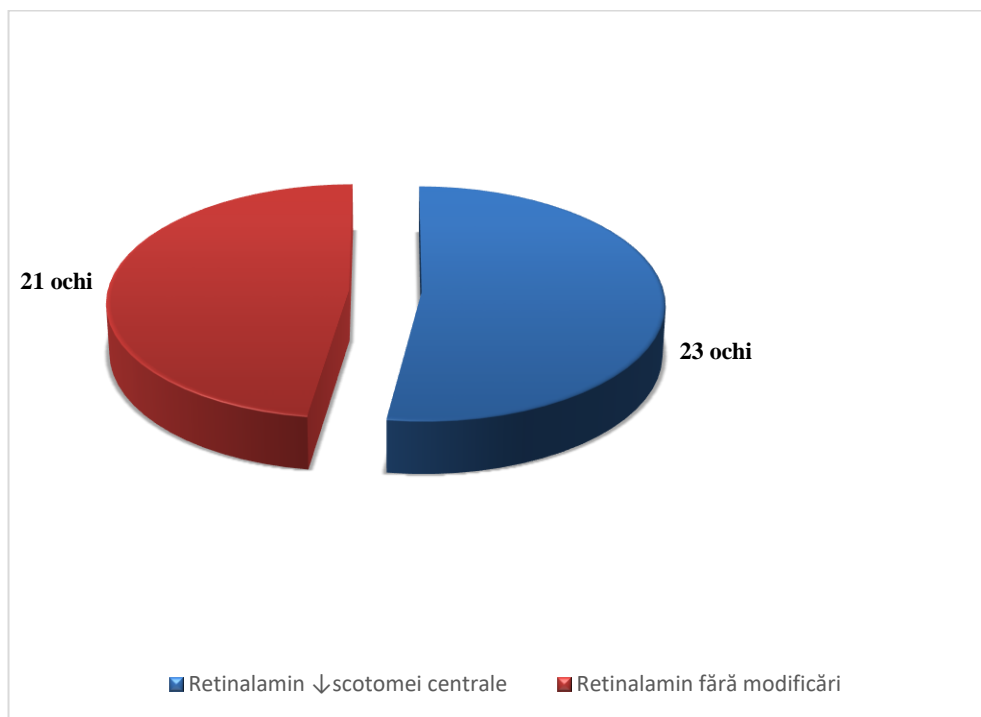


Fig.4.2. Dinamica CVC (0^0-10^0) la pacienții din lotul de referință, sunt prezentate datele de la finele tratamentului.

Ca și forme clinice, au reacționat la tratamentul cu Retinalamin doar DMLV atrofice. Ochii cu forma exsudativă nu au manifestat dinamică pozitivă.

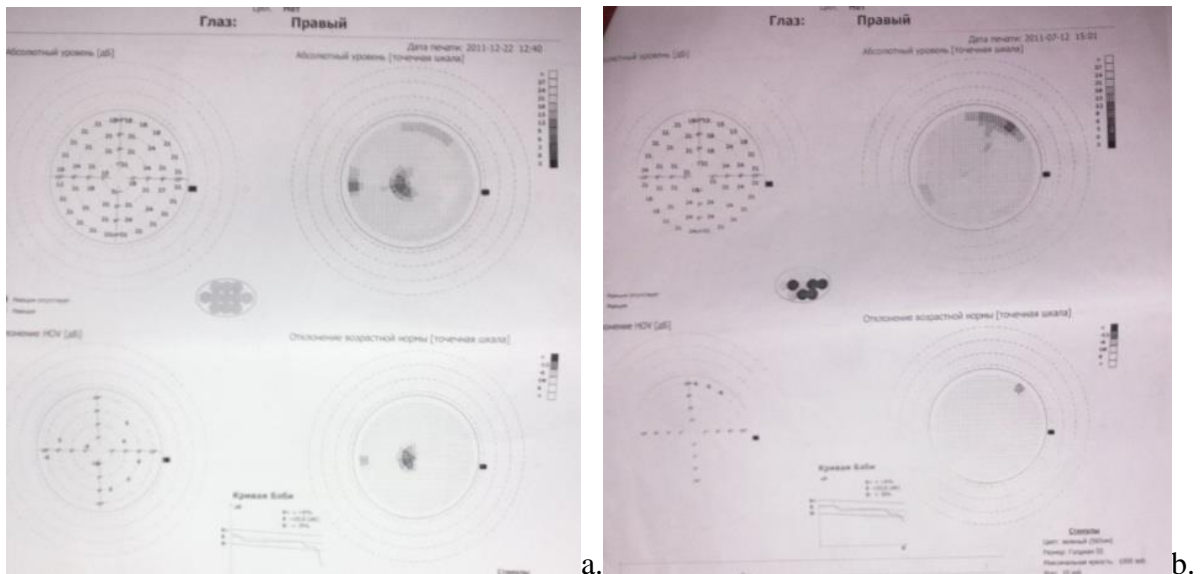


Fig.4.3. La înregistrarea grafică a rezultatelor CVC se determină prezența scotomului central până la tratament cu diminuarea sensibilității centrale a retinei (a).

După tratament se determină diminuarea scotomului prezent anterior cu restabilirea sensibilității retinei centrale (b).

A fost examinată și monitorizată sensibilitatea retinei, care este un indice important în monitorizarea DMLV după tratamentul aplicat. Sensibilitatea maximă se determină de la 0 la 10 grade și este cuprinsă între 22-24 dB. Odată cu deplasarea spre periferie sensibilitatea retinei diminuează.

A fost cercetată doar zona centrală de până la 10 grade. Pentru aprecierea eficacității tratamentului, am verificat sensibilitatea retinei și după tratament. Din 72 ochi (100%), până la inițierea tratamentului cu Retinalamin, la 7 ochi (9,72%) a fost apreciat o sensibilitate a retinei cuprinsă între 21-24 dB, rezultat pe care îl putem considera în limitele normei admisibile. La 65 ochi (90,28%) a fost determinată o sensibilitate a retinei mai mică de 21 dB.

La ochii din lotul de referință sensibilitatea retiniană, până la tratament, în limitele CVC 10°, a variat între 5 și 23 dB, cu o medie de $13,15 \pm 0,57$ la formele atroifice, iar la cele exsudative a fost cuprinsă între 8 și 11dB cu media de $8,2 \pm 0,66$. După tratament, sensibilitatea retinei s-a majorat cu peste 3 dB și astfel, valoarea medie a fost de $16,29 \pm 0,42$ dB la formele atroifice și de $12,7 \pm 0,78$ dB la formele exsudative. În ambele forme clinice rezultatele până și după tratament au fost statistic semnificativ $p < 0,001$. În lotul dat, valorile sensibilității retinei până și după tratament s-au modificat, având valoarea medie de $19,33 \pm 0,19$ dB (Figura 4.4) pentru formele atroifice și $8,2 \pm 0,19$ dB pentru cele exsudative, cu o diferență statistic semnificativă între loturi ($p < 0,001$).

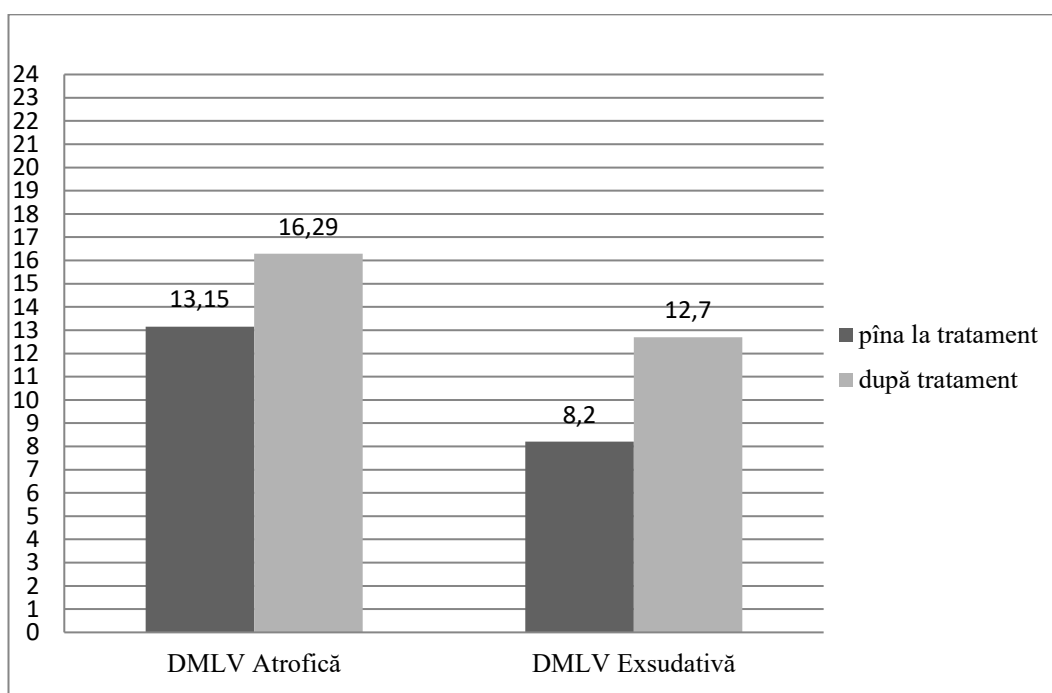


Fig.4.4. Sensibilitatea comparativă a retinei în lotul cu Retinalamin la formele atrofice și exsudative ($p < 0,001$).

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.

La examenul TCO ne-am axat pe următorii indici:

- *Profilul foveolar*
- *Grosimea retinei în regiunea foveolară*
- *Dimensiunile druzelor*
- *Dimensiunile decolării de EPR și neuroepiteliu.*

Grosimea retinei la ochii cu DMLV atrofică până la tratament a variat 189 și 367microni cu o medie de $249 \pm 6,65$, iar la formele exsudative media a constituit $328,1 \pm 8,77$. 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 atroifice; 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%).

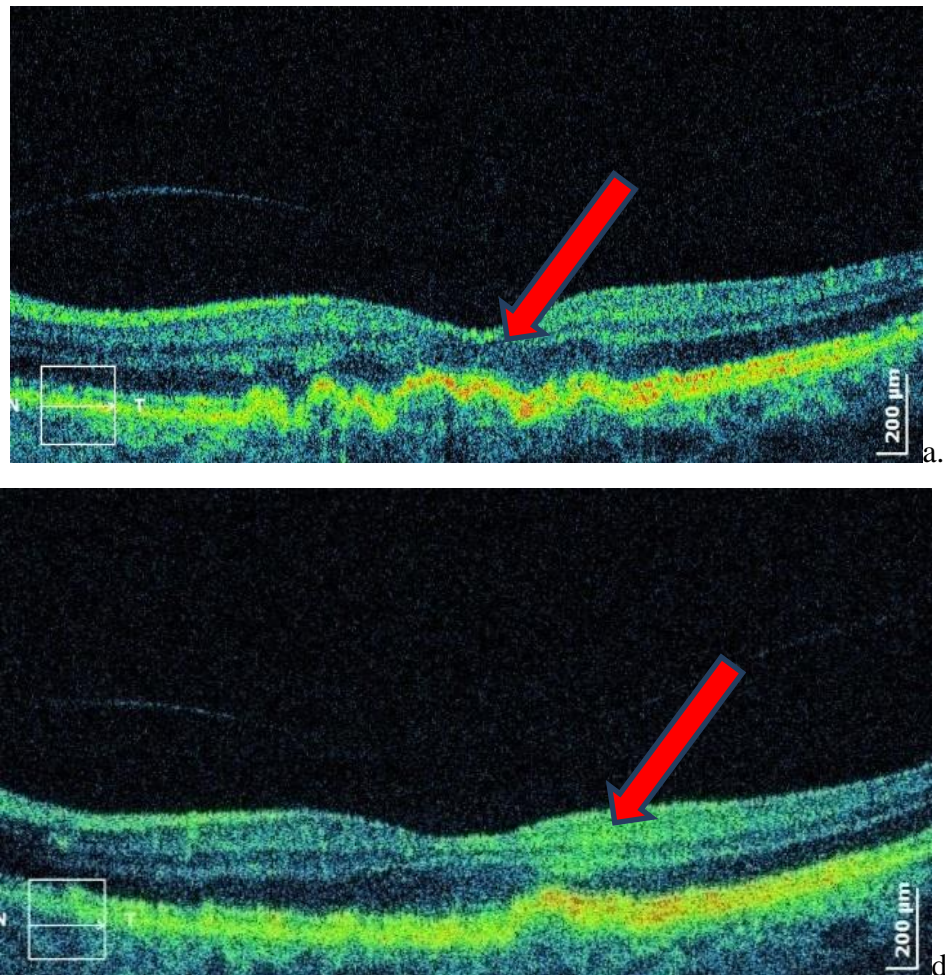


Fig.4.5 a,b. La examenul TCO se determină prezența druzelor medii (64-123 microni) și druzelor mari (124 microni), localizate în fovee. Se determină și druze contopite, care provoacă decolarea de EPR, cu o ușoară elevare a neuroepiteliului (a). Se determină dispariția druzelor medii, cu micșorarea în dimensiuni a druzelor mari (≥ 125 microni). Se observă o nivelare a EPR și a neuroepiteliului implicat în proces.

Caz clinic

Pacienta F., anul nașterii 1932, locul de trai urban, pensionară, a fost internată în Clinica Oftalmologie nr.2, IMSP SCM „Sfînta Treime” pentru diagnostic și aprecierea tacticii de tratament și monitorizare în dinamică. S-a efectuat examenul biomicroscopic, oftalmoscopic în midriază maximală cu lentila Volk, examenul CVC la 10 grade, TCO, fotografia retinei (Figura 4.6a). La examenul oftalmoscopic a fost determinat: reflexul retinian ușor diminuat, prezența de multiple druze de dimensiuni diferite, druze contopite. La examenul CVC a fost determinat prezența scotomului central până la 10 grade cu diminuarea sensibilității retinei până la 15-18 dB (Figura 4.6 b). La examenul TCO a fost depistat prezența de druze de dimensiuni medii (63-124 microni), druze de dimensiuni mari (≥ 125 microni), druze contopite ce depășesc 140 microni, în unele secțiuni a fost determinat decolare de EPR cu o elevare moderată a neuroepiteliului (Figura 4.6 c).

A fost efectuată fotografierea retinei pentru monitorizare în dinamică. S-a determinat diagnosticul clinic: Degenerescență maculară legată de vîrstă forma atrofică la ambii ochi, stadiul II de evoluție al bolii.

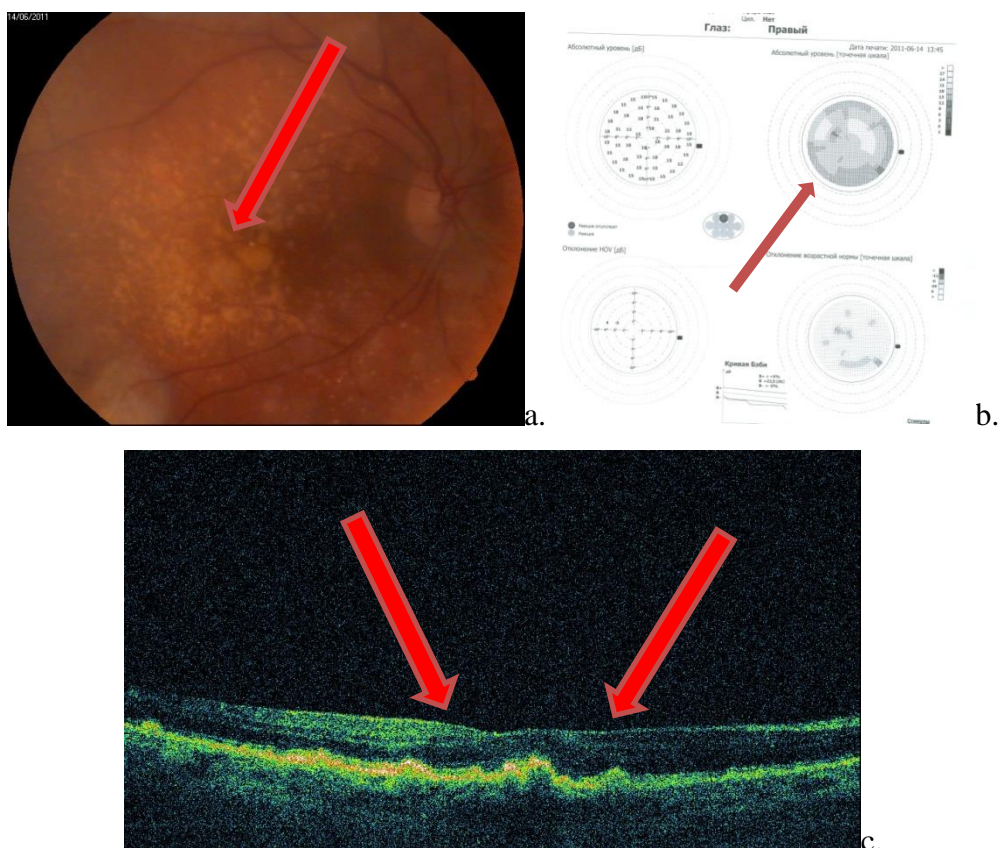


Fig.4.6a-c. Fotografia retinei – prezența de druze multiple (a). CVC- scotom central (b).
TCO – prezența de druze medii și mari (c).

După cura de tratament au fost repetate investigațiile: CVC și TCO (Figura 4.7a,b).

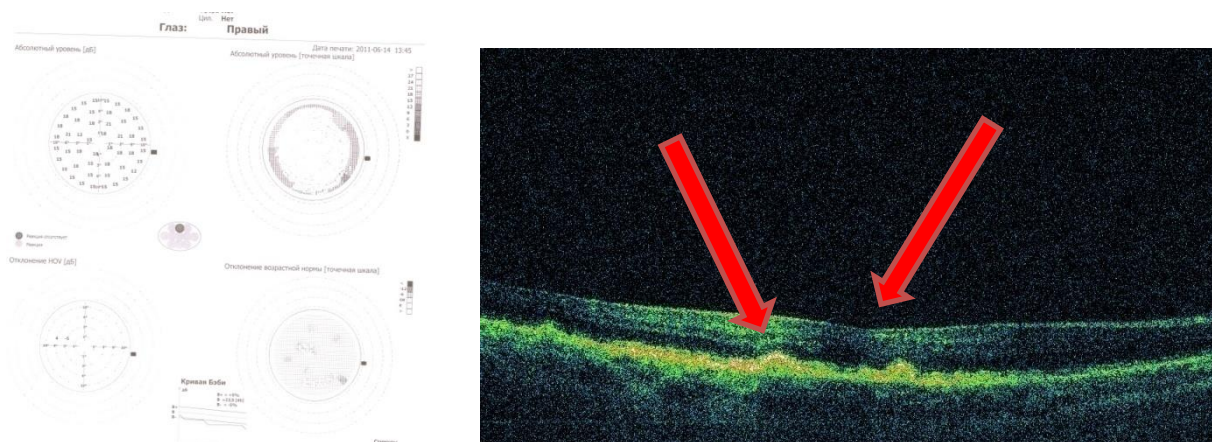


Fig.4.7a,b. La examenul CVC la o lună după tratament se determină diminuarea scotomei centrale până la 10 grade cu creșterea sensibilității retinei (a). La TCO se determină dispariția unor druze cu dimensiunile până la 124 microni, micșorarea în dimensiuni a druzelor mari, cu aplanarea EPR și neuroepiteliului (b).

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 (Tabelul 4.5). Unul din criteriile de bază de formare a lotului I de studiu a fost includerea într-un singur lot a ochilor cu DMLV forma exsudativă ce prezentau după diagnosticul primar semne de neovascularizare. Ochii cu DMLV forma atrofică incluși în lotul pentru tratament anti-VEGF au prezentat semne suspecte de evoluție potențială spre o formă exsudativă ($\geq 8-9$ druze în zona maculară, semne edem cistoid). Datorită caracterului patogenetic al tratamentului la care au fost supuși pacienții lotului I, numărul de ochi cu forma exsudativă a fost cel mai mare. Mai mult decât atât și gravitatea evoluției clinice a fost cea mai mare.

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 (Tabelul 4.5).

Conform formei clinice, în acest lot de studiu au fost incluși 19 pacienți cu DMLV forma exsudativă la ambii ochi, ceea ce constituie 51,35% din toți pacienții lotului II de studiu, un

pacient cu DMLV forma atrofică la un ochi și gaură maculară la ochiul par (2,7%), 14 pacienți cu forma atrofică la ambii ochi (37,83%) și 3 pacienți cu DMLV forma atrofică la un ochi și fără modificări patologice la ochiul par (8,1%). Pacienți cu forma atrofică la un ochi și formă exsudativă la ochiul par n-au fost incluși în lotul I de studiu.

Tabelul 4.5. Repartizarea pacienților din lotul I după vârstă și sex.

	Bărbați n=17	Femei n=20	Total n=37
Tineri <44 ani	0	0	0
Maturi 45 – 64 ani	9	5	14
Bătrân tânăr 65 – 74 ani	5	7	12
Bătrân matur 75 – 84 ani	3	8	11
Total	17 (45,95%)	20 (54,05%)	37 (100%)

La 70 ochi a fost efectuat tratamentul medicamentos miniminvasiv de injectare intravitrieană cu Bevacizumab. În timpul injecției intravitriene și în perioada postoperatorie nu s-au determinat complicații. Eficacitatea tratamentului aplicat a fost monitorizată în urma investigațiilor repetate prin aplicarea următoarelor metode de diagnostic:

- Verificarea AV la a 10-a zi, a 14-a zi și la o lună după tratament.
- Diagnosticul perimetriei computerizate (10⁰) la o lună după tratament.
- Verificarea TCO la o lună după tratament.

Primele verificări ale AV au fost efectuate la ziua a 10-a. Datele obținute au fost comparate cu pacienții cu DMLV forma exsudativă din lotul de referință (Tabelul 4.6). Analiza comparativă a eficacității tratamentului cu Bevacizumab n-a fost efectuată confruntând numărul total de ochi din acest lot cu cel din lotul de referință, ci am ales o metodă de comparație mai selectivă: a fost realizat această comparație pe formele clinice – formele exsudative între ele și cele atrofice între ele. Acest lucru ne-a permis să creștem omogenitatea loturilor comparate și, implicit al fidelității rezultatelor obținute. 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.

Tabelul 4.6. Valorile AV la ziua a 10-a de tratament în lotul cu Bevacizumab și lotul de Referință cu DMLV forma exsudativă

Majorarea AV (a 10-a zi)	Lotul I, nr.ochi (%) (tratați cu Bevacizumab)	Lotul de Referință, nr.ochi (%) (tratați cu Retinalamin)
0,4-0,5	0	0
0,2-0,3	1 (2,56%)**	0
0,09-0,1	0	0
0,06-0,08	0	0
0,01-0,05	32(82,1%)*	4 (40,0%)*
fără modificări	6(15,38%)*	6(60,0%)*
Total ochi forma exsudativă	39 (100%)*	10 (100) *

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

Formele exsudative de DMLV au reacționat instantaneu la medicația anti-VEGF, astfel încât la a 10-a zi de la inițierea tratamentului doar 15,38% ochi (n=6) nu au prezentat nici o dinamică în ceea ce privește AV. Mai mult, un ochi a prezentat o îmbunătățire de 0,2-0,3. Cea mai reprezentativă grupă, din punct de vedere numeric, a fost grupa cu valorile cuprinse între 0,01-0,05, numărând puțin peste 82% (n=32).

Formele atrofice, selectate în lotul cu Bevacizumab, care au prezentat modificări corio-retiniene pre-neovasculare, au răspuns bine la tratament, dar mai slab ca și cele exsudative (Tabelul 4.7). Drept dovadă stă și diferența statistic semnificativă între valorile AV a acestor 2 forme, tratate cu Bevacizumab (p<0,001).

Tabelul 4.7. Valorile AV la ziua a 10-a de tratament în lotul cu Bevacizumab și lotul de Referință cu DMLV forma atrofică

Majorarea AV (a 10-a zi)	Lotul I, nr.ochi (%) (tratați cu Bevacizumab)	Lotul de referință, nr.ochi (%) (tratați cu Retinalamin)
0,4-0,5	0	0
0,2-0,3	0	4 (6,45%)*
0,09-0,1	0	26 (41,94%)*
0,06-0,08	1 (3,22%)*	6 (9,68%)*
0,01-0,05	17 (54,84%)*	5 (8,1%)*
fără modificări	13 (41,94%)*	21 (33,83%)*
Total ochi forma atrofică	31 (100%)*	62 (100%)*

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

Răspunsul formelor atrofice, în comparație cu cele exsudative, a fost mai puțin intens ca și cantitate (procentul de ochi fără modificări a fost mai mare) (41,94%) și mai slab ca și calitate (cea mai bună îmbunătățire a AV nu a trecut de 0,06-0,008). În cadrul lotului de referință, au reacționat la tratament 66,17% ochi. La compararea cu formele atrofice din grupul cu Bevacizumab, diferența a fost una statistic semnificativă (p<0,001).

Pentru a aprecia eficacitatea tratamentului în dinamică, pacienții lotului I (Beverizumab) au fost supuși aprecierii AV la o lună de la debutul administrării. Astfel, trendul răspunsului pozitiv al formelor exsudative la Bevacizumab a continuat (Tabelul 4.8). 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 4.8. 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 atrofice de DMLV din lotul I, au manifestat o continuare a îmbunătățirii AV (Tabelul 4.9). 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 4.9. 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 remarcat o dinamică a performanței AV la tratamentul cu Bevacizumab ce a avut un trend pozitiv la formele exsudative (Figura 4.8). 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 primită 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 ($p < 0,001$).

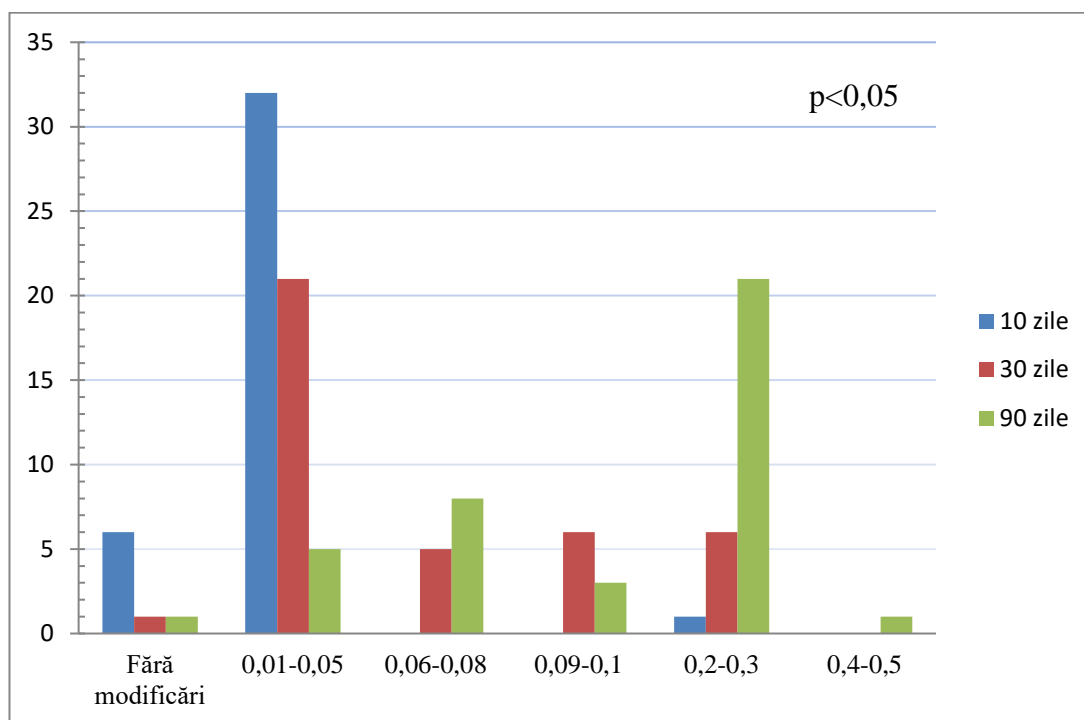


Fig.4.8. Evoluția AV după 10, 30 și 90 zile în lotul cu Bevacizumab (DMLV forma exsudativă).

În cazul formelor atrofice, tratate cu Bevacizumab, a fost apreciată o tendință de progres neașteptată. După 90 zile de la debutul tratamentului (Figura 4.9), numărul de ochi care au manifestat creșteri ale valorilor AV a fost de 100% în comparație cu situația de pînă la tratament. Cel mai numeros lot, a fost cel cu valorile de 0,2-0,3. La compararea rezultatelor între ele, a fost stabilită o diferență statistică semnificativă după 90 zile, comparativ cu cele 10 și, respectiv, 30 zile. În schimb, comparând rezultatele după 3 luni între formele de DMLV ce au beneficiat de tratament anti-VEGF, diferența a avut cea mai mare veridicitate statistică anume după 30 zile ($p < 0,001$), semn că răspunsul la Bevacizumab, odată cu trecerea timpului a devenit tot mai pronunțat.

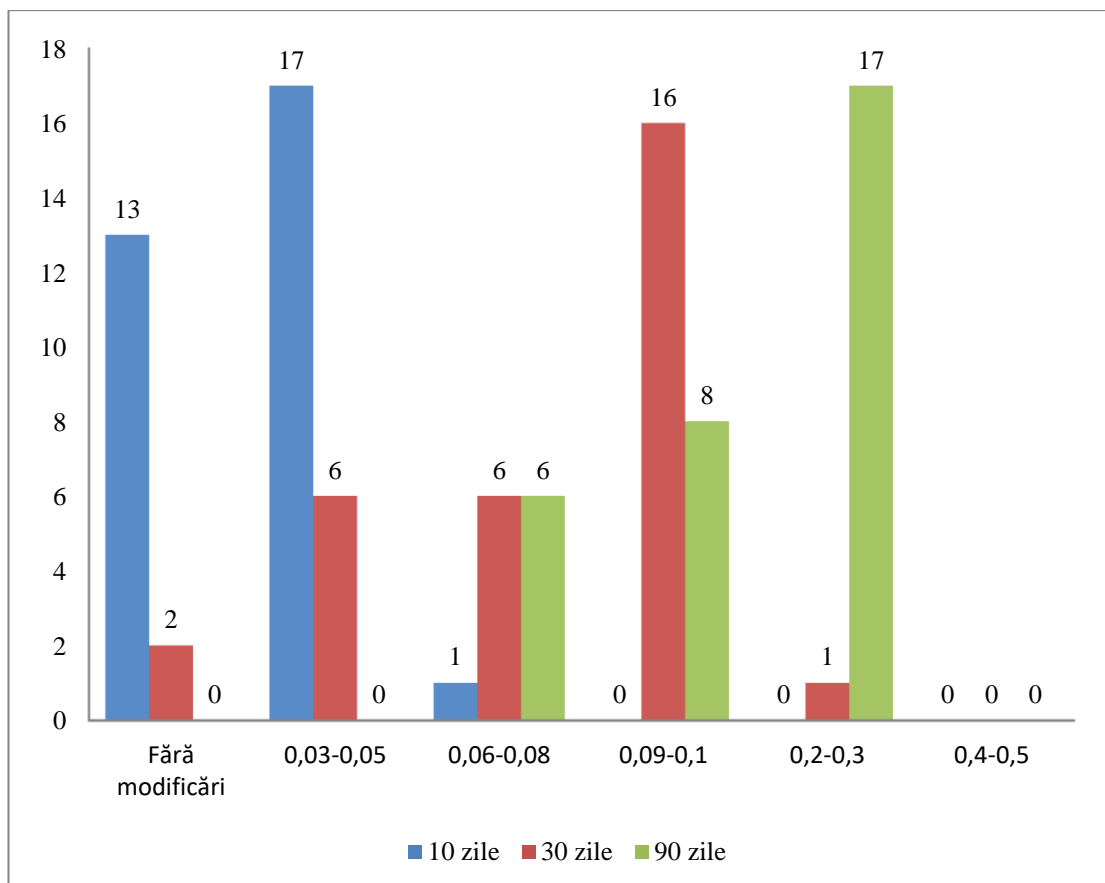


Fig.4.9. Evoluția AV după 10, 30 și 90 zile în lotul cu Bevacizumab (DMLV forma atrofică).

La examenul CVC, scotomul central a fost depistat la 100% ochi cu DMLV forma exsudativă. În cazul formelor atroifice scotomul centrală a fost diagnosticată 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 determinarea CVC s-au luat în considerație erorile pacientului în timpul examinării. Dacă numărul de erori depășea limita minimă admisibilă, investigația se repeta altă dată. În scopul aprecierii eficacității tratamentului, perimetria computerizată a fost repetată la o lună (Figura 4.10).

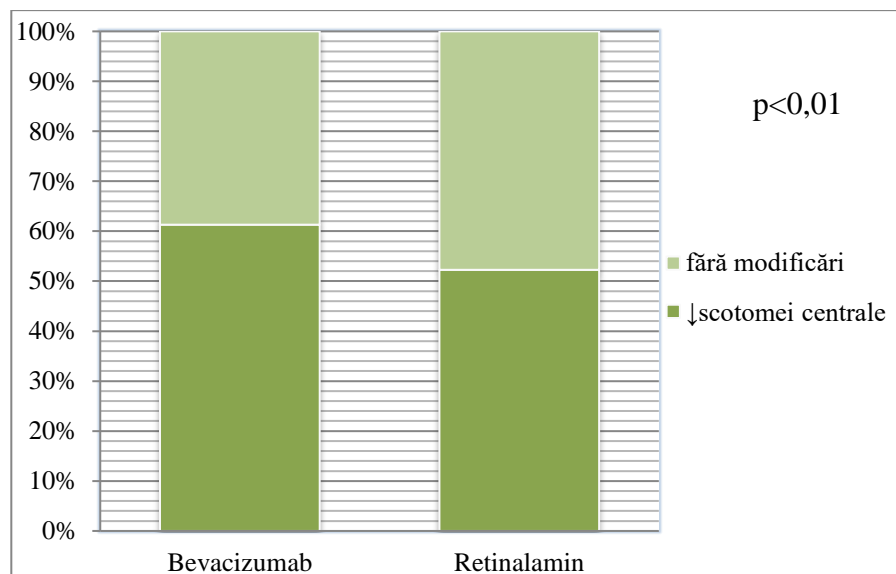


Fig.4.10. Reprezentarea grafică a cotei părți de cazuri cu micșorarea de scotom central după o lună de la debutul tratamentului cu Bevacizumab în lotul I și lotul de referință (Retinalamin).

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 intravitriean cu interval de o lună (Figura 4.11).

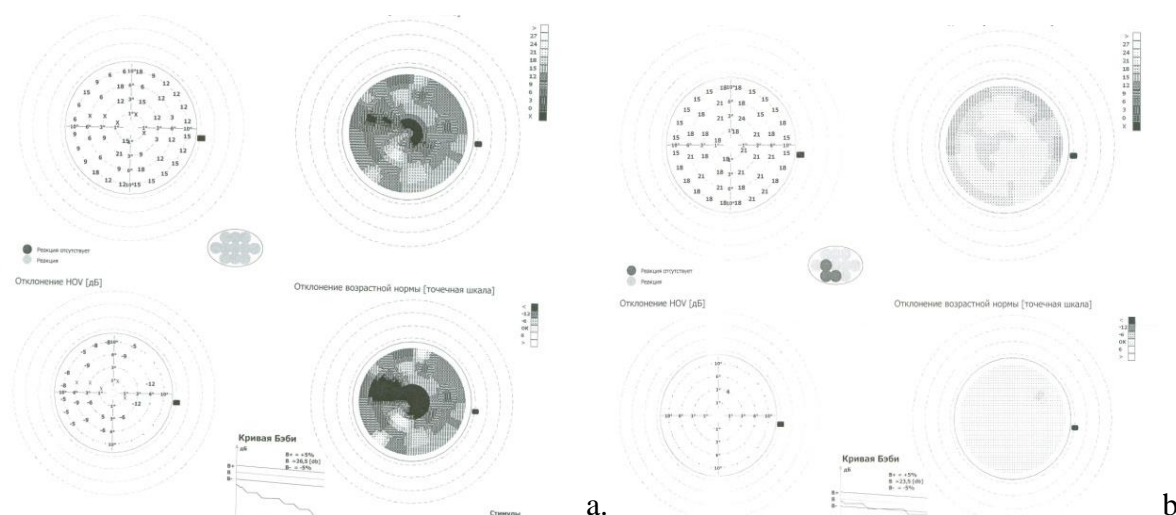


Fig.4.11 (a,b). La examinarea CVC se determină prezența de scotom central pînă la 10 grade cu diminuarea sensibilității centrale a retinei (a). După aplicarea injecției intravitriene cu Bevacizumab se determină diminuarea scotomului prezent anterior cu ameliorarea sensibilității retinei centrale.

Din 39 ochi (100%) cu DMLV forma exsudativă, la 10 ochi (25,64%) a fost determinat o sensibilitate a retinei sub valoarea de 7 dB (Valoarea medie = $6,9 \pm 0,35$), până la tratament, ceea ce poate fi considerat o sensibilitate sub limitele normei admisibile. După tratament sensibilitatea retinei s-a majorat în medie cu 4,5 dB și, astfel valoarea medie a sensibilității devenind $11,36 \pm 0,45$ dB (Figura 4.12). Din numărul de ochi cu DMLV forma atrofică, inițial, sensibilitatea retinei mai joasă de 7 a fost depistată în 6,45% (2 ochi), valoarea medie fiind de $9,35 \pm 0,32$. La examinarea repetată a sensibilității retinale, la o lună după debutul tratamentului, sensibilitatea a crescut cu 4,8 dB, constituind o medie de $14,16 \pm 0,31$.

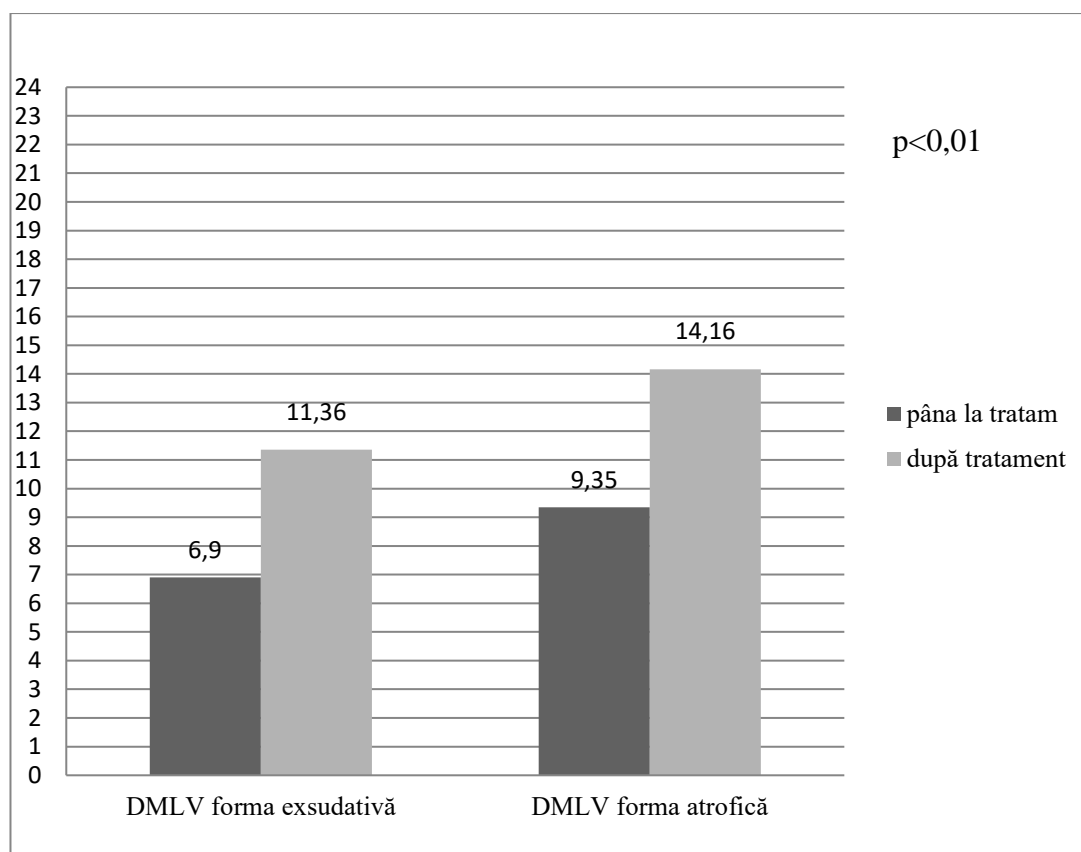


Fig.4.12. Dinamica modificării sensibilității retinei (dB) în lotul cu Bevacizumab.

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. Datorită examinării repetate în dinamică a tomografiei în coerență optică au fost efectuate măsurările retinei cu până la 50 scanuri cu precizia dimensiunii de până la un micron. Valorile obținute în lotul I au fost comparate cu valorile de până la tratament și cu cele din lotul de referință.

La examenul TCO au fost examinate:

- *Profilul foveolar*
- *Grosimea retinei în regiunea foveolară*
- *Dimensiunile decolării de EPR și neuroepiteliu.*
- *Prezența membranelor neovasculare (clasice, oculte)*

La 100% ochi din lotul I, profilul foveolar (foveea centralis) nu s-a determinat în forma anatomică corectă. La efectuarea măsurărilor foveei centrale a fost obținută o grosime a retinei ce depășea cu mult grosimea normală de 170-180 microni.

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 $444,65 \pm 10,22$. (Figura 4.13).

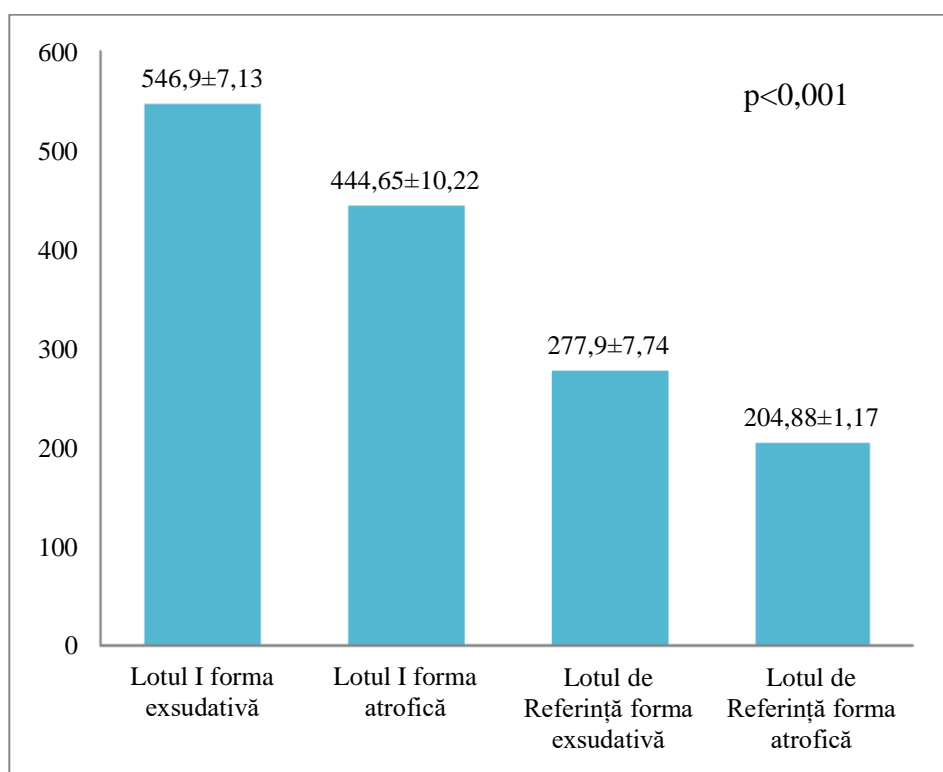


Fig. 4.13. Reprezentarea grafică a valorii medii a grosimii retiniene în loturile I și de Referință pînă la tratament.

La toți 39 ochi cu DMLV forma exsudativă din lotul martor a fost prezent edemul macular cistoid, cu includerea de microchisturi în straturile retinei neurosenzoriale (Figura 4.14 a,b)

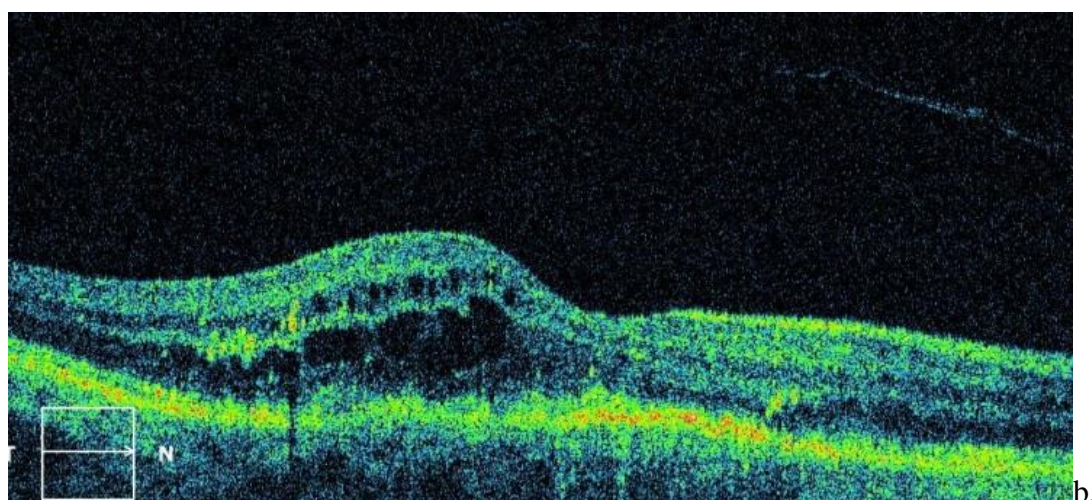


Fig.4.14a,b. DMLV forma exsudativă până la tratament. Se observă edem în regiunea maculară cu plasare juxtafoveolară temporală. Imagine oftalmoscopică (a). Cu săgeata este indicat edemul macular cistoid. Se observă includerea microchisturilor în retina neurosenzorială.

Imagine TCO (b).

Prezența membranelor neovasculare a fost depistată în 100% cazuri de DMLV forma exsudativă. După examenul aplicat a fost divizat membranele neovasculare în: *clasice*, localizate între EPR și retina neurosenzorială, prezente la 8 ochi (20,51%) (Figura 4.15a) și *oculte* (ascunse), localizate între coroidă și EPR, prezente la 31 ochi (79,49%) (Figura 4.15b). Grosimea membranelor neovasculare a variat între 90 și 130 cu o medie de 118 ± 10 microni. A fost determinată și aria de extindere a membranelor neo-vasculare. Suprafața ocupată de ele a variat între 500 și 1200 cu o medie de 855 ± 51 microni.

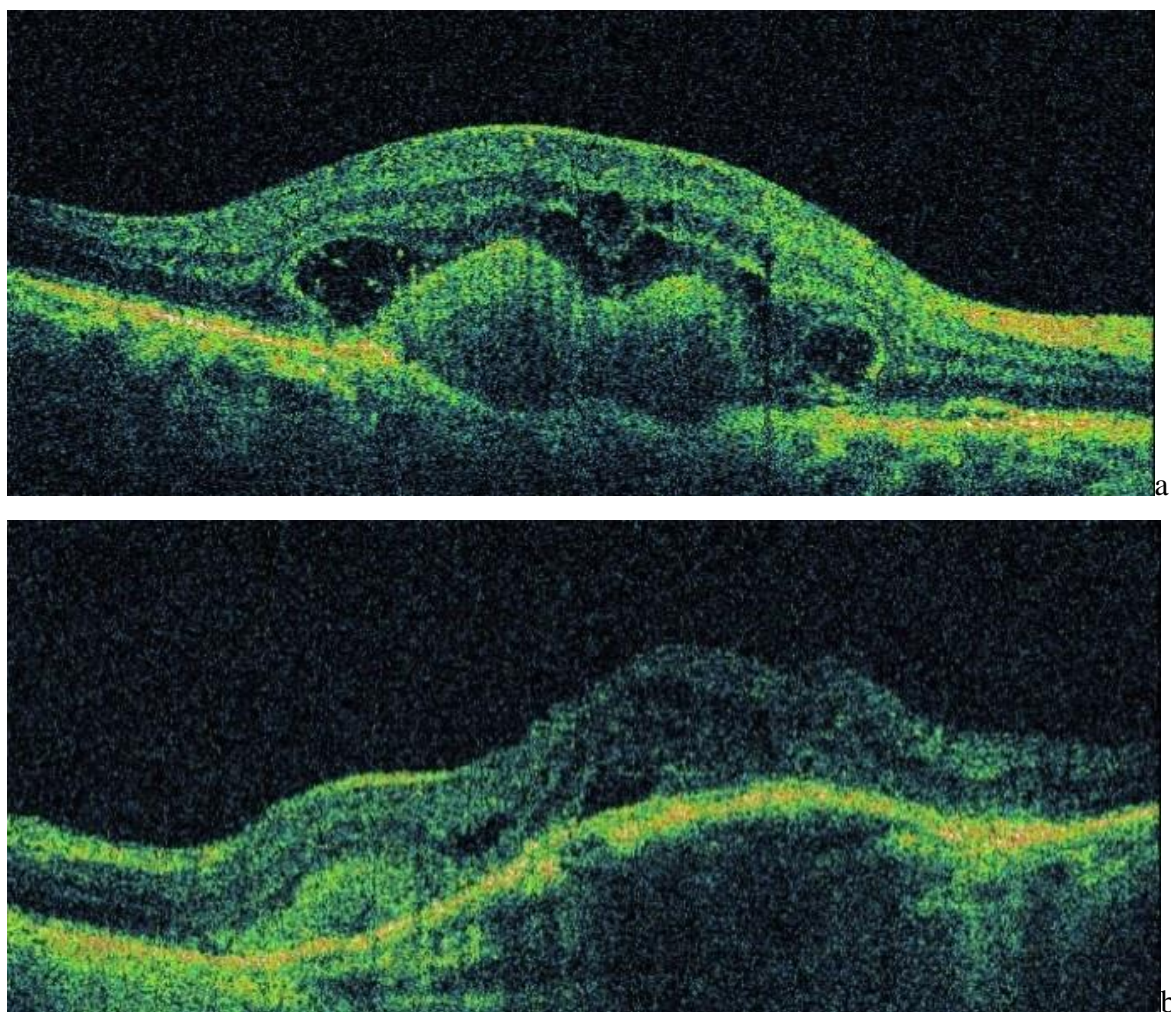


Fig.4.15 a,b. DMLV forma exsudativă până la tratament. Membrană neo-vasculară clasică cu sediul între EPR și retina neurosensorială (a). Membrană neo-vasculară ocultă amplasată între EPR și coroidă (b). Imagine TCO.

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 intravitrieană cu Bevacizumab a ajuns la valoarea medie de $256,92 \pm 5,3$ micrometri (Figura 4.16). Formele atrofice de DMLV din lotul I au manifestat o regresie a grosimii 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 grosimii 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 ($p<0,001$).

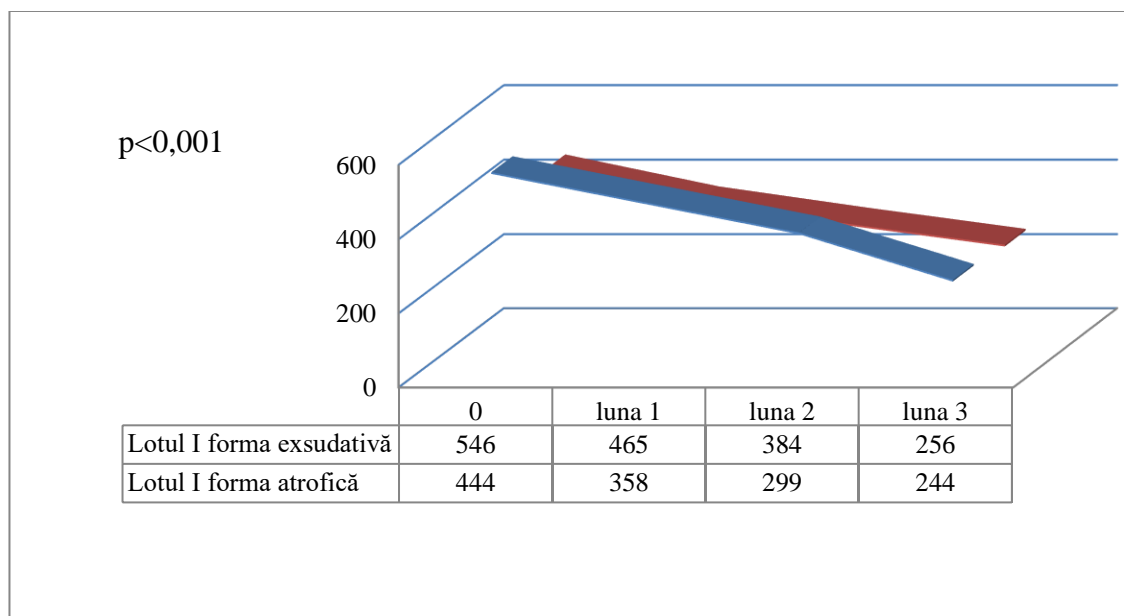


Fig.4.16. Dinamica modificării grosimii retiniene ca răspuns la tratamentul cu Bevacizumab

Pe lângă cuantificarea grosimii retinale, a fost monitorizată evoluția dimensiunilor membranelor neo-vasculare. A fost observată micșorarea în grosime a membranelor neo-vasculare și diminuarea edemului cistoid cu 130 ± 12 microni (Figura 4.17a,b). În lotul de referință membranele neo-vasculare s-au micșorat în mediu cu 34 ± 11 microni.

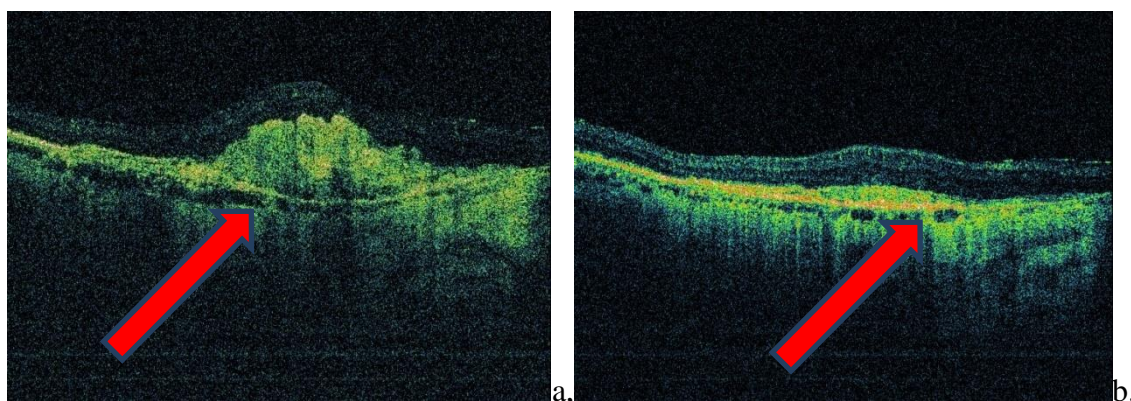


Fig. 4.17 (a,b). Imagine preluată până la tratament. Se vede prezența de membrană neo-vasculară, cu decolare de neuroepiteliu (a). Imagine după tratament – micșorarea în dimensiuni a membranei neo-vasculare cu aplanarea de neuroepiteliu și diminuarea edemului cistoid.

Caz clinic:

Pacienta I. G., anul nașterii 1932, locul de trai urban, pensionară, a fost internată în Clinica Oftalmologie nr.2, IMSP SCM „Sfânta Treime” pentru diagnostic și aprecierea tacticii de tratament și monitorizare în dinamică. S-a efectuat examenul biomicroscopic, oftalmoscopic în midriază maximală cu lentila Volk, examenul CVC la 10 grade, TCO, fotografia retinei. La examenul oftalmoscopic am determinat: edem macular cistoid ce cuprinde toată regiunea foveei cu contur neclar, neregulat, proieminarea în vitros, hemoragii retiniene extinse ce cuprind zona maculară și paramacular, multiple exsudate (4.18a). După aplicarea a 3-a injecție de Bevacizumab, oftalmoscopic am determinat resorbția completă a hemoragiilor din zona maculară și diminuarea edemului (Figura 4.18b).



Fig. 4.18a,b. Examenul oftalmoscopic. Se determină edem, multiple druze mari, druze contopite și hemoragii masive ce cuprind zona maculară (a).

Se observă dispariția hemoragiei și edemului (b).

La TCO am depistat prezența de edem macular cistoid cu decolare de neuroepiteliu, prezența membranei neo-vasculare de tip ocultă (Figura 4.19a).

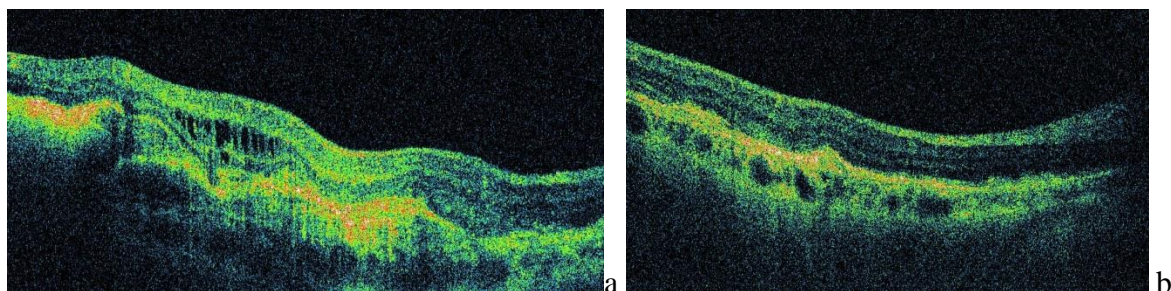


Fig.4.19a,b. Imagine TCO. Edem macular cistoid și decolare EPR și neuroepiteliu, membrană neovasculară (a). Dispariția edemului cistoid cu aplanarea EPR și neuroepiteliului și micșorarea membranei neovasculare (b).

După a III-a injecție de Bevacizumab s-a determinat dispariția hemoragiilor retiniene cu diminuarea edemului macular cistoid, aplanarea neuroepiteliului cu diminuarea grosimii retinei de la 440 microni la 290 microni. Până la tratament AV=0,02 n.c., după tratament AV=0,1 n.c (Figura 4.19b).

S-a repetat TCO la 8 luni după tratament și s-a determinat profilul foveolar cu micșorarea vădită a MNV, aplanarea NER cu o reducere a grosimii foveei până la 288 microni (Figura 4.20).

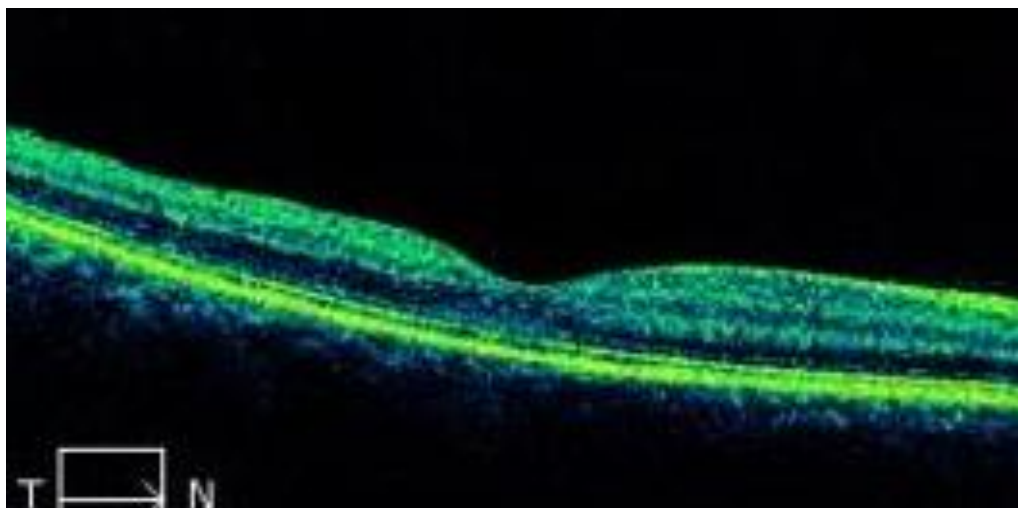


Fig.4.20. Imagine TCO. EPR și neuroepiteliul sunt aplanate. Profilul foveolar are un aspect aproape normal.

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 (Tabelul 4.10).

Tabelul 4.10. Repartizarea cazurilor lotului II după vârstă, sex.

	Bărbați	Femei	Total
Tineri <44 ani	0	-	-
Maturi 45 – 64 ani	6 (16,67%)	8 (22,22%)	14 (38,89%)
Bătrân tânăr 65 – 74 ani	13 (36,11%)	7 (19,44%)	20 (55,56%)
Bătrân matur 75 – 84 ani	1 (2,78%)	1 (2,78%)	2 (5,55%)
Total n=36	20 (55,56%)	16 (44,44%)	36 (100%)

Majoritatea pacienților lotului II (55,56%) au fost cu vârsta cuprinsă între 65-74 ani și 45-64 ani (36,11%), respectiv.

Dacă în lotul I și cel de referință a fost aplicat un tratament specific monocomponent, atunci în lotul II, la tratamentul tradițional s-a administrat suplimentar medicația antihomotoxică.

Verificarea eficacității tratamentului s-a efectuat prin:

- Determinarea acuității vizuale la a 10-a zi (la finele tratamentului) și la o lună după tratament.
- Diagnosticul perimetriei computerizate (10^0) la o lună după finisarea tratamentului.
- Verificarea TCO la o lună după finisarea tratamentului.

Tabelul 4.11. Dinamica AV la finele tratamentului în lotul II comparativ cu lotul de referință

Majorarea acuității vizuale	Lotul II n=68 Antixomotoxice		Lotul de referință,nr.ochi (%) (Retinalamin)	
	Forme Atrofice	Forme Exsudative	Forme Atrofice	Forme Exsudative
0,4-0,5	0	0	-	0
0,2-0,3	2 (3,44%)*	0	4 (6,45%)*	0
0,09-0,1	1 (1,72%)*	0	26 (41,94%)*	0
0,06-0,08	12 (20,7%)*	0	6 (9,68%)*	0
0,01-0,05	20 (34,48%)*	5 (50%)*	5 (8,1%)*	4 (40,0%)*
fără modificări	23 (39,66%)*	5 (50%)*	21 (33,83%)*	6 (60,0%)*
Total ochi n=140	58 (100%)*	10 (100%)*	62 (100%)*	10 (100%)*

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

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 (Tab.4.11). 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.

$p < 0,001$

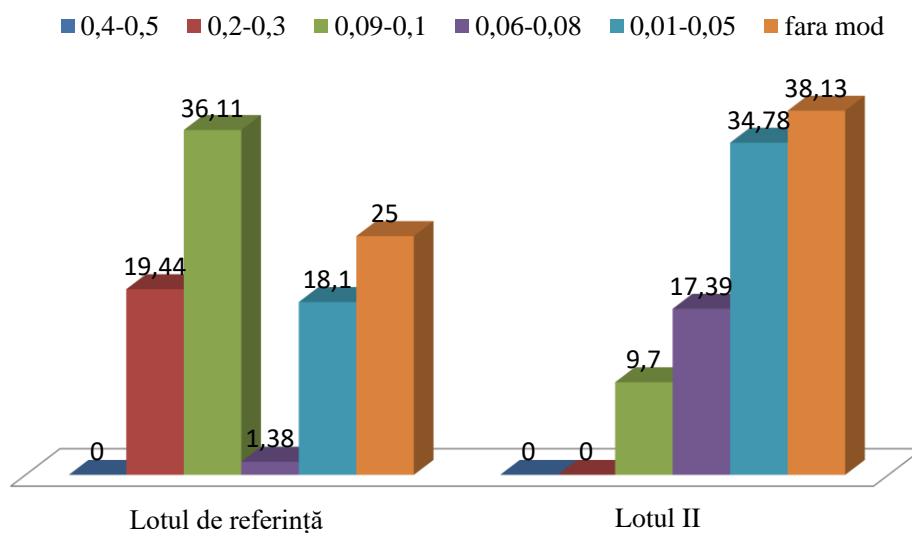


Fig.4.21. Reprezentarea grafică a majorării AV la pacienții cu DMLV forma atrofică din loturile de referință (Retinalamin) și lotul II (Traumel S și Lymphomyosot) după 10 și respectiv 14 zile de tratament

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 ne semnificative, 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 câmpului vizual computerizat

A fost efectuat CVC la o lună după tratament și au fost comparate rezultatele obținute pe baza lotului II cu cele din lotul de referință. A fost drept scop examinarea stării zonei centrale a retinei după tratamentul specific aplicat. A fost depistat prezența de scotoame centrale și modificări de sensibilitate a retinei centrale. În lotul II a fost depistat prezența scotomului central la 52 ochi (76,47%), dintre care 42 ochi prezentau forma atrofică, iar 10 - forma exsudativă. La examenul CVC am luat în considerație erorile pacientului în timpul examenului. La prezența de erori ce depășeau limita minimă admisibilă de 20%, efectuarea investigației era amânată pe altă dată.

La pacienții din lotul II care au primit tratament cu preparate antihomotoxice, a fost determinată micșorarea scotomului în 25%, ceea ce a constituit 13 ochi din cei 52 ochi diagnosticați cu scotom central din lotul II.

Comparativ cu lotul de referință, unde micșorarea scotomului central a fost urmărit în 52,27%, a fost observat că tratamentul aplicat în lotul II a relevat o îmbunătățire mult mai modestă a funcțiilor vizuale (Figura 4.22).

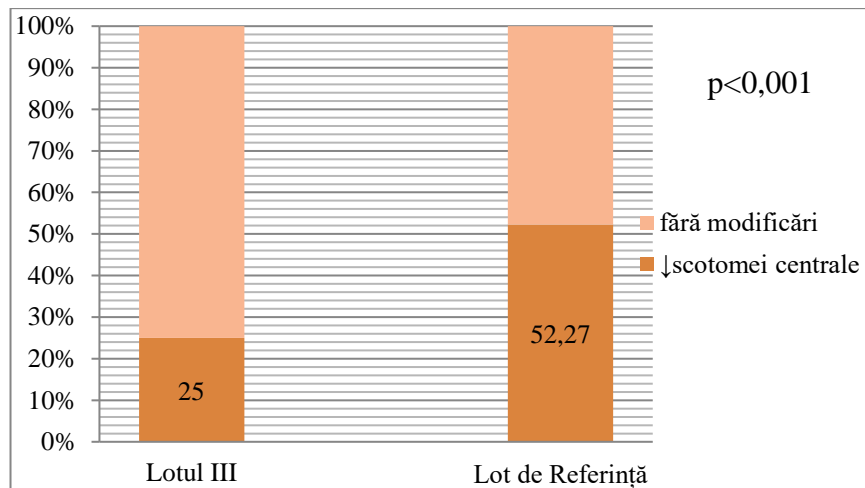


Fig.4.22.Dinamica câmpului vizual central (0^0 - 10^0) la pacienții din lotul de studiu II în comparație cu lotul de referință la o lună de la debutul tratamentului.

Cu scopul de a determina dependența între dimensiunile scotomului și AV, au fost comparați acești doi parametri (ambele date fiind colectate la o lună de la debutul tratamentului). Calculul a fost efectuat, utilizând metoda corelației statistice bivariante. Rezultatul obținut ne-a indicat asupra dependenței între acești doi parametri, fără semnificație statistică în lotul cu antihomotoxice.

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 monitorizat 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 (Figura 4.23).

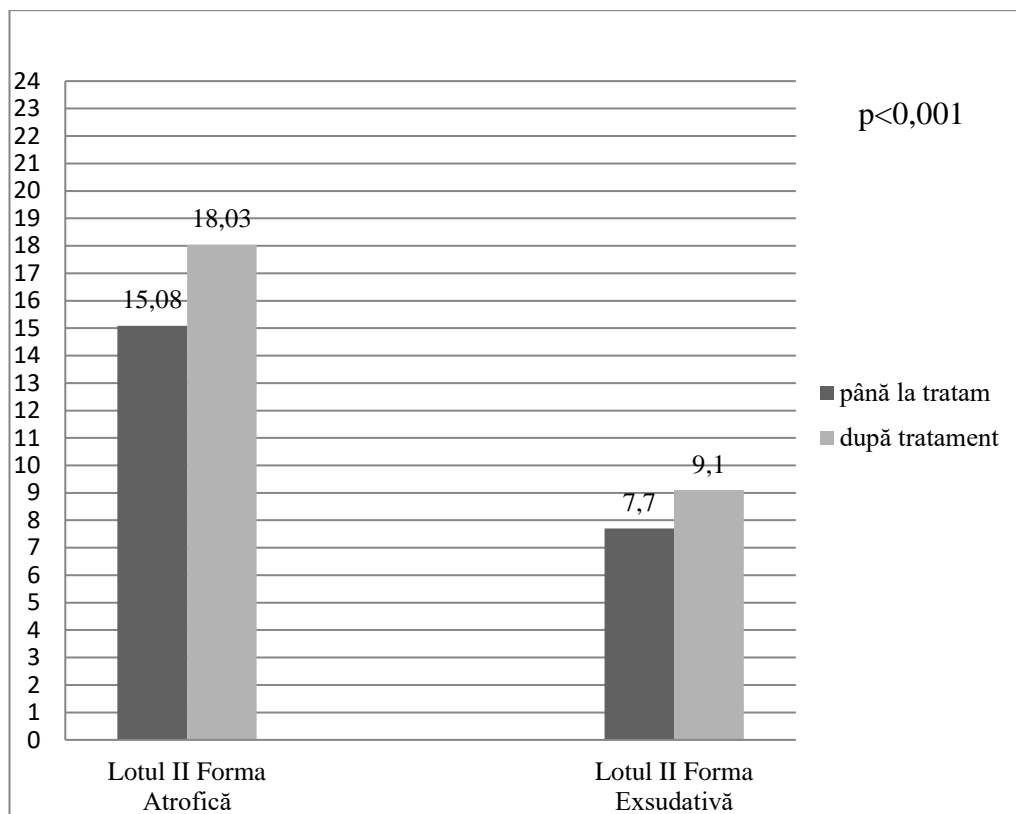


Fig.4.23. Valorile medii ale sensibilității retiniene (dB) în lotul II (formele atrofice și exsudative) până și după tratamentul aplicat.

TCO

Similar loturilor precedente, pentru monitorizarea modificărilor retinei a fost efectuată examinarea repetată și în dinamică a tomografiei în coerență optică, lucru ce ne-a permis să depistăm modificările în EPR, neuroepiteliu, să apreciem starea țesuturilor adiacente, să depistăm prezența druzelor și să efectuăm măsurările retinei și a druzelor cu precizie de până la un micron. Valorile obținute în lotul II au fost comparate cu valorile din lotul de referință.

La examenul TCO ne-am axat pe următorii indici:

- *Profilul foveolar*
- *Grosimea retinei în regiunea foveolară*
- *Dimensiunile druzelor*
- *Aprecierea stării neuroepiteliului*
- *Dimensiunile decolării de EPR și neuroepiteliu*

Grosimea retinei centrale, în lotul II de studiu la formele atrofice, a variat între 190 și 265 cu o medie de $230,48 \pm 2,52$ micrometri, iar în cazul celor exsudative între 265 și 354 cu media de $312,8 \pm 10,16$. Același parametru, dar în lotul de referință, a fost estimat între 189-367 cu o medie

de $249 \pm 6,64$ la DMLV atrofic și 257 și 349, media fiind de $328,1 \pm 8,76$ la DMLV exsudativ (Figura 4.24).

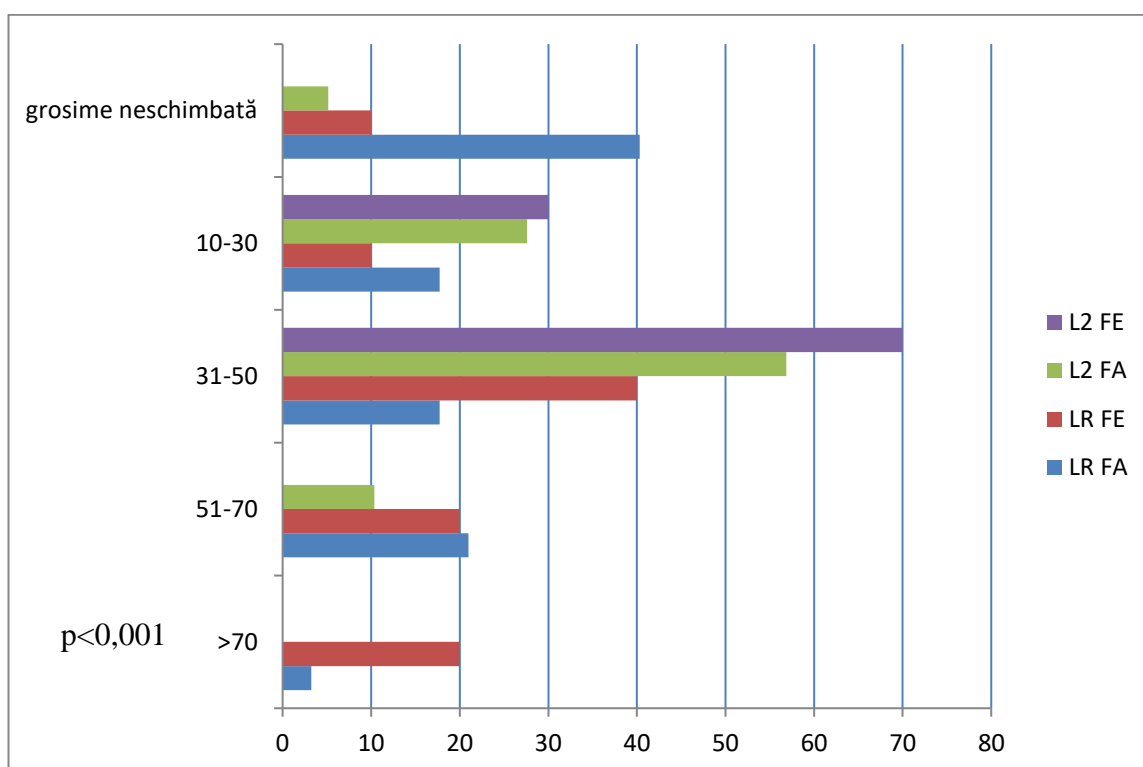


Fig.4.24. Valorile micșorării grosimii retiniene, obținute prin TCO, după tratament în loturile de referință și II.

La o lună după tratament au fost observate modificări ale retinei centrale (foveea centralis); grosimea foveei centrale a revenit la un aspect aproape normal cu dimensiunile cuprinse între 180-215 micrometri, cu o medie de $195,43 \pm 1,38$ micrometri 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 micrometri și la toate 3 grupuri de valori în comparație cu lotul de referință, unde diminuarea grosimii retinei a fost de 10-30 micrometri a avut loc la 12 ochi (16,67%), 31-50 micrometri la 15 ochi (20,83%), 51-70 micrometri la 15 ochi (20,83%) și 71-90 micrometri nici la 4 ochi (5,55%) (Figura 4.24). În schimb, lotul cu Retinalamin lipsa micșorării grosimii retinei a fost atestată la 26 ochi (36,11%).

Duzele depistate de dimensiuni până la ≤ 63 micrometri au rămas nemodificate (Figura 4.25 a-d). N-a fost monitorizată creșterea în dimensiuni a druzelor. Au fost observate unele aplanări de EPR, dar ne semnificative (Figura 4.25 c,d).

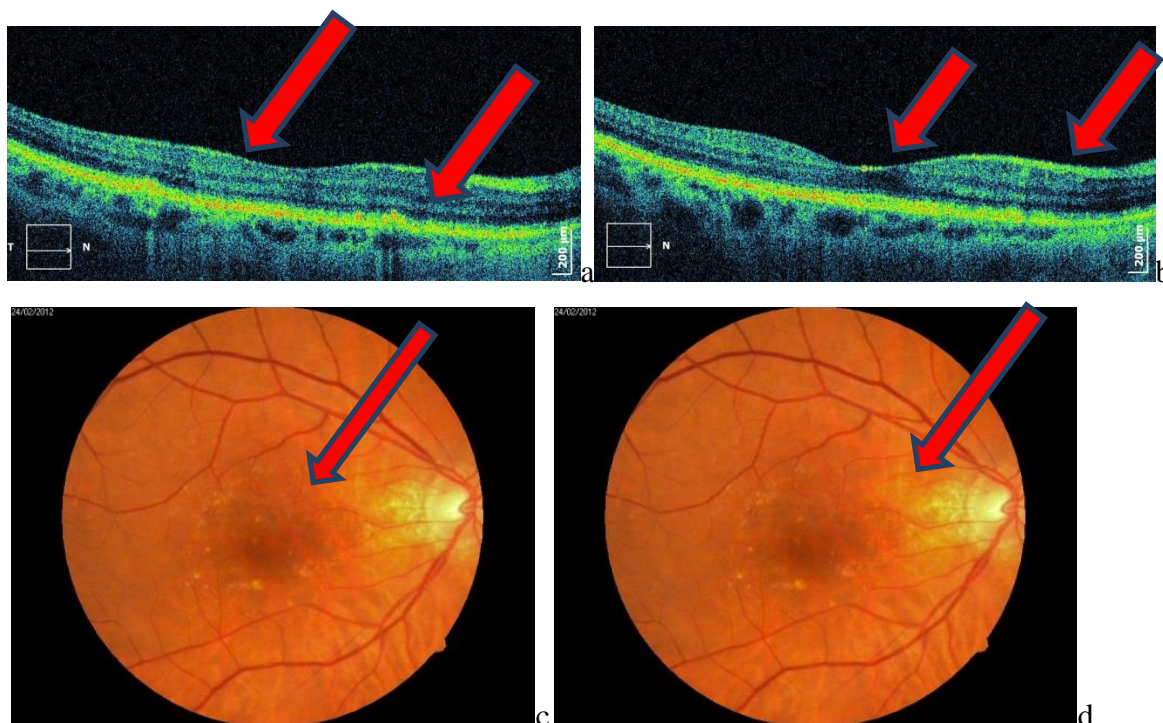


Fig.4.25(a-d). La TCO, până la tratament, sunt marcate îngroșarea retinei cu druze multiple în zona centrală a retinei (a). Se observă o diminuare a grosimii retinei cu aplanare de neuroepiteliu, revenind la forma anatomică (b). La oftalmoscopie se văd druze multiple cu reflexul diminuat (c). După tratament nu se văd modificări (d).

4.4. Eficacitatea tratamentului cu preparatul BioR (Lotul III)

În lotul III de studiu au fost incluși 69 ochi. După forma clinică, 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 (Tabelul 4.13).

Similar lotului II și în contrast cu loturile de referință și I, în lotul III tratamentul a constat din medicația convențională la care a fost adăugat și preparatul BioR, care a fost administrat sub formă de soluție injectabilă de 0,5%.

Eficacitatea tratamentului a fost verificată prin:

- Verificarea acuității vizuale la a 10-a zi (la finele tratamentului), la o lună după tratament.
- Diagnosticul perimetriei computerizate (10^0) la o lună după finisarea tratamentului.
- Verificarea TCO la o lună după finisarea tratamentului.

Tabelul 4.13. Repartizarea cazurilor lotului III după vârstă și sex

	Bărbați n=20	Femei n=17	Total n=37
Tineri <44 ani	-	-	-
Maturi 45 – 64 ani	10	10	20
Bătrân tânăr 65 – 74 ani	8	6	14
Bătrân matur 75 – 84 ani	2	1	3
Total n=37	20 (54,05%)	17 (45,05%)	37 (100%)

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 (Figura 4.26).

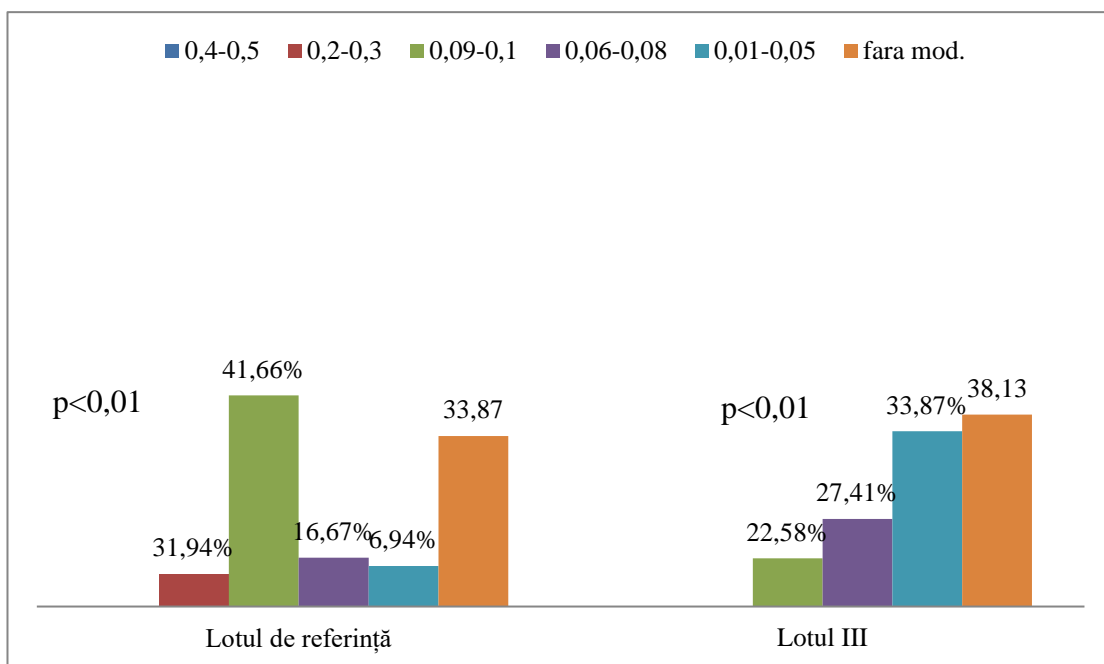


Fig.4.26. Dinamica îmbunătățirii AV la pacienții din loturile de referință și III

Examinarea câmpului vizual computerizat.

Am efectuat CVC la o lună după tratament și au fost comparate rezultatele obținute din lotul III și lotul II. Din totalul de 69 ochi, scotom central a fost diagnosticat la 53 ochi (76,81%). Din acești 53 ochi, 44 ochi (83,02%) au fost în forma atrofică, iar 9 (16,98%) în cea exsudativă a DMLV. La examenul CVC a fost luat în considerație erorile pacientului în timpul examenului, la prezența de erori ce depășeau limita minimă admisibilă de 20% recurgeam la repetarea investigației date în altă zi. După tratament micșorarea scotomului central a fost semnalată în 22,64% cazuri (Figura 4.27).

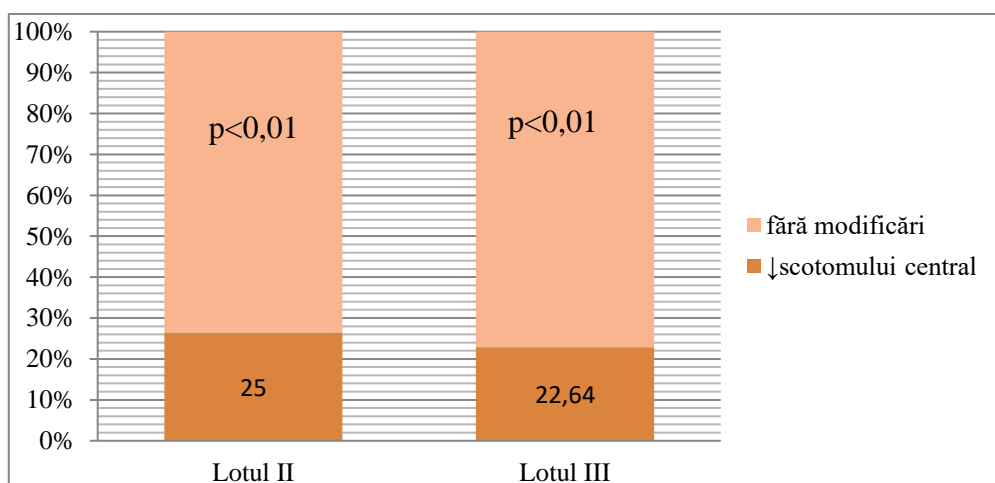


Fig.4.27. Dinamica câmpului vizual central (0° - 10°) la pacienții din loturile II și lotul III după tratament

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 atrofice, 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 $10,9 \pm 0,91$ (Figura 4.28).

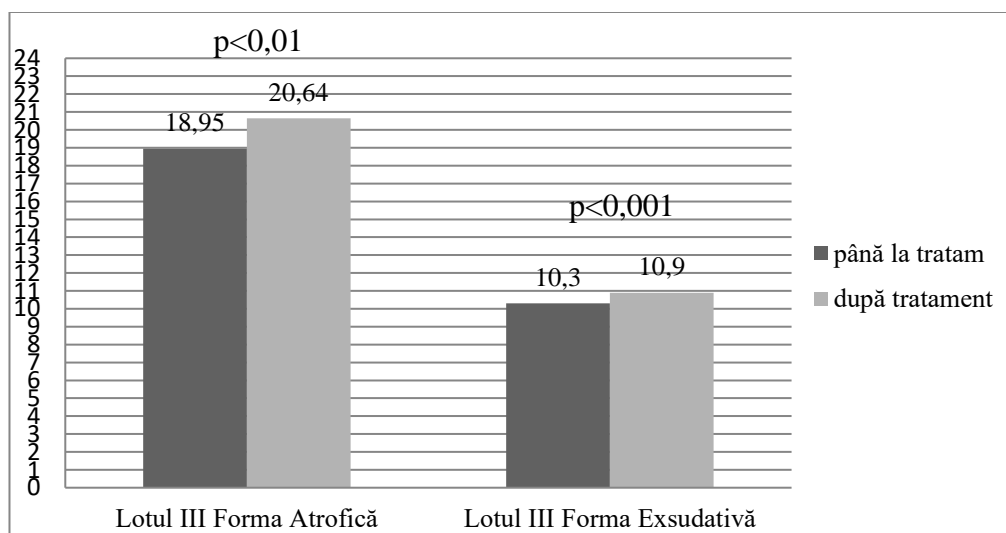


Fig.4.28. Modificarea sensibilității retiniene după aplicarea tratamentului în lotul III

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 atrofice, 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 atrofice ($p < 0,05$), 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 atrofice și $p < 0,05$ la cele exsudative (Figura 4.29).

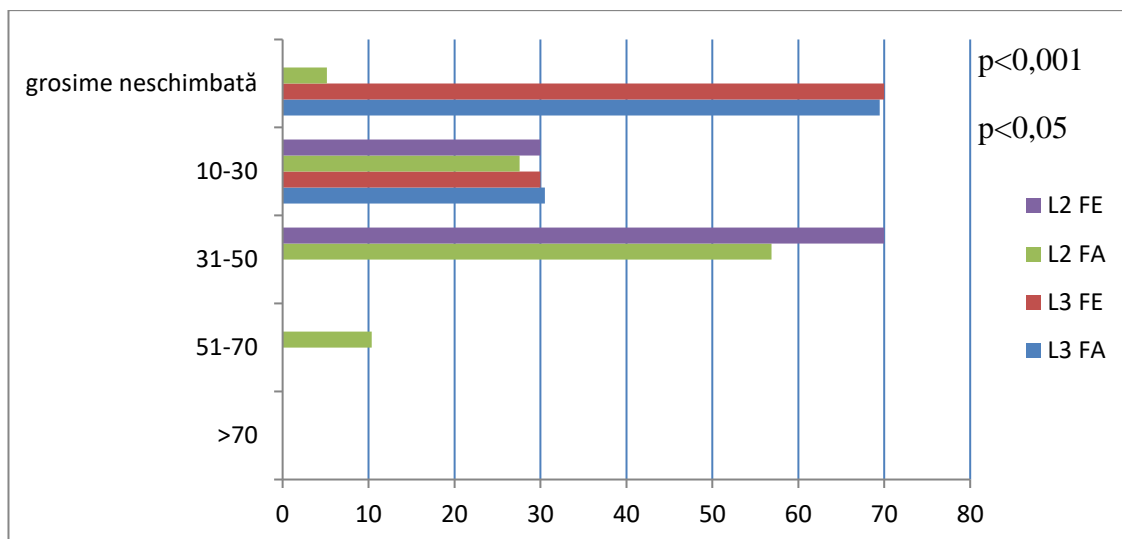


Fig.4.29. Valorile micșorării grosimii retiniene, obținute prin TCO, după tratament în loturile II și III

La examenul TCO în lotul III a fost observat că modificările retinei au fost mai modeste față de lotul II.

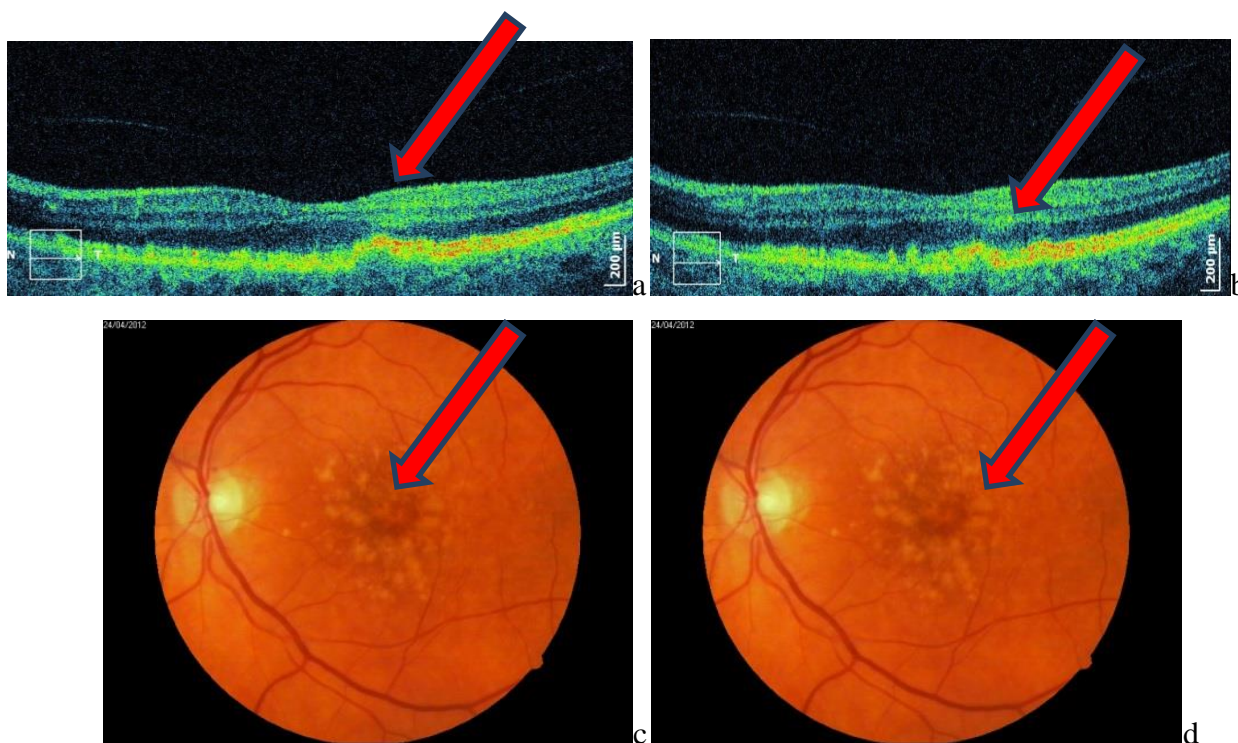


Fig.4.30. Aspectul retinei în imagine TCO și oftalmoscopică. Cu săgeata este indicată o zonă de îngroșare a retinei, imagine preluată până la tratament (a,c). După tratament, decolarea de EPR s-a aplanat și profilul foveolar a căpătat forma anatomică corectă (b,d).

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 (Tabelul 4.15).

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 (Tabelul 4.15).

Tabelul 4.15. Repartizarea cazurilor după vârstă și sex în lotul IV de studiu

	Bărbați	Femei	Total
Tineri <44 ani	0	0	0
Maturi 45 – 64 ani	8	11	19
Bătrân tânăr 65 – 74 ani	2	10	12
Bătrân matur 75 – 84 ani	1	0	1
Total n= 32 (100%)	11 (34,37%)	21 (65,62%)	32(100%)

Trebuie de menționat faptul că acești pacienți incluși în lotul IV (Ocuvite) au beneficiat de un tratament ce a constituit 3 reprize a câte 4 luni consecutive, cu interval de 4 luni, în total 20 luni.

Pentru a verifica eficacitatea tratamentului aplicat cu Ocuvite am efectuat:

- Verificarea acuității vizuale după fiecare ciclu de administrare a preparatului: la a 4-a lună, la a 12-a lună și la luna a 20-a.

- Diagnosticul perimetriei computerizate (10^0) la a 12-a lună după a II-a cură și după cura a III-a la a 20-a lună.
- Verificarea TCO la a 4-a lună; la a 12-a lună după a II-a cură, și după cura a III-a la a 20-a lună.

Tabelul 4.16. Rezultatele AV la finele tratamentului cu Ocuvite.

Acuitatea vizuală	Forma atrofică n=54	Forma exsudativă n=10
0,4-0,5	0	0
0,2-0,3	8 (14,82%)**	0
0,09-0,1	10 (18,52%)**	0
0,06-0,08	3 (5,56%)**	0
0,01-0,05	4 (7,4%)**	4 (40%)**
Fără modificări	29 (53,7%)**	6(60%)**
Total	54 (100%)**	10 (100%)**

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

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 atrofice, și la valorile 0,01-0,05 (40%/n=4) la grupul formelor exsudative (Tabelul 4.16). La compararea valorilor AV după administrarea curei complete de tratament, a fost obținută diferență statistic semnificativă între formele atrofice tratate tradițional și cele cu Ocuvite, în timp ce la aceeași comparație, dar între formele atrofice nu a fost obținută nici o diferență.

La compararea valorilor AV la finele tratamnetului, în toate grupele de studiu și cel de referință, am obținut cea mai bună performanță în grupul pacienților tratați cu Retinalamin, media îmbunătățirii fiind de 0,16, urmat îndeaproape de lotul tratat cu Bevacizumab cu o îmbunătățire de 0,15. Cel mai slab progres a fost înregistrat în lotul tratat cu BioR, unde valoarea medie a progresului a fost de 0,04 (Figura 4.31).

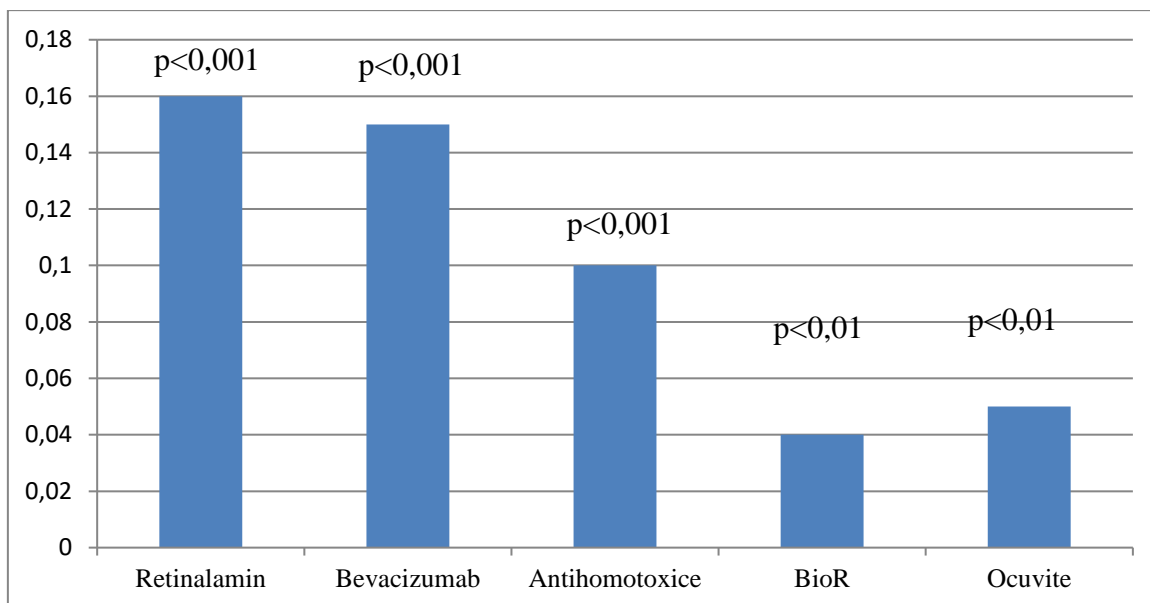


Fig. 4.31. Valoarea medie a îmbunătățirii AV la finele tratamentului formelor atroifice ale DMLV

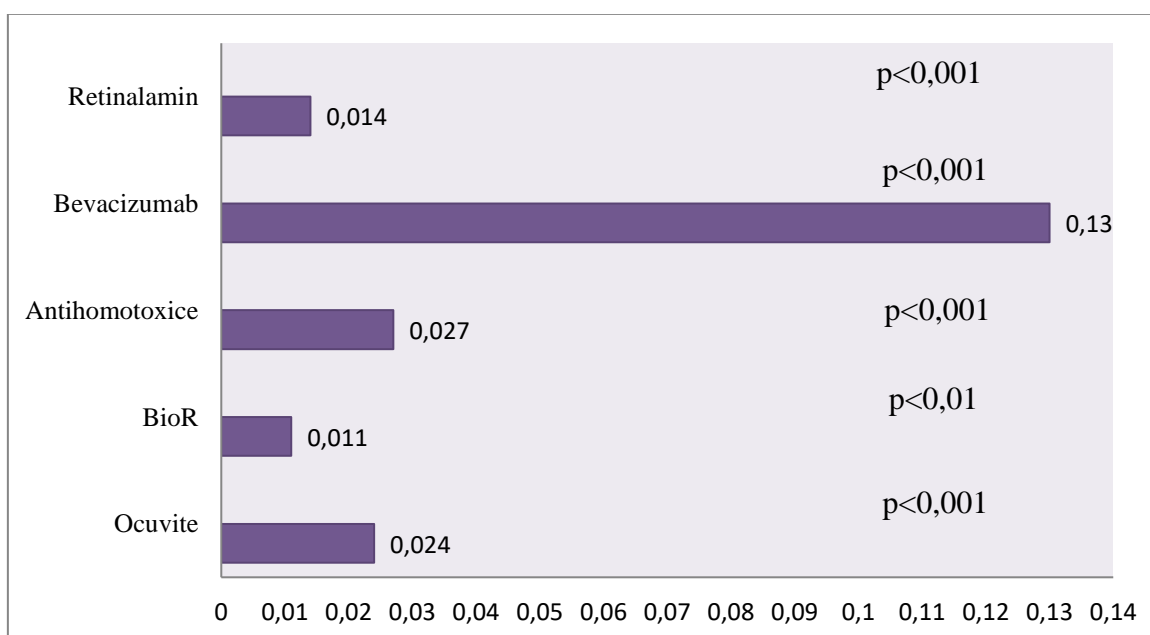


Fig.4.32. Valoarea medie a îmbunătățirii AV la finele tratamentului formelor exsudative ale DMLV

Compararea rezultatelor AV în toate loturile la formele exsudative a scos în evidență, cum și era de așteptat, cea mai bună îmbunătățire a performanței vizuale, în lotul pacienților tratați cu Bevacizumab, unde media progresului AV a constituit 0,13. Următorul lot a fost cel tratat cu Antihomotoxice – 0,027. Cele mai modeste rezultate au fost obținute, similar cu formele atroifice, în lotul tratat cu BioR, unde media îmbunătățirii a constituit 0,011(Figura 4.32).

Examinarea câmpului vizual computerizat.

Cum am menționat mai sus, a fost repetat CVC la a 12-a și la a 20-a lună de tratament și au fost comparate rezultatele obținute după intervalul respectiv, cu examinarea stării zonei centrale a retinei după tratamentul specific cu Ocuvite pe parcursul a 20 luni.

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.

Aplicarea tratamentului cu Ocuvite, care conține 12 mg. de luteină și 1 mg. de zeaxantină, 120 mg vitamina C, 17,6 mg. vitamina E, 10 mg de zinc și 40 micrograme de seleniu, a contribuit la stoparea progresării DMLV din stadiile timpurii în tardive. Astfel, nu a fost depistat la nici un ochi o dezvoltare a stadiului tardiv din stadiul incipient sau intermediar pe parcursul a 20 luni de monitorizare (Figura 4.33).

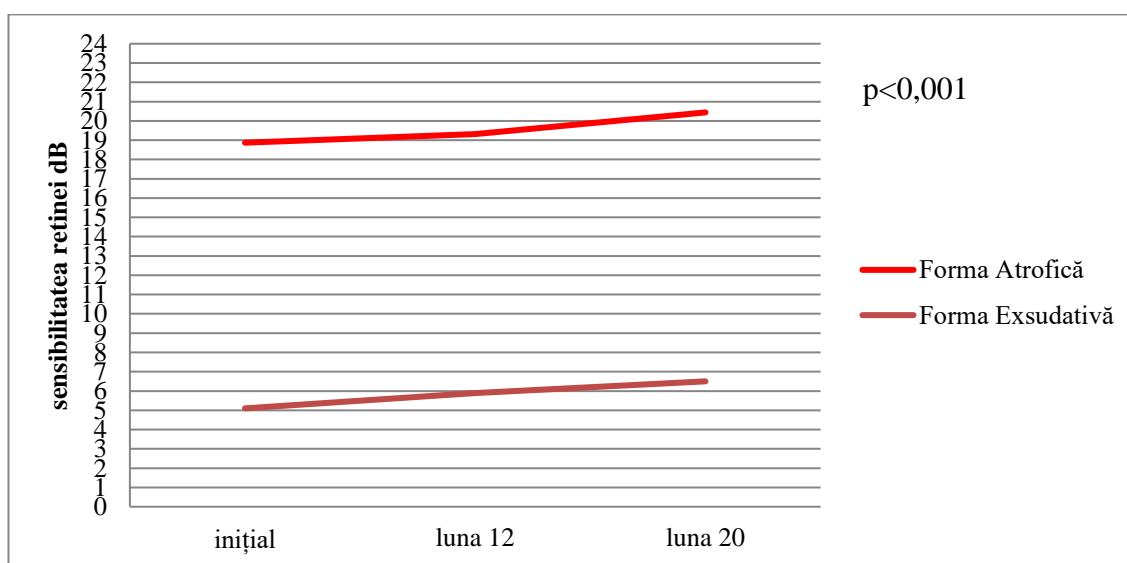


Fig.4.33. Evoluția sensibilității retiniene după 3 cure de tratament la pacienții din lotul IV

La examenul CVC a fost cercetat 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 (Figura 4.33).

Comparând dinamica sensibilității retiniene la toate loturile între ele, a fost obținut cel mai bun progres în lotul cu Bevacizumab la formele atrofice (+4,8 dB), urmat de lotul tratat cu Retinalamin (+3,15 dB). Cel mai atenuat progres a fost obținut în lotul cu Ocuvite. La formele exsudative, cea mai bună îmbunătățire a fost remarcată în lotul cu Retinalamin (+4,5 dB) și în cel cu Bevacizumab (+4,46 dB). În celelalte 3 grupe (Antihomotoxice, BioR și Ocuvite) rezultatele au fost mult mai modeste, variind de la +0,6dB pentru BioR, până la +1,4dB în cazul lotului cu Antihomotoxice și Ocuvite (Figura 4.34).

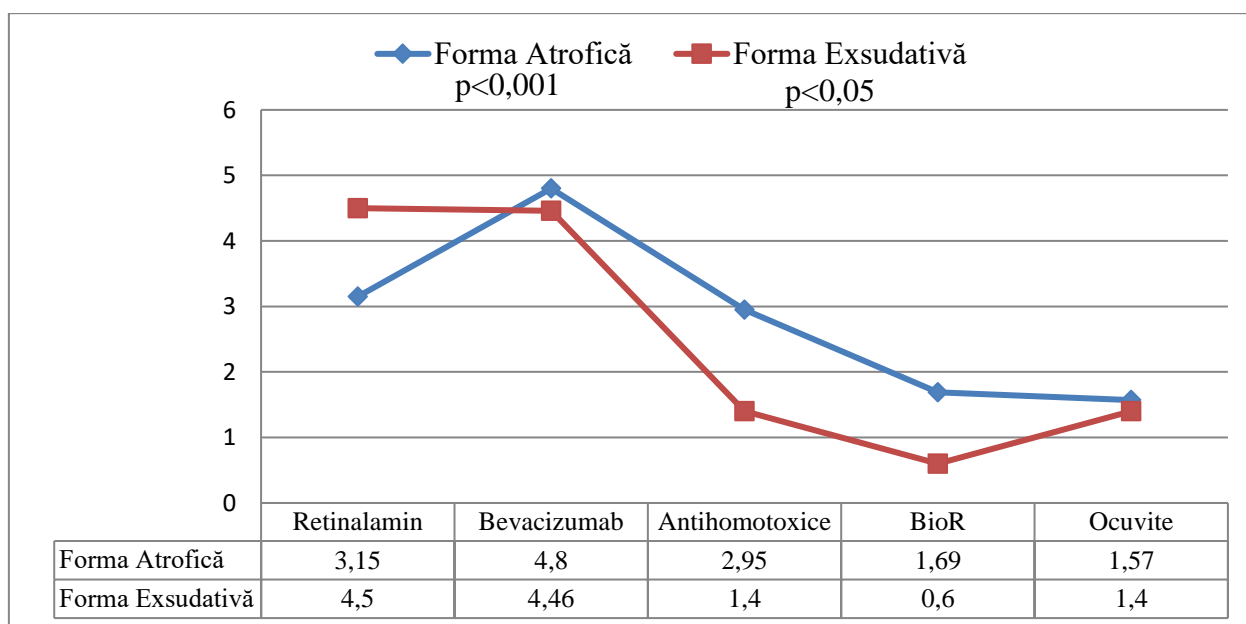


Fig.4.34. Valorile medii ale îmbunătățirii sensibilității retiniene la finele tratamentului în toate loturile de studiu.

La compararea valorilor AV cu sensibilitatea retiniană la finalul tratamentului, a fost obținută o corelație statistic semnificativă după Pearson ($p < 0,001$) pentru toate loturile de studiu la ambele forme, excepție fiind lotul BioR, unde la formele atrofice a fost diferență statistic semnificativă ($p = 0,02$), iar la formele exsudative nu a fost obținută nici o diferență statistic semnificativă ($p = 0,644$).

Tomografia în coerență optică

Similar cu loturile precedente, pentru monitorizarea modificărilor retinei, a fost efectuată examinarea repetată și în dinamică a tomografiei în coerență optică, care ne-a permis să depistăm modificările în EPR, neuroepiteliu, să apreciem starea țesuturilor adiacente, să depistăm prezența druzelor și să efectuăm măsurările retinei și a druzelor cu precizie de până la 1 micron în dimensiuni. Valorile obținute în lotul IV au fost comparate între ele pe parcursul a 20 luni și cu celelalte loturi, inclusiv lotul de control, la finele tratamentului.

Examenul TCO a fost axat pe următorii indici:

- *Profilul foveolar*
- *Grosimea retinei în regiunea foveolară*
- *Grosimea retinei în regiunea parafoveolară*
- *Dimensiunile druzelor*
- *Starea neuroepiteliului*

La finele tratamentului, grosimea retinei la formele atrofice tratate cu OcuVite, a fost micșorat cu 10-30 mkm la 29,63% ochi (n=16), în restul cazurilor – 70,37% - dimensiunile retinei rămânând fără schimbări (n=38).

S-au produs modificări ale retinei care au fost monitorizate în dinamică la examenul TCO, acestea fiind mai mici ca valori decât în loturile de referință, II și III, deoarece 92,18% din ochi au fost cu DMLV forma atrofică.

Au răspuns la tratamentul cu OcuVite druzele de dimensiuni medii și mari. După prima cură de tratament, modificările retinei și modificările druzelor au fost minime, după cura a doua de tratament cu OcuVite la 20 ochi (37,04%) a fost monitorizat diminuarea dimensiunilor druzelor mari de la media $165 \pm 13,5$ microni la $150 \pm 11,2$ microni, iar grosimealor de la $70 \pm 8,6$ microni la $52 \pm 7,9$ microni. După cura a III-a (luna a 20-a) de tratament a fost observat o diminuare a druzelor mari de la $150 \pm 11,2$ la $135 \pm 11,7$ microni, grosimea micșorându-se de la $52 \pm 7,9$ la $42 \pm 8,7$ microni (Figura 4.35a,b).

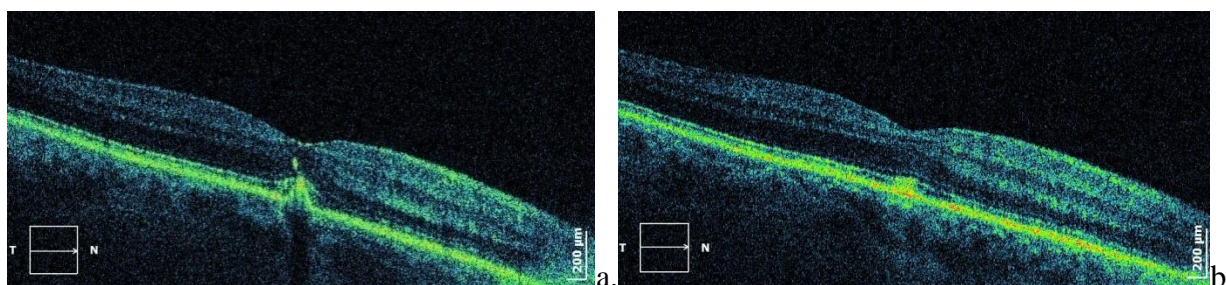


Fig.4.35 a,b. Duze în zona foveei, după tratament observăm micșorarea în dimensiuni.

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 Ocuville. După prima cură, nu 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 (Figura 4.36a,b), (Figura 4.37a,b).

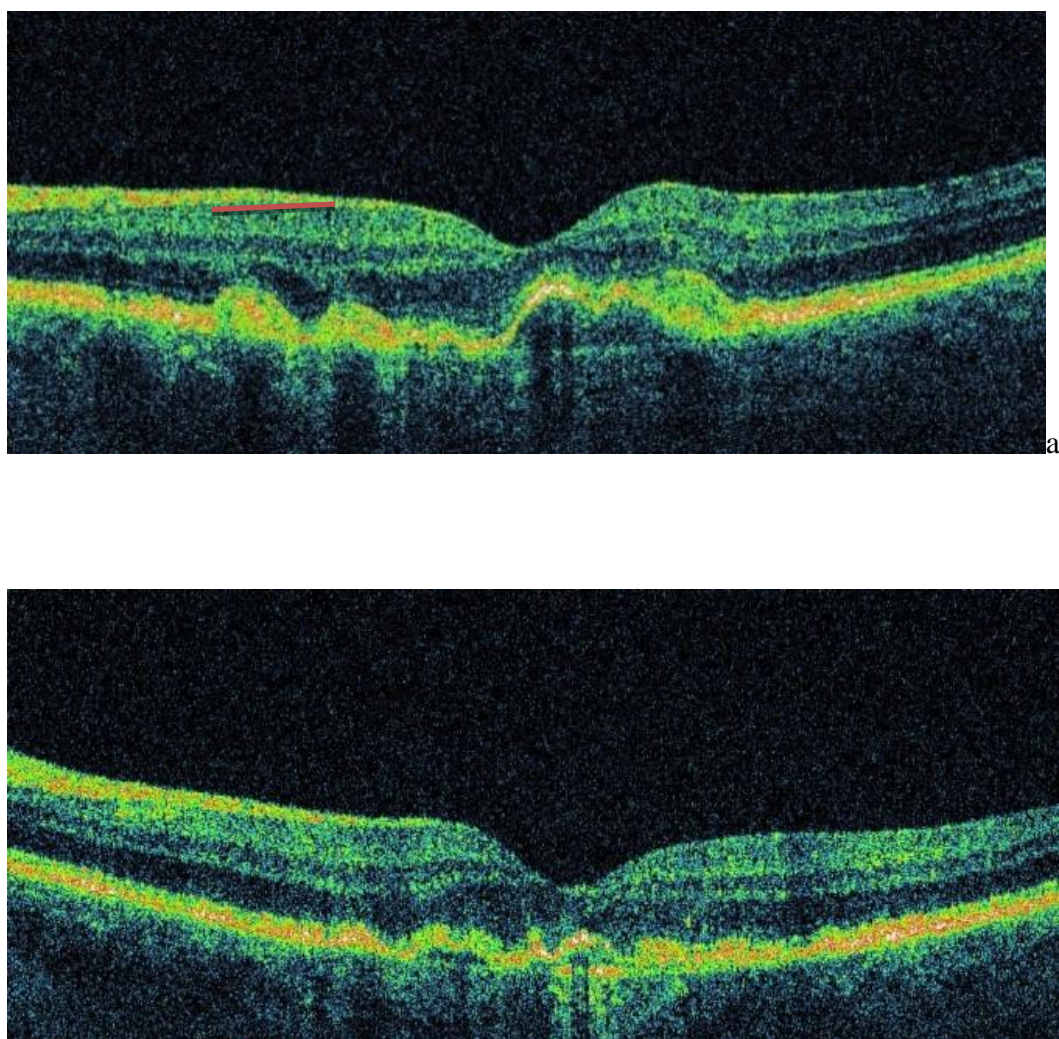


Fig.4.36 Aspectul retinei în imagine TCO. Druze contopite cu tendință de decolare a epiteliului pigmentar până la tratament (a), după tratament se observă aplanarea decolării de epiteliu pigmentar (b).

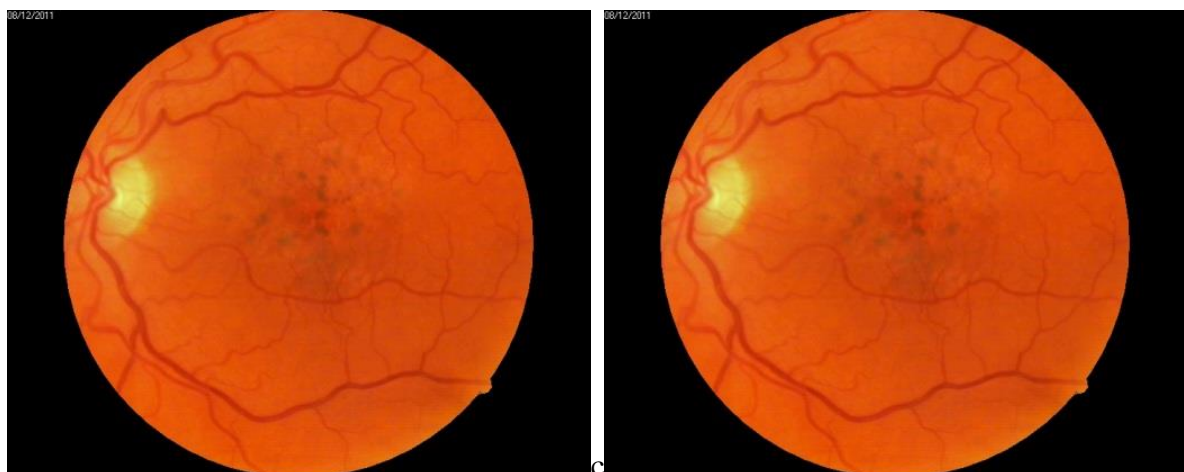


Fig.4.37 a,b Aspectul retinei în imagine oftalmoscopică. Druze contopite cu tendință de decolare a EPR și hiperpigmentare în zona centrală (macula) până la tratament (a). după tratament se observă aplanarea decolării de EPR, dar cu păstrarea hiperpigmentării (b).

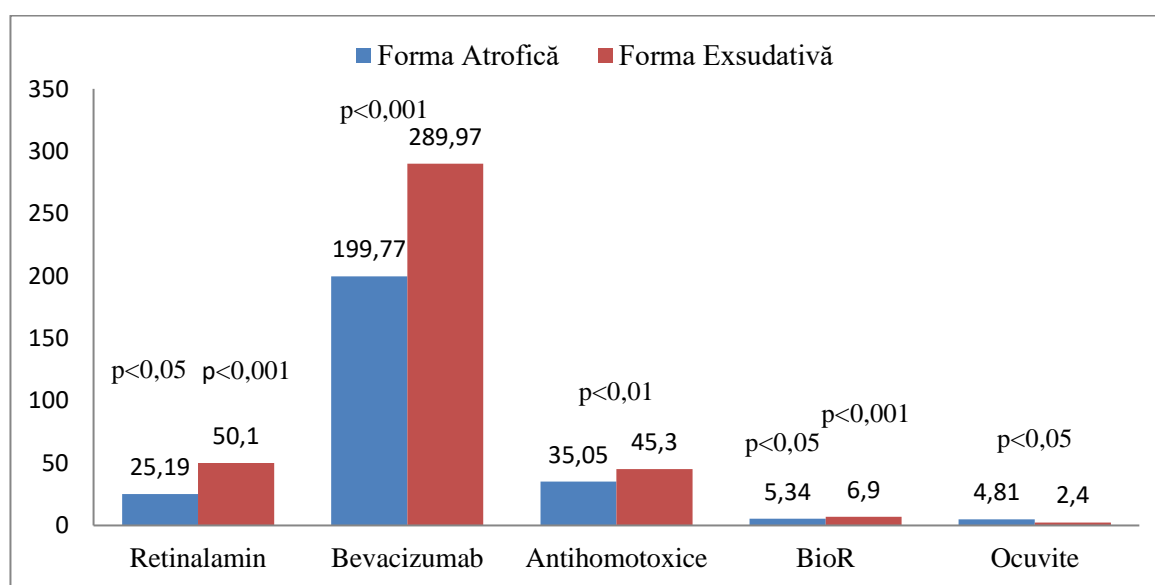


Fig.4.37. Valoarea medie a micșorării grosimii retinei la finalul tratamentului în loturile de studiu și cel de referință.

La compararea generală a valorii medii de micșorare a grosimii retinei, a fost obținută cea mai bună performanță în lotul cu Bevacizumab (-199,77 mkm pentru formele atrofice și -289,97 mkm pentru cele exsudative). Cele mai slabe rezultate au fost obținute primit în lotul cu Ocuvite, unde pentru formele atrofice îngustarea medie a contituit $4,81 \pm 1$ mkm, iar pentru cele exsudative a fost de $2,4 \pm 1$ mkm.

La compararea valorilor AV cu micșorarea grosimii retiniene la finalul tratamentului, a fost stabilită o corelație statistic semnificativă după Pearson ($p < 0,001$) pentru lotul cu Ocuvite în

ambele forme clinice ale bolii și lotul cu Bevacizumab pentru forma exsudativă, unde $p=0,032$ (Fig.4.38). În celelalte loturi nu a fost stabilită corelație cu semnificație statistică.

Corelație

		VIS4AE	TCO4AE
VIS4AE	Pearson Correlation	1	-,344*
	Sig. (2-tailed)		,032
	N	39	39
TCO4AE	Pearson Correlation	-,344*	1
	Sig. (2-tailed)	,032	
	N	39	39

*.Corelația este semnificativă la nivelul 0.05

Fig.4.38. Corelația între grosimea retinei și AV la pacienții cu DMLV forma exsudativă tratați cu Bevacizumab.

4.6. Analiza comparativă a rezultatelor obținute în studiu

Diminuarea acuității vizuale este o stare, fie fiziologică – asociată procesului general de îmbătrânire al organismului, fie una patologică – urmare a diferitor perturbări la nivel general cu caracter sistemic sau de fon, care este cel mai puternic asociată cu vârsta înaintată, comparativ cu orice altă patologie cunoscută până în prezent [142]. Diminuarea acuității vizuale prezintă un factor de risc suplimentar pentru agravarea maladiilor deja prezente, sau apariția noilor patologii/stări morbide, cea mai frecventă fiind depresia [143]. A fost demonstrat că pacienții cu DMLV au o calitate a vieții considerabil mai mică în comparație cu cei ce suferă de alte patologii cronice, cum ar fi osteoartrita, insuficiența renală cronică, afecțiunile cronice obstructive ale căilor respiratorii [144]. În baza chestionarului efectuat de MDSQL (Macular Disease Society Quality of Life), care a inclus 12 întrebări, a fost stabilit că la pacienții cu DMLV calitatea vieții este mai precară în toate domeniile de activitate, comparativ cu pacienții ce suferă de diabet zaharat [145].

În cazul persoanelor în etate, independența – capacitatea de a efectua lucruri necesare habituale fără ajutorul cuiva este un indiciu foarte important al calității vieții. În studiile efectuate de către Branch și coat. și Williams și coat. capacitatea acestor persoane de ași efectua

necesitățile habituale, de a face cumpărături etc., este una mult afectată, ei având deseori nevoie de ajutorul altor persoane [143, 144]. Este bine știut că micșorarea acuității vizuale este un impediment major în practica de șofat. Asemenea pacienți sunt implicați mai frecvent în accidente rutiere cu urmări grave. Campbell și coaut. arată într-un studiu efectuat în 1993 că DMLV este a șasea cauză de întrerupere a șofatului în rândul persoanelor peste 70 ani [146].

DMLV are un impact major nu doar asupra persoanei afectate, dar și asupra întregii societăți. Până la moment au fost efectuate mai multe studii de evaluare a costurilor sistemului de sănătate și ministerelor blocului social, direcționate spre această categorie de pacienți. Cele mai evocative date vin din studiile derulate în Marea Britanie [147, 148]. Conform lor, sistemul sănătății acestei țări estimează cheltuieli anuale în jur de 20 miliarde lire sterline pentru asistența medicală la domiciliu și cea de lungă durată. Cel mai interesant este faptul că mai mult de jumătate din această sumă este cheltuită pe diferite acțiuni de suport social decât pe tratamentul propriu-zis. În același context, pentru tratarea fracturilor de col femural, în aceeași Mare Britanie, pe an sunt estimate cheltuieli de circa 1,7 miliarde lire.

În Republica Moldova, încă n-au fost efectuate studii referitor la costificarea cheltuielilor pe care le suportă pacientul. Din păcate, n-au existat nici un registru de evidență națională a unor asemenea bolnavi. Încă nu s-au efectuat studii cu caracter epidemiologic, care să vizeze maladia dată la scară națională, de aceea nu sunt nici date unificate pe țară ale incidenței și prevalenței DMLV. Date statistice ale patologiei există doar la nivel de secții și clinici de oftalmologie [185].

În studiul nostru, formarea grupelor de vârstă a fost efectuată cu o perioadă de 10 ani, în conformitate cu cerințele studiilor epidemiologice clasice, excepție făcând pacienții mai tineri de 65 ani. Pe aceștia din urmă i-am clasat în două grupe: pacienți mai tineri de 44 ani și pacienți care au acoperit o perioadă de vârstă de 20 ani – 45-64ani. Grupa de vârstă 45-64 ani am făcut-o de 20 ani și nu de 10 din considerentul că majoritatea studiilor indică avansarea leziunii maculare cu pierderea semnificativă a vederii anume după vârsta de 65 ani. Conform distribuirii pacienților după vârstă, a fost obținut cea mai numeroasă grupă cea de la 45 până la 64 ani, urmată de grupa 65-74 ani, apoi 75-84 și într-un final grupa pacienților mai în vârstă de 85 ani. Gruparea dată deja este un rezultat epidemiologic, deoarece arată distribuția afecțiunii conform vârstei. La prima vedere, ar părea că datele noastre vin în contradicție cu datele literaturii, conform cărora DMLV este strâns asociat cu vârsta înaintată. Însă, la o analiză amănunțită, și racordare a numărului de pacienți din fiecare grupă cu numărul populației generale pe republică, conform datelor Biroului Național de Statistică pe anul 2010 [149], din același segment de vârstă, a fost obținut un trend ascendent al incidenței DMLV, dependent de vârstă. Acest lucru

arată concordanța datelor noastre cu cele din literatură. În studiul nostru raportul bărbați/femei a fost de 84/96. Această diferență nu a fost însă una semnificativă.

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, DMLV, prin esență, este o patologie ce necesită abilități diagnostice susținute din partea examinatorului. Interpretarea corectă a datelor subiective, manifestărilor morfologice a retinei maculare și coroidei 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.

Din experiența cercetării date, susținem că utilizarea metodelor clasice de investigare oftalmologice a fost suficientă pentru a pune diagnosticul de DMLV. În schimb, pentru determinarea exactă a formei și stadiului evolutiv a fost necesară informația obținută cu ajutorul metodelor contemporane, cele mai informative fiind TCO și AFG, aceste două metode fiind cele mai în vogă, la moment, în cercetările ce privesc DMLV, cât și în practica uzuală.

Ambele metode au avantaje și dezavantaje în depistarea anumitor modificări retiniene. În primul rând, dorim să menționăm că arealul de aplicare al AFG a fost restricționat, în cadrul lotului de studiu, doar la pacienții la care s-a suspectat DMLV forma exsudativă. TCO, în schimb, a fost utilizat în ambele forme, la toți pacienții. Cu ajutorul AFG am depistat prezența druzelor, modificări de hiper- și hipopigmentare ale EPR, atrofia geografică a EPR, neovascularizația coroidei (Ocultă și Clasică), decolarea fibro-vasculară a EPR, decolarea seroasă a EPR, edemul macular cistoid. AFG a fost efectuată doar în diagnosticul primar. TCO a fost folosită nu doar pentru diagnosticarea primară a pacienților, dar și pentru evaluarea în dinamică a tratamentului aplicat. Cu ajutorul TCO a fost posibilă aprecierea mai multor parametri calitativi și cantitativi ai retinei în complex cu coroida și membrana Bruch. Un avantaj important al TCO față de AFG a fost faptul că prima este o metodă de investigare non-contact, în timp ce a doua e o metodă laborioasă ce implică riscuri, uneori majore, și poate fi aplicată doar după luarea în calcul a unui șir întreg de restricții.

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 atrofile (Retinalamin, BioR, Traumel S și Lymphomyosot și Ocuvite). Arsenalul mare de preparate pentru formele

atrofice a fost atât de variat, deoarece am încercat să acționăm asupra diferitor verigi patogenetice ale dezvoltării DMLV, pe de o parte și să identificăm remediul/remediile care au un efect mai accentuat de menținere a funcțiilor vizuale și stopare a evoluției procesului.

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.

Formele exsudative care au beneficiat de tratament anti-VEGF au prezentat semne de angiogeneză (prezența membranelor neovasculare oculute și clasice, detașări retiniene hemoragice și fibrovasculare) – adică se încadrau în categoria DMLV forma exsudativă avansată. Tratamentului cu Retinalamin, BioR, Traumel S și Lymphomyosot și Ocuvite au fost supuse cazurile ce prezentau un edem moderat retinian, iregularități pronunțate ale EPR, detașări retiniene seroase. Cu alte cuvinte, cazurile nu prezentau semne morfologice de neovase. La distribuirea formelor atrofice pe grupe ne-am ghidat de forma, dimensiunea, numărul și localizarea druzelor. Astfel, cazurile cu druze mici și medii de consistență dură, localizată solitar (fără tendință de confluere) au fost clasate în grupele I, II, III și IV, care au beneficiat de tratament cu Retinalamin, BioR, Traumel S și Lymphomyosot și Ocuvite, respectiv. Cazurile cu o evoluție mai avansată – druze moi, mari, confluențe, amplasate în zona maculară și perimaculară au fost clasate în lotul II cu tratament anti-VEGF. Formele terminale de DMLV atrofică (prezența atrofiei geografice) au fost puse în sub-lotul I pentru Retinalamin.

Date despre tratarea cu preparate non-anti-VEGF ale DMLV au fost relatate de către cercetătorii ruși în cazul preparatului Retinalamin [150]. Acest grup de autori relatează o îmbunătățire a vederii la pacienții cu DMLV forma exsudativă într-un interval de 1-3 luni după tratament la 61,1% ochi. Preparatul Retinalamin a devenit deja un remediu utilizat pe larg în DMLV și în Republica Moldova [184]. În studiul nostru, îmbunătățirea vederii la formele exsudative a fost semnalată chiar din ziua a 5-a de tratament, în schimb doar la 30% ochi. La evaluarea repetată la 10 zile și o lună după inițierea tratamentului, rezultatele fiind identice, iar apoi micșorându-se AV. Preparatul Retinalamin a fost administrat parabolbar injectabil în doza de 5 mg. În schimb, la tratarea formelor atrofice cu Retinalamin, au fost obținute rezultate foarte încurajatoare, AV îmbunătățindu-se mai mult decât de două ori. Mai mult, din experiența noastră, tratarea pacienților doar cu Retinalamin au fost înregistrate rezultate la fel de bune ca și tratamentul combinat al DMLV forma atrofică cu Ocuvite [183]. Aceste rezultate sunt similare cu rezultatele obținute în formele atrofice de către Maximov și coat. [150]. În alt studiu, efectuat

de Trofimova SV și coaut. [151], a fost obținută îmbunătățirea acuității vizuale cu 0,2-0,3 în 47% cazuri, rezultat mai bun decât în investigațiile noastre. La evaluarea scotoamelor, sensibilității și grosimii retinei datele noastre au fost în linii generale similare cu rezultatele prezentate în cele 2 studii menționate.

Homotoxicologia este o știință bazele căreia au fost puse la mijlocul anilor '30 ai secolului trecut de către medicul german Hans-Heinrich Reckeweg. Reprezintă un domeniu de legătură între homeopatie și medicina tradițională [152]. Preparatele antihomotoxice își desfășoară efectul pe baza îmbunătățirii proceselor de excreție, menite să ducă la epurarea organismului prin eliminarea noxelor de orice fel din organism. La momentul de față, homotoxicologia manifestă o implicare tot mai largă în activitatea medicală clasică – tradițională în percepția noastră. Țara în care preparatele antihomotoxice sunt utilizate pe o scară mai largă este Germania. Acțiunea preparatelor din grupa dată a fost studiată în Germania chiar și în cadrul trialurilor clinice randomizate [152]. Până la moment au fost relatate date despre influența preparatelor din grupul respectiv în proliferarea fibroblastelor cutanate [153], și suprimarea secreției de interleukine, în special a celor capabile să inducă activarea alternativă a macrofagelor, cum ar fi IL-1 α [154]. Recent au apărut date referitor la utilizarea antihomotoxicelor în tratamentul in vivo al tumorilor maligne. Problema evaluării eficacității terapeutice a acestor preparate constă în faptul că, de obicei, ele sunt administrate concomitent cu medicația clasică [155].

La momentul de față, în practica medicală, cele mai utilizate preparate antihomotoxice sunt Traumeel S, Lymphomyosot, Mucosa Compositum C, Echinacea compositum C. aceste preparate deja au fost utilizate în tratamentul mai multor grupe de patologii, inclusiv și chirurgicale [156]. Efectul preparatelor date a contribuit la rezolvarea mai rapidă a procesului de inflamație cu scurtarea perioadei de restabilire. Luând în considerație toate aceste momente, plus faptul că nu sunt la moment date despre utilizarea preparatelor respective în tratamentul DMLV, veriga patogenetică de bază a căreia este inflamația și perturbarea drenajului local al produselor finale de metabolism din zona complexului Ruysch, am decis să evaluăm potențialul lor terapeutic în tratamentul DMLV, cu atât mai mult cu cât experiență în tratarea pacienților cu DMLV cu ajutorul acestor preparate deja aveam [187].

În cercetarea noastră, pentru medicația cu antihomotoxice a lotului III, am ales preparatele Traumeel S și Lymphomyosot. Traumeel S conține 14 componente vegetale și minerale, având acțiune Regenerativă, Antiinflamatorie, Antiexudativă, Imunomodulatorie și Antihemoragică. Lymphomyosot constă din 17 componente, dintre care 13 vegetale.

Tratamentul pacienților din lotul III a inclus aceste 2 preparate, pe lângă medicația convențională. AV determinată la mijlocul tratamentului și la finele lui, a fost mai bună

comparativ cu controlul, diferența fiind statistic semnificativă, în cazul ambelor forme. În schimb, la compararea datelor cu lotul I (Retinalamin), rezultatele obținute au fost mult mai modeste avînd o diferență statistic semnificativă. Rezultatele mult mai bune ale bioreglatorului peptidic Retinalamin comparativ cu preparatele atihomotoxice au fost obținute pe baza cazurilor de DMLV forma exsudativă, forme în care Traumeel S și Lymphomyosot nu au înregistrat progres, dar au avut efect de a preîntâmpina avansarea leziunii, ceea ce noi considerăm un rezultat satisfăcător.

BioR este un preparat medicamentos, elaborat în Republica Moldova, fiind un extract din alga cianofilă *Spirulina platensis*. Componentele active ale preparatului sunt reprezentate de oligopeptide și aminoacizi liberi. Aminoacizilor imunomodulatori (alanină, glicină, valină, cisteină, triptofan) le revine peste 70% din cota parte a tuturor aminoacizilor, care în combinație cu hidratații de carbon, acizii grași și microelementele Mg, Fe, Zn, Cu au capacitatea de a stabiliza membranele biologice elementare și a restabili cantitatea de catalază și superoxid-dismutazei, ceea ce contribuie la reducerea numărului de radicali liberi ai oxigenului. Alegerea noastră a acestui preparat a fost determinată de acțiunile pe care le posedă – restabilirea membranelor biologice, creșterea concentrației de microelemente, îndeosebi de Zn și Mg, efect imunomodulator – adică potențiala sa implicare în mai multe verigi patogenetice specifice evoluției DMLV. Mai mult, până în prezent au fost raportate rezultate încurajatoare în restabilirea pacienților, ce beneficiau de tratament cu BioR, suferinzi de afecțiuni cronice, cum ar fi tuberculoza pulmonară [157, 158], hepatita cronică virală B, afecțiuni prostatice [159].

În cercetarea noastră, BioR a fost un supliment medicamentos la tratamentul convențional. Durata tratamentului a constituit 10 zile, timp în care preparatul a fost administrat sub formă injectabilă parabolbară. La verificarea rezultatelor la finele tratamentului, a fost obținută o îmbunătățire a AV mai modestă în comparație cu lotul pacienților tratați cu anti-homotoxice și cu Retinalamin. Similar cu lotul III (medicație anti-homotoxică), la verificarea eficacității tratamentului după o lună de la încheierea sa, nu au fost depistate cazuri de diminuare a acuității vizuale. Dacă în cazul formelor atrofice a fost depistată o dinamică pozitivă de grup la tratamentul cu BioR (modestă, dar prezentă), atunci în cazul formelor exsudative, preparatul nu a influențat AV în direcția îmbunătățirii.

Zeaxantina și Luteina sunt principalii carotenoizi ce se regăsesc la nivelul retinei. Au un rol antioxidant, parțial antiinflamator, fiind implicate în restabilirea pigmentului din EPR. Reieșind din importanța sa fiziologică la nivelul retinei, au fost efectuate numeroase studii care să aprecieze impactul acestor substanțe în DMLV. Majoritatea acestor studii au fost efectuate pe pacienți cu DMLV forma atrofică incipientă [160]. Suplimentarea necesarului cu acești doi

carotenoizi, în studiul nostru, a fost făcută prin administrarea preparatului Ocuville. care a fost administrat a câte un drajeu de două ori pe zi. Tratamentul cu Ocuville a fost cel mai îndelungat, incluzând 3 cure de tratament a câte 4 luni, cu o pauză de 4 luni între prize. La compararea rezultatelor obținute cu celelalte loturi, am primit cele mai modeste rezultate. De exemplu, datele AV, apreciate la finele tratamentului, practic nu se deosebeau de cele de la finele tratamentului din grupul de control. Formele exsudative nu au reacționat deloc la tratamentul cu carotenoizi. Noi explicăm aceste rezultate în cazul medicației cu Ocuville prin faptul că în lotul respectiv nu au fost încadrate selectiv cazurile cu DMLV forma atrofică, aici fiind prezente și DMLV nu doar forma incipientă așa cum a fost raportat în studiul efectuat de Le M. și co. [160]. O altă explicație pe care o considerăm fezabilă este faptul că în cercetarea dată au fost comparate între ele grupe tratate cu medicamente la care farmacodinamica este una foarte diferită, din care cauză timpul de tratare a variat de la un lot la altul în limite foarte largi – de la 10 zile în lotul cu BioR până la 20 luni în lotul cu Ocuville, respectiv. Această diferență mare în tratament și respectiv perioada de urmărire, face posibilă implicarea și suprapunerea altor factori de risc (habituali, comportamentali, medicali, individuali), care în mod inevitabil interferează cu rezultatele tratamentului, diminuând astfel veridicitatea datelor obținute. Acest aspect reprezintă partea slabă în design-ul cercetării noastre, doar că reieșind din proprietățile diferite ale medicamentelor studiate, componenta dată a fost imposibil de evitat. Lipsa oricărui efect al Ocuville în cazul formelor DMLV forma exsudativă, a fost un rezultat anticipat de noi. Forma exsudativă este, prin esența sa, deja o formă tardivă a leziunii degenerative retiniene, în timp ce cercetătorii ce au studiat proprietățile și efectele induse de acești doi carotenoizi susțin că Zeaxantin și Lutein au rol de prevenire a leziunilor pigmentare retiniene ce apar în rezultatul iradierii luminoase [161]. Capacitatea de preîntâmpinare a apariției leziunii, indică asupra capacității acestor două substanțe de a acționa pe un „teren celular” încă neafectat, sau afectat dar în stadiu incipient. Cu alte cuvinte, Zeaxantin și Lutein sunt carotinoizii de elecție în preîntâmpinarea și nu restabilirea defectelor. Datele noastre demonstrează că Zeaxantin și Lutein (în baza tratamentului cu Ocuville) nu pot servi drept medicație de sine stătătoare în DMLV, ci poate fi doar un supliment la tratamentul de bază. Prin această prismă de vedere, rezultatele noastre din lotul IV (Ocuville), confirmă rezultatele cercetărilor internaționale [162, 163].

Tratamentul anti-VEGF, în studiul nostru, a fost realizat cu ajutorul preparatului Bevacizumab, prin injecție intravitrienă. Majoritatea cazurilor de DMLV din lotul II au fost, cum și era normal, forme exsudative ale patologiei. La ziua de astăzi, în fața specialistului oftalmolog nu stă problema cu ce de tratat forma exsudativă a DMLV, răspunsul este univoc – remedii anti-VEGF (dacă facem abstracție de metodele chirurgicale și terapia fotodinamică,

referindu-ne doar la tratament medicamentos) [182]. Există o cantitate enormă de date referitor la terapia anti-VEGF în DMLV exsudativă – date obținute din studii experimentale, trialuri clinice, studii randomizate, de metanaliză. Prin urmare, aplicarea de către noi a unui remediu ce blochează toate izoformele VEGF, a fost una evidentă. Opțiunea noastră a fost Bevacizumab și nu Ranibizumab, deoarece în studiile comparative pe trialuri clinice a fost raportată o eficacitate terapeutică aproape identică, iar rata complicațiilor este una comparabilă, în schimb Bevacizumab este mult mai accesibil [137, 138, 140].

Angiogeneza a fost studiată exhaustiv pe parcursul ultimelor 3 decenii în contextul dezvoltării tumorilor maligne. Pe baza modelului tumoral, a fost stabilită prezența mai multor etape în formarea vaselor sangvine de novo. Astfel, au fost stabilite etapele prevasculare, switch angiogen și etapa vasculară. Un moment foarte interesant îl constituie momentul switch-ului angiogen. El reprezintă începutul expresiei fenotipului angiogenic de către celulele maligne consecutive modificărilor intratumorale. Are loc scăderea ratei apoptozei tumorale în favoarea proliferării. La etapa dată survine dezechilibrul dintre factorii pro- și antiangiogenici, secretați de tumoră. Acest dezechilibru este determinat de stresul metabolic (hipoxie, acidoză, hipoglicemie), factorul mecanic (creșterea presiunii locale, determinate de celulele tumorale), factorul inflamator (infiltrarea tumorală cu celule inflamatorii), și factorul genetic (activarea oncogenelor, inhibarea genelor supresoare tumorale, supraexpresia genelor antiapoptotice) [164, 165]. Hipoxia este cel mai puternic factor al inițierii fenotipului angiogenic. În prezența sa are loc activarea genei HIF (hypoxia inducible factor) și legarea sa de zona promotor a VEGF, amplificând activitatea acestuia. Celulele tumorale și celulele inflamatorii recrutate de tumoră secretă factori proangiogenici, cel mai important fiind VEGF. Într-un final, supraexpresia VEGF va activa celulele endoteliale și va determina proliferarea lor.

Cea mai importantă concluzie din această etapizare a angiogenezei constă în faptul că supraexpresia VEGF precede apariția structurilor vasculare de neoformație. Mecanismele angiogenezei, indiferent de tip – embrionară, regenerativă, tumorală, retiniană, sunt identice [166]. Adică, dacă raportăm această stare de lucruri la DMLV forma exsudativă, reiese că există o perioadă în evoluția patologiei, în care nu există membrane vasculare coroidiene, dar elementele celulare ale complexului Ruysch deja produc din abundență VEGF. Cu alte cuvinte, clinic maladia este clasificată ca și formă atrofică, în timp ce din punct de vedere funcțional ea deja este exsudativă. Bazându-ne pe acest fir logic, am decis să tratăm cu Bevacizumab acele cazuri de DMLV forma atrofică, ce prezentau risc iminent de conversie în DMLV forma exsudativă. După cum am menționat, modificările de reper pentru clasarea formelor atrofice în studiul nostru au servit druzele maculare. Alegerea acestui punct de reper nu a fost întâmplător,

deoarece în majoritatea studiilor clinice randomizate este menționat că anume druzele moi, multiple și cu tendința de confluențe reprezintă semnalul de alarmă în ceea ce privește conversia leziunii spre forma exsudativă [71, 167]. Luând drept punct de reper importanța druzelor sus-menționate în evoluția DMLV spre forma exsudativă, în baza rezultatelor din literatura internațională de specialitate, am concluzionat că anume cazurile ce prezintă asemenea modificări morfologice corio-retiniene coincid cu stadiul de *switch angiogenic* și am decis să le tratăm cu Bevacizumab.

După cum și era de așteptat, formele exsudative au răspuns imediat la tratamentul anti-VEGF, primind rezultat pozitiv chiar la a 10-a zi de la debutul tratamentului. Cel mai interesant este faptul că formele atrofice selectate de noi au răspuns la fel de bine. Răspunsul formelor atrofice, în comparație cu cele exsudative, a fost mai intens ca și cantitate (procentul de ochi fără modificări a fost mai mic), dar mai slab ca și calitate (cea mai bună îmbunătățire a AV nu a trecut de 0,09-0,1). În cadrul lotului de referință, doar 12,5% ochi au reacționat la tratament. La compararea cu formele atrofice din grupul cu Bevacizumab, diferența a fost una statistic semnificativă ($p=0,011$). Mai mult ca atât, la evaluarea AV în dinamică peste o lună și peste 3 luni de la debutul tratamentului, trendul ascendent al AV a fost păstrat, astfel încât la ultima reevaluare a fost obținut 14 ochi cu o îmbunătățire a vederii de 0,2-0,3. Formele atrofice, în schimb, au manifestat o tendință de diminuare a AV. Acest lucru demonstrează faptul că acțiunea VEGF asupra formelor atrofice pre-neoplazice ale DMLV are un efect pronunțat, dar de scurtă durată.

Datele obținute la TCO (grosimea retinei, dimensiunea decolărilor de EPR etc.) pentru formele exsudative, au manifestat o diferență semnificativă la finalul tratamentului cu datele care au fost la debut. Dimensiunea druzelor în forma atrofică a scăzut la reevaluarea tomografică, efectuată peste 10 zile, cu o tendință de revenire spre valorile inițiale la examinarea după 3 luni.

4.7. Concluzii la capitolul 4

1. Eficacitatea tratamentului DMLV forma atrofică cu Retinalamin este una foarte înaltă, formele exsudative răspunzând moderat la acest tratament.
2. Dintre preparatele medicamentoase fără efect patogenetic țintit anti-VEGF-C cel mai efectiv în reducerea modificărilor patologice retiniene, în formele exudative ale DMLV, la avut Retinalamin, urmat de preparatele antihomotoxice și BioR.
3. Preparatul Retinalamin după 10 zile de administrare contribuie la restabilirea considerabilă a fotosensibilității la pacienții cu DMLV forma atrofică și restabilirea modestă la cei cu forma exudativă.
4. Bevacizumab este cel mai efectiv în reducerea edemului macular cistoid, aplanarea decolării de EPR și neuroepiteliu, micșorarea membranelor neovasculare.
5. Bevacizumab este preparatul de elecție în tratamentul formelor exsudative ale DMLV. Diferența statistic semnificativă între rezultatele tratamentului formelor atrofici din toate loturile de studiu, arată că medicația anti-VEGF este foarte utilă și rămâne a fi metoda de elecție în tratamentul formei exudative în formele atrofici tardive ale DMLV.
6. Tratamentul cu Ocuville al DMLV este unul foarte modest în regresia modificărilor retiniene, dar cu efect înalt în restabilirea AV după tratament cu termen lung în DMLV forma atrofică.
7. Acuitate vizuală, sensibilitatea retinei, grosimea retinei, dimensiunea scotomului central au variat în cazul loturilor de studii semnificativ între ele, în timp ce dimensiunile druzelor, aria decolării de epitelium pigmentar al retinei și neuroepiteliu au variat în limite comparabile.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE:

Concluzii

1. În rezultatul studiului efectuat am stabilit că un tablou integrat 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 preveni avansarea ei în forma exudativă 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+acuzele →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 atrofile, 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 atrofileă cu 75% cazuri [181,186].
 7. Rezultatele cercetării noastre demonstrează că remediile medicamentoase: BioR; Lymphomyosot, Traumel S și Ocuville, având rezultate modeste în tratamentul DMLV forma atrofileă și fiind ineficiente în formele exsudative, în ceea ce privește îmbunătățirea funcțiilor vizuale, pot contribui la menținerea funcțiilor vizuale în formele atrofile (în 22,6% pentru BioR 0,5%; în 33,8% pentru Lymphomyosot, Traumel S și în 46,3% pentru Ocuville) și preîntâmpinarea progresării patologiei [187].
 8. Problema științifică soluționată în teza a constatat 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 pînă 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 bioreglatorului 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 aplicînd 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. De Jong P. Mechanisms of disease Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*. 355;14. p.1474-1485. 2006.
2. Friedman, D.S., O'Colmain, B.J., Munoz, B., Tomany, S.C., McCarty, C., de Jong, P.T., Nemesure, B., Mitchell, P., and Kempen, J. Prevalence of agerelated macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 122, p.564-572, 2004.
3. Piermarocchi S. et al. Quality of Vision Index: a new method to appraise visual function changes in agerelated macular degeneration. *Eur J Ophthalmol.*; 21(1)p..55-66. 2011.
4. Klein, R et al. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*.104, p.7-21. 1997.
5. Van Leeuwen, R et al. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch.Ophthalmol*. 121, p.519-26. 2003.
6. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularizationMacular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 111, p.1189-99. 1993.
7. Bunce Catey and Wormald Richard. Leading causes of certification for blindness and partial sight in England and Wales. *BMC Public Health* 6(58);p. 1-7, 2006.
8. Bhutto I., Luty 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); p.295-317, 2012.
9. 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, p.367-74, 1995.
10. Chakravarthy U. et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and metaanalysis. *BMC.Ophthalmol*.p.1471, 2010.
11. Smith W. et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 108, p.697-704, 2001.
12. Vingerling, J. et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* , 102, p.205-10, 1995.
13. Klein R. et al. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology* , 106, p.1056-65, 1999.

14. Cruickshanks K. et al. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. The Col-24 Age-Related Macular Degeneration - Etiology, Diagnosis and Management - A Glance at the Future or the Wisconsin Study of Age-Related Maculopathy. *Arch.Ophthalmol* , 115, p.242-50, 1997.
15. Klein R. et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology*, 113, 373-80, 2006.
16. Hageman G.S. et al. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immunemediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog.Retin.Eye Res.*, 20, 705-32, 2001.
17. Khan J.C. et al. Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight. *Br.J.Ophthalmol.*, 90, 29-32, 2006.
18. Sandberg M.A. et al. Iris pigmentation and extent of disease in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol. Vis.Sci.*, 35, 2734-40, 1994.
19. Holz F.G. et al. Decreasing stromal iris pigmentation as a risk factor for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 117, p.19-23, 1994.
20. Mitchell P., Smith W., Wang J.J. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 105, 1359-63. 1998.
21. Fraser-bell S. et al. Ocular risk factors for age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am.J.Ophthalmol*, 149, p.735-40, 2010.
22. Ikram M.K. et al. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis.Sci*, 44, 3778-82, 2003.
23. Risk factors associated with age-related macular degeneration A case-control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study report Age-Related Eye Disease Study Research Group. *Ophthalmology*, 107(3), 2224-32, 2000.
24. Xu L. et al. Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. *Br.J.Ophthalmol*, 90, 1087-90, 2006.
25. Shahid H. et al. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *Br.J.Ophthalmol*, 96, 427-31, 2012.
26. Snow K.K., Seddon J.M. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol.*, 6, 125-43, 1999.
27. Mccarty C.A. et al. Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Arch.Ophthalmol.*, 119, 1455-62, 2001.
28. Smith W., Mitchell P., Leeder S.R. Smoking and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch.Ophthalmol.*, 114, 1518-23, 1996.

29. West S.K. et al. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch.Ophthalmol.*, 107, 875-9, 1989.
30. Khan J.C. et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br.J.Ophthalmol.* 90, 75-80, 2006.
31. Coleman A.L. et al. The association of smoking and alcohol use with age-related macular degeneration in the oldest old: the Study of Osteoporotic Fractures. *Am.J.Ophthalmol.*, 149, 160-9, 2010.
32. Chakravarthy U. et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology*, 114, 1157-63, 2007.
33. Hammond B.R. Jr., Wooten B.R., Snodderly D.M. Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age-related macular degeneration. *Vision Res.*, 36, p.3003-3009, 1996.
34. Sastry B.V., Hemontolor M.E. Influence of nicotine and cotinine on retinal phospholipaseA2 and its significance to macular function. *J Ocul.Pharmacol.Ther.*,14, p.447-458, 1998.
35. Espinosa-Heidmann D.G. et al. Cigarette smoke-related oxidants and the development of sub-RPE deposits in an experimental animal model of dry AMD. *Invest Ophthalmol. Vis.Sci*, 47, 729-37, 2006.
36. Tuo J., Bojanowski C.M., Chan C. Genetic factors of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.*, 23, 229-249, 2004.
37. Rodrigues, E.B. Inflammation in dry age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 143-152, 2007.
38. Donoso L.A. et al. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.*, 51, 137-152, 2006.
39. Grenn W.R. Histopathology of age-related macular degeneration. *Molecularvision*, 5, 27, 1999.
40. Guymer R., Luthert P., Bird A. Changes in Bruch's membrane and related structures with age. *Progress in retinal and eye research.*, 18(1), p.59-90, 1999.
41. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev.*,85, p.845-881, 2005.
42. Inatani M., Tanihara H. Proteoglycans in retina. *Progress in retinal and eye research*. 21(5), p.429-447, 2002.

43. Strunnikova N. Survival of retinal pigment epithelium after exposure to prolonged oxidative injury: a detailed gene expression and cellular analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 45(10), p.3767-3777, 2004.
44. Winkler B. et al. Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Mol Vis.* (1999).
45. Montezuma S.R., Sobrin L., Seddon J.M. Review of genetics in age related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 22.,p.229-240, 2007.
46. Qin S., Rodrigues G.A. Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of age-related macular degeneration. In: *Handbook of Free Radicals: Formation, Types and Effects* (Kozyrev D & Slutsky V, eds), p. 167-196, 2010.
47. Rodrigues E.B. Inflammation in dry age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 221:143-152, 2007.
48. Kawashima A. et al. Fragments of genomic DNA released by injured cells activate innate immunity and suppress endocrine function in the thyroid. *Endocrinology* 152:1702-1712, 2011.
49. Zhang Q. et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 464:104-107., 2010.
50. Kaneko H. et al. DICER1 deficit induces Alu RNA toxicity in age-related macular degeneration. *Nature* 471:325-330, 2011.
51. Shiose S. et al. Toll-like receptor 3 is required for development of retinopathy caused by impaired all-trans-retinal clearance in mice. *J Biol Chem.*, 23(4): 196-202, 2011.
52. Cohen I. Differential release of chromatin-bound IL-1 α discriminates between necrotic and apoptotic cell death by the ability to induce sterile inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:2574-2579, 2010.
53. Di Virgilio F. Liaisons dangereuses: P2X(7) and the inflammasome. *Trends Pharmacol Sci* 28:465-472, 2007.
54. Yang D. et al. Activation of P2X Receptors Induces Apoptosis in Human Retinal Pigment Epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:1522-1530, 2010.
55. Idzko M. et al. Extracellular ATP triggers and maintains asthmatic airway inflammation by activating dendritic cells. *Nat Med* 13:913-919, 2007.
56. Arimura N. et al. Intraocular expression and release of high-mobility group box 1 protein in retinal detachment. *Lab Invest* 89:278-289, 2009.
57. Alam M.U. et al. Transgenic expression of Hsc70 in pancreatic islets enhances autoimmune diabetes in response to beta cell damage. *J Immunol* 183:5728-5737, 2009.

58. Howes K.A. et al. Receptor for advanced glycation end products and age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:3713-3720, 2004.
59. Babelova A. et al. Biglycan, a danger signal that activates the NLRP3 inflammasome via toll-like and P2X receptors. *J Biol Chem* 284:24035-24048, 2009.
60. Garg A.D. et al. Photodynamic therapy: illuminating the road from cell death towards anti-tumour immunity. *Apoptosis* 15:1050-1071, 2010.
61. Grossniklaus, H.E. et al. Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Molecular vision*, 119-126, 2002.
62. Ohno-Matsui K. et al. Novel mechanism for age-related macular degeneration: an equilibrium shift between the angiogenesis factors VEGF and PEDF. *J. Cell. Physiol.* 189, 323-333, 2001.
63. Carmeliet P. and Tessier-Lavigne M. Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring. *Nature* 436 (7048), 193-200, 2005.
64. Takahashi H. and Shibuya M., "The vascular endothelial growth factor (VEGF)/ VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions," *Clinical Science*, vol. 109, no. 3, pp. 227–241, 2005.
65. Sethi C.S. et al. Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *Br. J. Ophthalmol.* 84, 654-666, 2000.
66. Griffioen A. AG-3340 (Agouron Pharmaceuticals Inc) *IDrugs*. 3 (3), 336-345, 2000.
67. Tratsk K.S., Thanos S. UV irradiation causes multiple cellular changes in cultured human retinal pigment epithelium cells. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 241 (10), 852-859, 2003.
68. Ogata N. Decrease of pigment epithelium-derived factor in aqueous humor with increasing age. *Am. J. Ophthalmol.* 137 (5), 935-936, 2004.
69. Schwesinger C. et al. Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium. *Am J Pathol* 158, 1161-1172, 2001.
70. Afshari FT. et al. Integrin activation or alpha 9 expression allows retinal pigmented epithelial cell adhesion on Bruch's membrane in wet age-related macular degeneration. *Brain*. Feb;133(Pt 2):448-64, 2010.
71. Ferris F.L. et al. Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 120:844–851, 2013.
72. Curcio C.A. et al. Peripapillary chorioretinal atrophy: Bruch's membrane changes and photoreceptor loss. *Ophthalmology*. 107, 334-343, 2000.

73. Hazin R. et al. Age- Related Macular Degeneration: A Guide for the Primary Care Physician. *Journal of the National Medical Association*. 101, 134-138, 2009.
74. Kliffen M. et al. Morphologic changes in agerelated maculopathy. *Microscopy Research and Technique*. 36 (2), 106–122, 1997.
75. Penfold P.L. et al. Immunological and aetiological aspects of macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*; 20 (3), p.385–414. 2001.
76. Mettu P.S. et al. Retinal pigment epithelium response to oxidant injury in the pathogenesis of early age-related macular degeneration. *Molecular Aspects of Medicine*; 33, 376-398. 2012.
77. Fine S.L. et al. Age related macular degeneration. *N Engl J Med*. 342, 483-492, 2000.
78. Maguire P., Vine A.K. Geographic atrophy of retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*. 102, 621-625, 1986.
79. Schatz H., McDonald H.R. Atrophic macular degeneration: rate of spread of geographic atrophy and visual loss. *Ophthalmology*. 96, 1541-1551, 1989.
80. Sunness J.S. et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and the good visual acuity. *Ophthalmology*. 104, 1677-1691, 1997.
81. Strunnikova N. et al. Survival of retinal pigment epithelium after exposure to prolonged oxidative injury: a detailed gene expression and cellular analysis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 45 (10), 3767–3777, 2004.
82. D’Souza Y., Jones C.J.P., Bonshek R. Glycoproteins of drusen and drusen-like lesions. *JMol Hist*. 39, p.77-86, 2008.
83. Green S.N., Yarian D. Acute tear of the retinal pigment epithelium. *Retina*. 3, 16-20, 1983.
84. Yannuzzi L.A., Gitter K.A., Schatz H. Detachment of the retinal pigment epithelium. *The Macula: A Comprehensive Text and Atlas*. Baltimore: Williams and Wilkins, 166-179, 1979.
85. Gass J.D.M. Pathogenesis of disciform detachment of neuroepithelium III. Senile disciformmacular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 63, 617-644, 1967.
86. Lujan B.J. Revealing Henle’s Fiber Layer Using Spectral-domain OCT. *Retin Physician* 8(1) 16-17, 2011.
87. Lim L.S. et al. Age-related macular degeneration. *Lancet*, 379: 1728–38, 2012.
88. El Maftouhi Q., Wolff B., Faysse M.M. Kystes rétiniens externes dans la dégénérescence maculaire liée à l’âge exsudative : un nouvel aspect de l’OCT. *J Fr d’Ophtalmol*. ;33 : 605-609, 2010.

89. Talu S.D., Talu S., Use of OCT Imaging in the Diagnosis and Monitoring of Age Related Macular Degeneration, in Age Related Macular Degeneration. The recent advances in basic research and clinical care, ed. Gui-Shuang Ying, Rijeka, Intech, p.437-445 2012.
90. Huang D. et al. Optical coherence tomography. *Science* 22 1178-1181, 1991.
91. Hee M.R. et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 113 1019 – 1029, 1995.
92. Holz F.G. Spaide R.F. Essentials in ophthalmology. Medical Retina, Berlin Heidelberg, p.112-125.2005.
93. Kiernan D.F. et al. Prospective Comparison of Cirrus and Stratus Optical Coherence Tomography for Quantifying Retinal Thickness. *Am J Ophthalmol.* 147 267-275, 2009.
94. Manjunath V. et al. Analysis of Choroidal Thickness in Age-Related Macular Degeneration Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.*, 152: 663–668, 2011.
95. Krebs I. et al. Posterior Vitreomacular Adhesion: A Potential Risk Factor for Exudative Age-related Macular Degeneration? *Am J Ophthalmol.* 144: 741-746, 2007.
96. Penha F.M. et al. Quantitative Imaging of Retinal Pigment Epithelial Detachments Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.*, 153:515–523, 2012.
97. Keane P.A., Sadda S.R. Predicting visual outcomes for macular disease using optical coherence tomography. *Saudi Journal of Ophthalmology.* 25 145-158, 2011.
98. Lo Guidice G. Age-Related Macular Deneration – Etiology, Diagnosis and Management – A Glance at the Future. ISBN 978-953-51-1113-9, p.144, 2013.
99. Diana V., Флуоресцентная ангиография остается золотым стандартом ранней диагностики субретинальной неоваскуляризации. *Новое в офтальмологии.* Nr.4; с.40., 2010.
100. Ying G.S. Age related macular degeneration – the recent advances in basic research and clinical care. ISBN 978-953-307-864-9, p.273-288, 2012.
101. Figueroa M. et al. Long-term effect of laser treatment for dry age-related macular degeneration on choroidal hemodynamics. *Am J Ophthalmol*, 141:863-867, 2006.
102. Xu W. et al. Association of risk factors for choroidal neovascularization in aged-related macular degeneration with decreased foveolar choroidal circulation. *Amer J. Ophthalmol.*, 150:40-47, 2010.
103. Jiang W., Chiou G.C.Y. Effects of hydralazine on ocular blood flow and laser-induced choroidal neovascularization in vivo and endothelial cells in vitro. *International J. Ophthalmol.* 8: 2359-2363, 2008.

104. Shen, Y. et al. Effects of tetramethylpyrazine on RPE degeneration, choroidal blood flow and oxidative stress of RPE cells. *International J. Ophthalmol*, 10:1843-1847, 2010.
105. Zhuang, P., Shen, Y., Chiou, G.C.Y. Effects of flavone on ocular blood flow and formation of choroidal neovascularization. *International J. Ophthalmol*, 10:1455-58, 2010.
106. Shen, Y., Zhang W.Y., Chiou G.C.Y. Effects of naringenin on NaIO₃-induced retinal pigment epithelium degeneration and laser-induced choroidal neovascularization in rats. *International J. Ophthalmol*, 10:1-4, 2010.
107. Zhuang P.et al. Effect of quercetin on formation of choroidal neovascularization (CNV) in age-related macular degeneration (AMD) *Eye Sci.* 26:23-29, 2011.
108. Shen, Y.et al. Effects of guanabenz on rat AMD models and rabbit choroidal blood flow. *The Open Ophthalmol. J.*, 5:27-31, 2011.
109. Zou Y.H., Chiou G.C.Y. Pharmacological therapy in AMD. *International J Ophthalmol*, 5:8-18, 2005.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Karmel M. The other AMD; Dry but drawing research attention *Eye Net. Amer. Academy Ophthalmol.*p284-289 2011.
114. Patel M and Chan C.C. Immunological aspects of age related macular degeneration. *Semi Immunopathol.*, 30:97-110, 2008.
115. Edwards A.O. et al. Complement factor H polymorphism and agerelated macular degeneration. *Science.* 308:421-424, 2005.
116. Arons, I. AMD update 6: An overview of new treatments for dry AMD. *Ophthalmology.* 28: p.34-42, 2009.
117. Khavinson V.Kh. Perspectives of application peptide bioregulators for resource vital function increase. *Российский семейный врач*, 17(3), p.11-14, 2013.

118. Khavinson V. Kh. et al. Morphofunctional Fundamentals for Peptide Regulation of Aging. *Biology Bulletin Reviews*. 1(4), p.389–393, 2011.
119. Korkushko O.V. et al. Peptide Geroprotector from the Pituitary Gland Inhibits Rapid Aging of Elderly People: Results of 15-Year Follow-Up. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 151(3), p.366–369, 2011.
120. Trofimova S.V. Results and perspectives of peptide bioregulators application in ophthalmology. *Российский семейный врач*, 17(3), p.14-15, 2013.
121. Sivak J. M. The aging eye: common degenerative mechanisms between the Alzheimer's brain and retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 30(54), p.871–880, 2013.
122. ECT Technology. Neurotech Website. http://www.neurotechusa.com/product_tech.asp. October, 2007.
123. Graroudas E,S. et al. Pegaptanib for neovascular age related macular degeneration. *N Engl J Med* 351(27):2805-16, 2004.
124. Rosenfeld P.J. et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.*, 355:1419-31, 2006.
125. Brown D.M. et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.*, 355:1432-44, 2006.
126. Lalwani G.A. et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO study. *Am J Ophthalmol* 148(1):43-58, 2009.
127. Boyer D.S. et al. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 116(9):1731-9, 2009.
128. Meyer CH, Eter N, Holz FD. SUSTAIN Study Group. Ranibizumab in Patients With Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration. Interim Results From the Sustain Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: E-Abstract 273, 2008.
129. Brown D.M., Wang O.W., Scott L.C. HORIZON extension trial of Ranibizumab for wet AMD: subanalysis of year 1 results. AAO/SOE Joint Annual Meeting, Atlanta, Georgia, USA., p.124-141, 2008.
130. Kabbavare F. et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.*, 21:60-5, 2003.
131. Hurwitz H. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 350:2335-42, 2004.

132. Michels S.S. et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration. Twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 112(6):1035-47, 2005.
133. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 36(4):331-5, 2005.
134. Shahar J. et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 26(3):262-9, 2006.
135. Lazic R, Gabric N. Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 245(1):68-73, 2007.
136. Arevalo J.F. et al. Intravitreal Bevacizumab for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration at Twenty-four Months: The Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Ophthalmology*, p.1974-1981, 2010.
137. Gamulescu M.A. et al. Bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol.*, 30(3):261-6, 2010.
138. Fong D.S. et al. Intravitreal Bevacizumab and Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration: A Multicenter, Retrospective Study. *Ophthalmology* 117(2):298-302, 2010.
139. Shaha AR, Del Priore LV. Duration of action of intravitreal ranibizumab and bevacizumab in exudative AMD eyes based on macular volume measurements. *Br J Ophthalmol.*, 93(8):1027-32, 2009.
140. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 364(20):1897-908, 2011.
141. Shen J. et al. Suppression of ocular neovascularization with siRNA targeting VEGF receptor 1. *Gene Ther* 13(3):225-34, 2006.
142. Bruce I. MAWE Blind and partially sighted adults in Britain: the RNIB survey. *London HSMO* 1991.
143. Branch L.G, Horowitz A, Carr C. The implications for everyday life of incident self-reported visual decline among people over age 65 living in the community. *Gerontologist*, 29, 359-65, 1989.
144. Mitchell J. et al. Perceived quality of health care in macular disease: a survey of members of the Macular Disease Society. *Br.J Ophthalmol*, 86, 777-81, 2002.

145. Mitchell J., Bradley C. Psychometric evaluation of the 12-item Well-being Questionnaire for use with people with macular disease. *Qual.Life Res.*, 10, 465-73, 2001.
146. Campbell M.K.et al. Medical conditions associated with driving cessation in community-dwelling, ambulatory elders. *J.Gerontol.* SS234., p.230, 1993.
147. Philp I. Developing a National Service Framework for older people. *J Epidemiol Community Health*, 56, 841-2, 2002.
148. Scuffham P., Chaplin S., Legood R. Incidence and costs of unintentional falls in older people in the United Kingdom. *J Epidemiol Community Health*, 57, 740-4, 2003.
149. Statistica Moldovei. Biroul Național de Statistică. <http://statbank.statistica.md/>
150. Максимов И.Б., Савостьянова С.А., Закиева С.А., Комплексная терапия различных стадий инволюционной центральной хориоретинальной дистрофии сетчатки. Ретиналамин – нейтропротекция в офтальмологии. Стр. 12-17, Наука 2007.
151. Трофимова С.В., Максимов И.Б., Нероев В.В. Регуляторное действие пептидов сетчатки. — СПб. 160 с.: ООО «Фирма КОСТА», 2004.
152. Ernst E., Schmidt K. Homotoxicology – a review of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 60: 200-306, 2004.
153. Valentiner U.et al. The effect of homeopathic plant extract solution on hte cell proliferation of human cutaneous fibroblasts in vitro. *Forschende Komplementärmedizin und klassische naturheilkunde* 10: 122-127, 2003.
154. Porozov S. et al. Inhibition of IL β 1 β and TNF alfa secretion from resting and activated human immunocytesbz the homeopathic medication wtih Traumeel S. *Clinical and Developmental Immunology* 11:143-149, 2004.
155. Pascual-Carpe F. et al. In vivo treatment of melanoma (B16F10) with a homeopathic agent and with a cytokine (IFN-alfa). *Oncology Research* 16(5): 211-216, 2006.
156. Todurov I.M. et al. Application of antihomotoxic preparations in complex treatment of early inflammatory complications, occurring after gastrointestinal operations. *Klin. Khir.* p. 2-5, 2009.
157. Brumaru A. Activitatea imunoreglatoare a preparatului BioR în tratamentul tuberculozei pulmonare. Teză de doctor în medicină, Chișinău, 2007.
158. Ghinda S., Rudic V., Darii V., Bulimaga V., Chiriac T., Parii A. Acțiunea preparatului BioR asupra reactivității imunologice și rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară „in vitro” // *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (științe biologice, chimice și agricole)*, 3 (294), p. 100-107, 2004.

159. Ceban E., Tanase A., Rudic V. Eficacitatea administrării preparatului BioR pacienților cu suspiciu de patologie prostatică. *Arta Medica*, 5(38): 55-61, 2009.
160. Le M. et al. Improvement of Retinal Function in Early Age-Related Macular Degeneration After Lutein and Zeaxanthin Supplementation: A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial. *Am J Ophthalmology*, 154(4); 625-634, 2012.
161. Le M. et al. Effect of Lutein and Zeaxanthin on Macular Pigment and Visual Function in Patients with Early Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 119(11); 2290-97, 2012.
162. Novak J.Z. Age-related macular degeneration (AMD): a critical appraisal of diet and dietary supplements as therapeutic modalities. *Ophthalmology*, 4; 2-16, 2012.
163. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Secondary Analyses of the Effects of Lutein/Zeaxanthin on Age-Related Macular Degeneration Progression AREDS2 Report No. 3. *JAMA Ophthalmology* 132(2); 142-149, 2014.
164. Berra E., Ginouvès A., Pouysségur J. The hypoxia-inducible-factor hydroxylases bring fresh air into hypoxia signalling. In: *EMBO Rep.* vol. 7, nr. 1, p. 41-45, 2006.
165. Folkman J. Incipient angiogenesis. In: *J Natl Cancer Inst.* vol. 92, nr. 2, p. 94-95, 2000.
166. Kur J. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Progress in Retina and Eye Research*, 31(5); 377-406, 2012.
167. Casswell A.G., Kohen D., Bird, A.C. Retinal pigment epithelial detachment in the elderly: classification and outcome. *Br J Ophthalmol.* 69, p. 379-403, 1985.
168. *Novotny H.R., Alvis D.L.* A method of photographing fluorescence in circulating in the human retina // *Circulation*. Vol.24. – Nr.1. – P.82-86. 1961.
169. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials // *Arch Ophthalmol.* Vol. 109. — P. 1109–1114. 1991.
170. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials // *Arch. Ophthalmol.* Vol. 111. — P. 1200–1209., 1993
171. Klein M. L., Jorizzo P. A., Watzke R. C. Growth features of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. Vol. 96. — P. 1416–1421., 1989.

172. Vander J. F., Morgan C. M., Schatz H. Growth rate of subretinal neovascularization in age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. Vol. 96. — P. 1422–1429., 1989.
173. Yannuzzi L. A., Rohrer K. T., Tindel L. J. et al. Fluorescein angiography complication survey // *Ophthalmology*. Vol. 93. — P. 611–617., 1986.
174. Kwiterovich K. A., Maguire M. G., Murphy R. P. et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study // *Ophthalmology*. Vol. 98. — P. 1139–1142., 1991.
175. Soubrane G., Coscas G. Age-related macular degeneration // *Rev.Prat.*, Vol.46, Nr.14, p.1722-1729., 1996.
176. Soubrane G., Coscas G., Francois C., Koenig F. Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration; natural history and early laser treatment // *Ophthalmology*, Vol.97, p.649-657. 1990
177. Yannuzzi L. A., Negrao S., Iida T. et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*. Vol. 21. — P. 416–434., 2001.
178. Spaide R. F., Yannuzzi L. A., Slakter J. S. et al. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy // *Retina*. Vol. 15. — P. 100–110. 1995.
179. Friedman D. S., O'Colmain B. J., Munoz B. et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States // *Arch. Ophthalmol*. Vol. 122. — P. 564–572. 2004.
180. Sho K., Takahashi K., Yamada H. et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics // *Arch. Ophthalmol*. Vol. 121. — p. 1392–1396., 2003.
181. Andronic S. Metode moderne de diagnostic în degenerescenta maculară legată de vârstă. *Anale științifice. USMF „Nicolae Tstemițanu” din Republica Moldova*. Ediția XIII, vol. 4, p. 359-368., 2012.
182. Cușnir V. Andronic S., Cușnir Vit. Bevacizumab - un remediu contemporan în tratamentul degenerescentei maculare legate de vârstă forma exudativă. *Materialele Conferinței științifico-practice consacrată aniversării a 140 ani de la fondarea Spitalului Clinic Municipal Bălți. „Actualități în acordarea asistenței medicale”* p.51-56, 2012
183. Cușnir V., Andronic S., Grumeza V. Apreciera eficacității tratamentului degenerescentei maculare legate de vârstă cu biopreparatul-Retinalamin și a complexului de carototinoizi și vitamine-Ocuvite. *Conferinta a VIII-a științifico-practică a Oftalmologilor din RM, cu participare internațională, 23-25 septembrie 2010, Actualuități în oftalmologie*, p.85-86, 2010.
184. Cușnir V., Negară A., Andronic S., Apreciera eficacității tratamentului cu biopreparatul retinalamin a pacienților cu degenerescentă maculară legată de vârstă. *Anale științifice Ediția a XII-a Vol.4 Probleme clinic-chirurgicale*., p.367-371. Chișinău 2011

185. Cușnir V. et al. Nivelul asistenței medicale oftalmologice acordate populației municipiului chișinău în cadrul instituțiilor medico-sanitare publice. *Anale științifice Ediția a XIII-a Vol.4 Probleme clinic-chirurgicale*, p.372-377. Chișinău 2012
186. Andronic S., Cusnir V., Cusnir Vit. The efficacy in administration of avastin (bevacizumab) in age related macular degeneration. 4th International Medical Congress for Students and Young Doctors, May 17-19, Chisinau, Republic of Moldova, p.188., 2012,
187. Andronic S., Cușnir V., Negară A. Apreciera eficacității tratamentului complex cu Traumel S și Lymphomyosot în degenerescenta maculară legată de vârstă. *Arta Medica I-a Conferință Internațională de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova*, 21 Septembrie, p.11-12., 2012
188. 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
189. Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, Fine SL, Green WR. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina*; 14 (2): 130-142. 1994.
190. 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.
191. Williams R.A., Brady B.L., Thomas R.J. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch. Ophthalmol*. 116 (4): 514–520., 1998.

Acte de implementare în practică

"APROB"

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

"09" ianuarie 2017 a.

ACTUL nr. 1

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODA DETERMINĂRII SENSIBILITĂȚII RETINEI MACULARE APLICÎND PERIMETRIA COMPUTERIZATĂ UTILIZÎND PROGRAMA 10-2 (10 GRADE) LA PACIENȚII CU DEGENERESCENTĂ MACULARĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ (DMLV)".

2. Autorii: ANDRONIC Serghei, doctorand, CUȘNIR Valeriu, prof. univ., dr. hab. în șt. med., NEGARĂ Anatol, dr. în șt. med., conf. univ.

3. Numarul inovației 5540 din 02 ianuarie 2017 a.

4. Unde și când a fost implementată: În IMSP SCM „Sfânta Treime” în perioada 01 septembrie 2011– 01 decembrie 2015a.

5. Eficacitatea implementării: La toți pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă s-a depistat un prag scăzut a sensibilității maculare în urma aplicării perimetriei computerizate programa 10-2. Valorile au fost estimate în „dB”. Cel mai mic prag s-a determinat la pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă forma exsudativă, valorile prezentau o medie de 5-6 dB, valori mai ridicate sau determinat la pacienții cu forma atrofică cu o medie de pînă la 14-15 dB.

În urma folosirii metodei date utilizînd aparatul Carl Zeiss Humphrey 740i a fost posibil de a determina sensibilitatea retinei maculare (dB) pentru a aprecia gradul de afectare a funcției zonei maculare și eficacitatea tratamentului aplicat în dependență de forma și stadiul patologiei. A fost posibil de a monitoriza corelația dintre acuitatea vizuală, grosimea retinei maculare și sensibilitatea maculei (creștere sau diminuare).

6. Obiecții/Propuneri: După aplicarea tratamentului s-a determinat o creștere a valorilor perimetriei computerizate în dependență de metoda de tratament aplicată, valorile variau de la 3-5 dB pentru forma exsudativă și 6-13 dB pentru forma atrofică. Aplicarea perimetriei computerizată utilizînd aparatul Carl Zeiss Humphrey 740i cu programa 10-2 (10 grade) la toți pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă pînă și după tratament.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP SCM „Sfânta Treime”

Conf. cerc. dr. în șt. med.

Șef departament știință,

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.



Ghenadie CUROCICHIN

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

“09” ianuarie 2017 a.

ACTUL nr. 2

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-didactic)

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* “METODA APLICĂRII TOMOGRAFIEI ÎN COERENȚĂ OPTICĂ (TCO) LA PACIENȚII CU DEGENERESCENTĂ MACULARĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ (DMLV)”.

2. *Autorii:* **Autorii:** ANDRONIC Serghei, doctorand, CUȘNIR Valeriu, prof. univ., dr. hab. în șt. med., NEGARĂ Anatol, dr. în șt. med., conf. univ

3. *Numarul inovației 5541 din 02 ianuarie 2017 a.*

4. *Unde și când a fost implementată:* În IMSP SCM „Sfânta Treime” în perioada 01 octombrie 2012 – 01 decembrie 2015

5. *Eficacitatea implementării:* La toți pacienții cu DMLV forma atrofică am depista prezența de druze ce au fost prezente la 264 ochi, în timp ce în forma exsudativă prezența druzelor au fost la 30 ochi. Aplicând TCO a fost posibil de a determina consistența druzelor. După densitate, toate druzele au fost clasificate în: a) Dure; b) Moi; c) Cuticulare (laminare, difuze). Aplicând tomografia în coerență optică (TCO) am stabilit patru stadii de evoluție a patologiei: 1. Precoce (117 ochi 34,11%); 2. Intermediar (137 ochi 39,94%); 3. Tardiv (84 ochi 24,49%); 4. Final (5 ochi 1,46%). Edemul macular cistoid reprezintă una din complicațiile precoce la pacienții cu DMLV forma exsudativă.

În urma aplicării tomografiei în coerență optică cu aparatul Carl Zeiss Cirrus HD-OCT model 4000, a fost posibil de a termina modificările retinei maculare în detalii cu dimensiuni până la 5 micrometri, de a vizualiza toate straturile retinei inclusiv primele modificări a membranei Bruch, care nu sunt vizibile la oftalmoscopie. TCO ne-a oferit posibilitatea de a vizualiza modificările maculare în DMLV așa ca: druze maculare (mici, medii, mari), decolarea de epiteliu pigmentat, decolarea de retină neurosensorială și prezența edemului macular, depistarea membranelor neovasculare. Metoda dată ne-a oferit posibilitatea de a studia în detalii straturile retinei afectate.

6. **Obiecții/Propuneri** Aplicarea TCO ne-a permis să apreciem prezența de edem macular cistoid. La 68 ochi cu edem macular a fost depistat că grosimea retinei a crescut semnificativ cu valori de la 380 la 520 micrometri. Alte semne sugestive a edemului macular cistoid au fost hiporeflexivitatea straturilor externe și prezența unor spații chistice intraretiniene de diferite dimensiuni. La unii 59 ochi am depistat și o decolare seroasă a retinei neurosensoriale. Tomografia în coerență optică (TCO) ca metodă de elecție la toți pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă pentru a determina modificările retinei până și după tratament.

Prezența inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP SCM „Sfânta Treime”
Conf. cercet. dr. în șt. med.

Șef Departament Știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.



Oleg CRUDU
Ghenadie CUROCICHIN

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

“09” ianuarie 2017 a.

ACTUL nr. 3

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: “METODA DE TRATAMENT LA PACIENȚII CU DEGENERESCENTĂ MACULARĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ FORMA EXSUDATIVĂ PRIN ADMINISTRAREA INTRAVITRIANĂ DE ANTI-VEGF (BEVACIZUMAB)”.

2. Autorii: ANDRONIC Serghei, doctorand, CUȘNIR Valeriu, prof. univ., dr. hab. în șt. med., NEGARĂ Anatol, dr. în șt. med., conf. univ., CUȘNIR Vitalie, medic

3. Numarul inovației 5542 din 01 ianuarie 2017 a.

4. Unde și când a fost implementată: În SCCF din RM în perioada 01 septembrie 2010– 01 decembrie 2014

5. Eficacitatea implementării: La toți ochii cu degenerescență maculară legată de vârstă forma exsudativă s-a administrat intravitriean 1,25mg 0,05 ml Anti-VEGF (Bevacizumab). Procedura s-a repetat o dată la 30 zile în număr de 3 injecții, cu monitorizarea evoluției patologiei aplicând TCO, CVC, AV după fiecare injecție aplicată. După a treia verificare s-a depistat o diminuare a grosimei retinei maculare de la $256,92 \pm 5,3$ până la $81,67 \pm 5$ micrometri cu diminuarea edemului macular în 90% cazuri. Acuitatea vizuală a crescut de la 0,05 la 0,3 în 90% cazuri. La examenul perimetriei computerizate a fost determinat că suprafața scotomei centrale s-a micșorat în 61,43% cazuri.

6. Obiecții/Propuneri În urma administrării intravitriene de Anti-VEGF (Bevacizumab) induce la diminuarea edemului macular cu micșorarea grosimei retinei maculare și inhibarea membranelor neovasculare, ca rezultat are loc îmbunătățirea funcțiilor vizuale. Aplicarea intravitriene de Anti-VEGF (Bevacizumab) la toți pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă forma exsudativă confirmată prin TCO.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director SCCF din RM

Șef Departament Știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.



Vitalie STAROȘ

Ghenadie CUROCICHIN

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

“09” ianuarie 2017 a.

ACTUL nr. 4

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-didactic)

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* “ METODA DE TRATAMENT A PACIENȚILOR CU DEGENERESCENTĂ MACULARĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ (DMLV) FORMA ATROFICĂ PRIN ADMINISTRAREA PARABULBARĂ A BIOREGLATORULUI PEPTIDIC RETINALAMIN”.

2. *Autorii:* ANDRONIC Serghei, doctorand, CUȘNIR Valeriu, prof. univ., dr. hab. în șt. med., NEGARĂ Anatol, dr. în șt. med., conf. univ.,

3. *Numarul inovației 5543 din 01 ianuarie 2017 a.*

4. *Unde și când a fost implementată:* IMSP SCM „Sfânta Treime” în perioada 01 septembrie 2010–01 decembrie 2014:

5. *Eficacitatea implementării:* La toți ochii cu degenerescență maculară legată de vârstă forma atrofică s-a administrat parabulbar în spațiul subtenonian bioreglatorul peptidic Retinalamin 5 mg cu o durată de 10 zile. Procedura s-a repetat o dată la 6 luni cu monitorizarea evoluției patologiei aplicând TCO, CVC, AV după fiecare cură de tratament (în total 3). După a treia verificare s-a determinat o diminuare a grosimei retinei maculare de la $86,2 \pm 5,3$ până la $41,67 \pm 3$ micrometri cu aplanarea moderată a decolărilor de EPR în 34% cazuri. Acuitatea vizuală a crescut de la 0,09 la 0,3 în 62% cazuri. La examenul perimetriei computerizate a fost determinat că suprafața scotomei centrale s-a micșorat în 51,3% cazuri.

6. *Obiecții/Propuneri:* În urma administrării parabulbare a bioreglatorului peptidic Retinalamin 5mg la pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă forma atrofică induce la micșorarea grosimei retinei maculare în stadiul tardiv (III) și creșterea funcțiilor vizuale.

Aplicarea parabulbară a bioreglatorului peptidic Retinalamin 5mg la toți pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă forma atrofică confirmată prin TCO

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP SCM „Sfânta Treime”
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

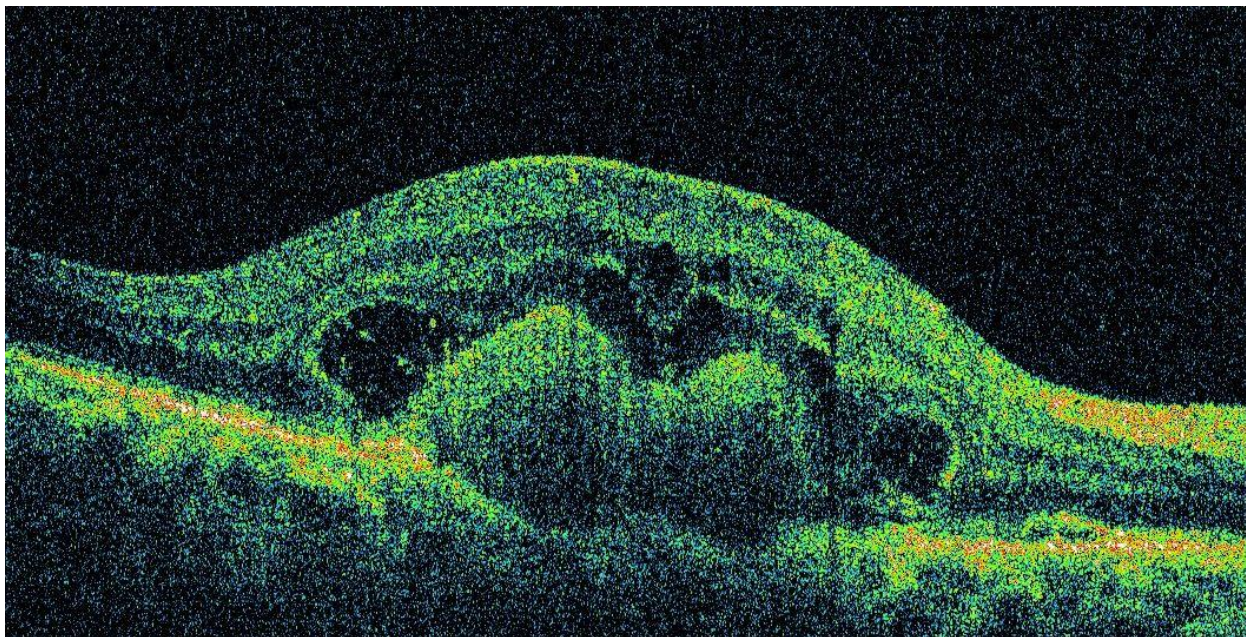
Șef Departament Știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Oleg CRUDU

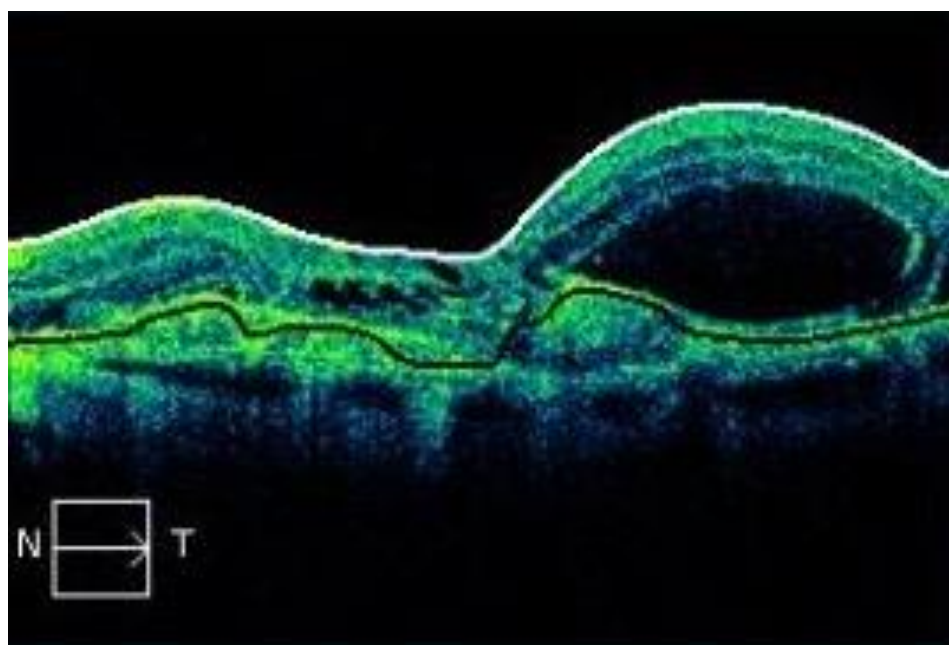
Ghenadie CUROCICHIN



DMLV forma exsudativă cu prezența de MNV în imagine tomografică și fotografie de retină



Angiofluorografia retinei și imagine tomografică, DMLV forma exsudativă
cu prezența de MNV ocultă



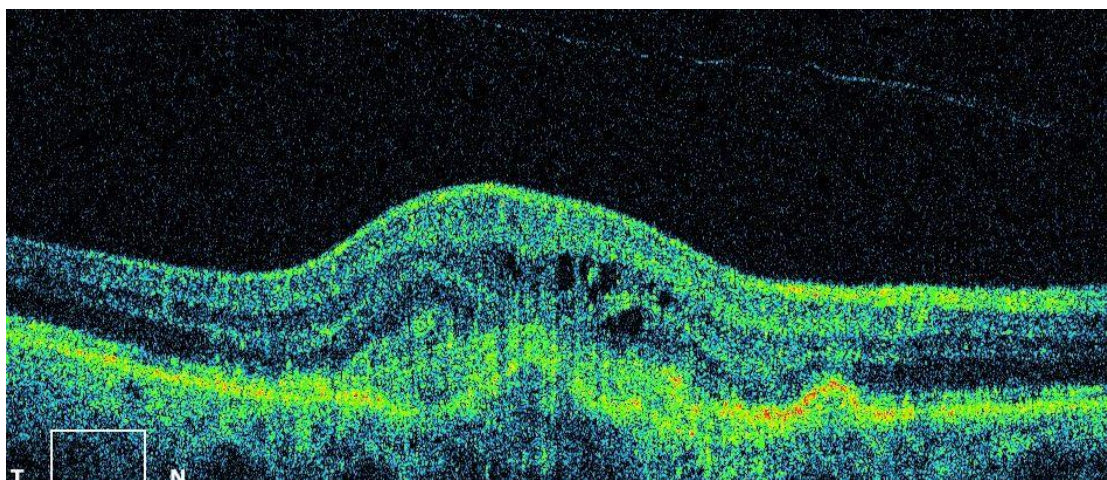
DMLV forma exsudativă cu prezența de hemoragii masive retiniene

24/10/2011

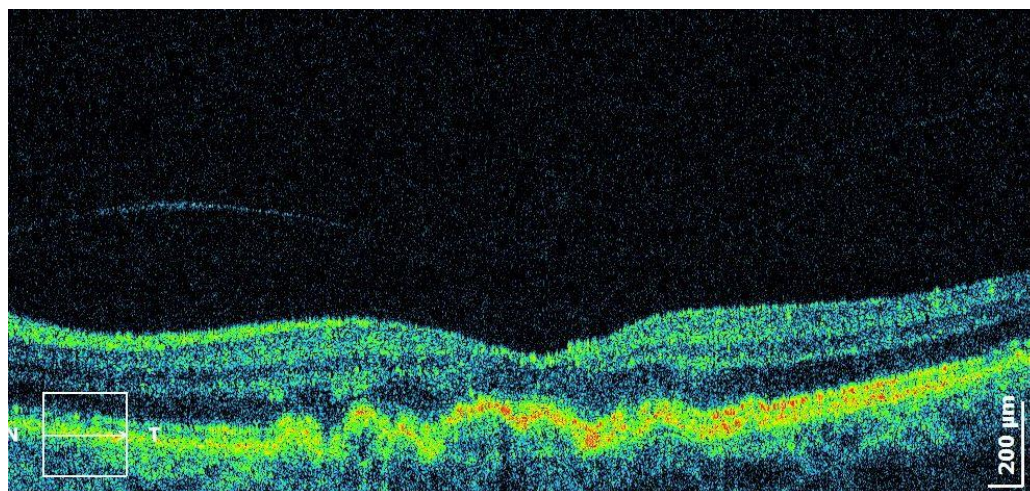


DMLV forma exsudativă cu edem cistoid cu decolare de retină neurosensorială

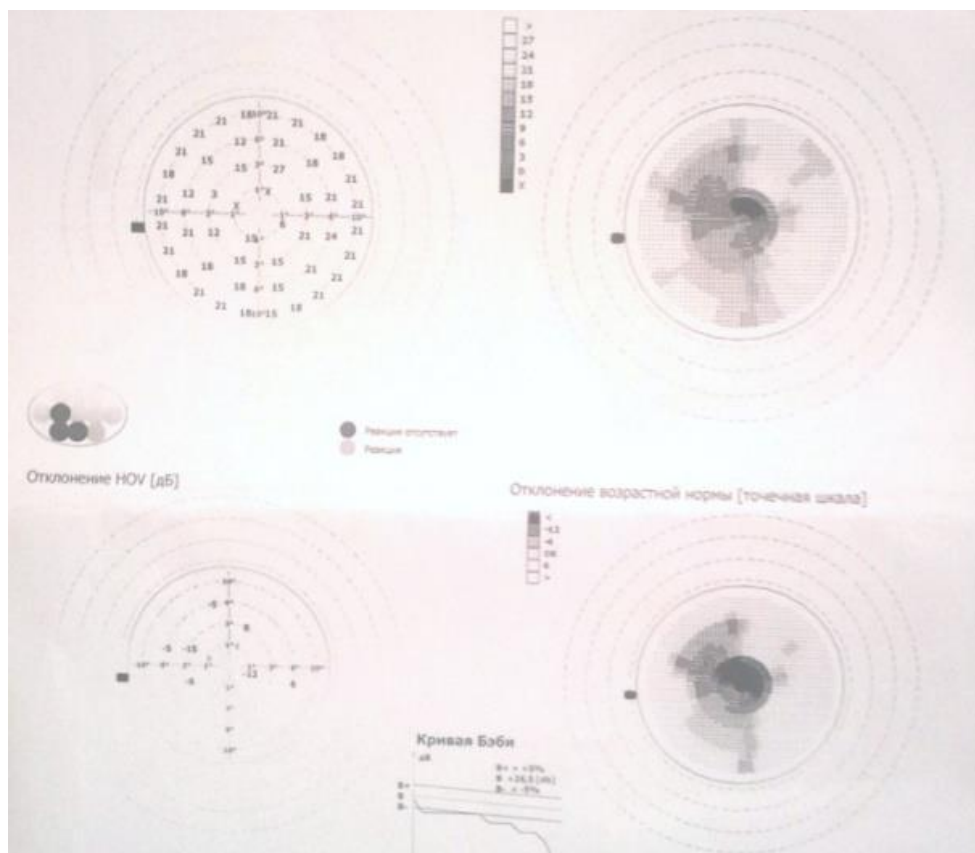
în imagine tomografică și captare fotografică



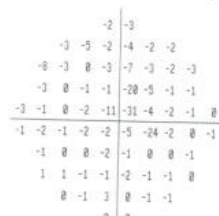
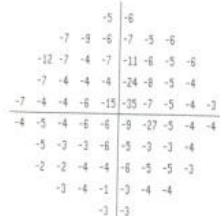
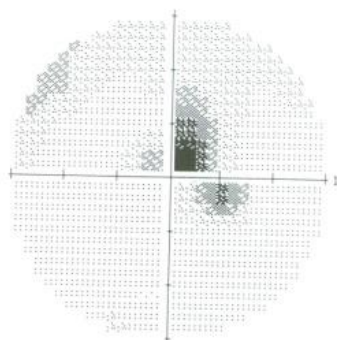
DMLV forma atrofică, druze maculare în imagine tomografică și captare fotografică



Perimetria computerizată, prezența de scotom central



FALSE NEG ERROR: 13 %
 TEST DURATION: W7:14
 FOCUS: OFF



MD -5.84 DB P (1)
 PSD 5.10 DB P (1)

TOTAL DEVIATION

PATTERN DEVIATION



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RESPONSABILITĂȚII

Subsemnatul, Andronic Serghei, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctor sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Andronic Serghei

Semnătura

CURICULUM VITAE

DATE PERSONALE



Nume, prenume	Andronic Serghei
Data, locul nașterii	25.08.1982 or.Edineț, Republica Moldova
Studii	2009-2012 – studii prin doctorat la specialitatea Oftalmologie în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” 2005-2009 – învățământ postuniversitar prin rezidențiat specialitatea Oftalmologie în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” 1999-2005 – studii USMF „Nicolae Testemițanu”, Facultatea „Medicină Generală” 1988-1999 – Școala medie s.Corjeuți, r.Briceni.
Domeniul de activitate științifică	Oftalmologie
Participări la foruri științifice internaționale	A 37-a Conferință Națională de Geriatrie și Gerontologie cu Participare Internațională. București, România. 18-21 Octombrie 2012 I-a Conferință Internațională de Geriatrie și Gerontologie din RM, 21 Septembrie 2012 The 4th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera” Chișinău, RM 17-19 May 2012 The 13th Black Sea Ophthalmological Society (BSOS), Chisinau, Republic of Moldova from 29 October- 1 November 2015.
Lucrări științifice publicate	Rezultatele obținute sunt publicate în 24 lucrări științifice (inclusiv 2 articole fără coautori)
Adresa	Șos.Balcani 4 ap.77 Chișinău, Republica Moldova
Date de contact	GSM: +37369169043; e-mail: andronic.eye@gmail.com