

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

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.1.943

JERU ION

**ETIOLOGIE, PATOGENIE, CLINICĂ ȘI TRATAMENT AL
CATARACTEI LEGATE DE VÂRSTĂ**

321.17 - OFTALMOLOGIE

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Consultant științific: _____

BENDELIC EUGENIU,

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Autorul: _____

JERU ION,

Doctor în științe medicale, conferențiar universitar

CHIȘINĂU, 2019

© Jeru Ion, 2019

CUPRINS

ADNOTARE în română, rusă și engleză	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
PARTICULARITĂȚILE ANATOMICE ȘI CONCEPTUL FIZIOPATOLOGIC AL CATARCTEI LEGATE DE VÂRSTĂ	20
1.1. Embriologia cristalinului	20
1.2. Structura și ultrastructura cristalinului.....	21
1.3. Structura proteinelor cristalinului	27
1.4. Particularități de etiologie și patogenie ale cataractei legate de vârstă	32
Concluzii la capitolul 1	42
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	43
2.1. Studiul observațional analitic	43
2.2. Studiul de cohortă prospectiv	49
Concluzii la capitolul 2	51
3. EVALUAREA BIOMARKERILOR INFLAMAȚIEI ȘI CREȘTERII CELULARE LA PACIENȚII CU CATARACTĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ ÎN UMOAREA APOASĂ	52
3.1. Evaluarea markerilor inflamației și factorilor de creștere în umoarea apoasă în dependență de paternul evolutiv	54
3.2. Evaluarea markerilor inflamației și factorilor de creștere în umoarea apoasă în dependență de forma evolutivă, localizare și prezența comorbidităților la pacienții cu cataractă legată de vârstă.....	71
Concluzii la capitolul 3	78
4. PARTICULARITĂȚI MORFOLOGICE ALE CATARCTEI LEGATE DE VÂRSTĂ.....	80
Concluzii la capitolul 4	91
5. ASPECTE CLINICE ALE CATARCTEI LEGATE DE VÂRSTĂ	93
5.1. Particularități clinice ale cataractei legate de vârstă	93
5.2. Unele aspecte ale edemului cornean în cataracta legată de vârstă.....	99
5.3. Rezultate și complicații ale implantului de cristalin artificial de cameră anterioară	104
5.4. Particularități ale cataractei secundare după extracția extracapsulară a cataractei legate vârstă	108

Concluzii la capitolul 5	114
6. TRATAMENTUL CATARACTEI LEGATE DE VÂRSTĂ	116
6.1. Conceptul tratamentului medicamentos în cataracta legată de vârstă	116
6.2. Administrarea BioR-ului în perioada postoperatorie după extracția extracapsulară a cataractei legate de vârstă cu implant de cristalin artificial	123
6.3. Microchirurgia cataractei legate de vârstă	126
6.4. Rezultate comparative în extracția extracapsulară clasică și facoemulsificare în cataracta legată de vârstă	148
Concluzii la capitolul 6	153
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	155
CONCLUZII GENERALE.....	168
RECOMANDĂRI PRACTICE	170
BIBLIOGRAFIE.....	171
ANEXE	187
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	266
CURRICULUM VITAE	267

ADNOTARE

Jeru Ion

Etiologie, patogenie, clinică și tratament al cataractei legate de vârstă.

Teză de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2019.

Structura tezei. Teza este scrisă în limba română, expusă pe 170 de pagini și constă din introducere, 6 capitole, concluzii, recomandări practice, rezumate în limba română, rusă și engleză și bibliografia cu 204 de referințe. Materialul ilustrativ include 18 de tabele și 41 de figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 109 de lucrări științifice.

Cuvinte cheie: cataracta legată de vârstă, imunogeneză, morfogeneză.

Domeniul de studiu: oftalmologie.

Scopul cercetării: Evaluarea factorilor de risc, inerențelor morfologice și rolului inflamației în evoluția cataractei legate de vârstă, particularităților ei clinice, precum și a posibilităților terapeutice de atenuare a edemului cornean postoperator.

Obiectivele cercetării. Evaluarea conținutului markerilor inflamației (citokinelor pro-, anti-inflamatoare și chemokinelor) și a factorilor de creștere în umoarea apoasă la pacienții cu CLV în dependență de stadiul de evoluție (incipientă, intumescentă și matură), precum și de formele evolutive (capsulară, corticală și nucleară), localizarea opacității, cât și comorbiditățile prezente. Studierea particularităților morfologice ale capsulei anterioare cristalinene în cataracta legată de vârstă. Evaluarea rolului stresului oxidativ în patogenia cataractei legate de vârstă, edemului cornean postoperator și a cataractei secundare prin determinarea markerilor iminenți în lichidul lacrimal. Evaluarea particularităților clinice ale cataractei legate de vârstă. Evaluarea relației între conținutul markerilor inflamației în umoarea apoasă și edemul cornean după corecția microchirurgicală prin extracție extracapsulară clasică și facoemulsificare. Evaluarea efectului terapeutic al formulei Aspirină+Aevit+Quinax asupra CLV incipiente, estimat inclusiv și prin markerii inflamației și stresului oxidativ. Evaluarea particularităților tratamentului medicamentos și microchirurgical la pacienții cu CLV studierea unor complicații postoperatorii.

Noutatea și originalitatea științifică. S-a determinat remieră în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă cu diferite forme evolutive s-a determinat în complexitate concentrația markerilor pro- și anti-inflamatori, chemokinelor și factorilor de creștere și au fost identificați predictorii iminenți. S-au determinat particularitățile morfologice ale capsulei anterioare, preluate în timpul microcorecției chirurgicale a CLV și a fost demarcată contiguitatea imunogenezei și morfogenezei.

Semnificația teoretică. Este dovedită și argumentată contribuția patogenică a răspunsului inflamator accentuat al ochiului în declanșarea și progresarea cataractei legate de vârstă. Sunt identificate inerentele leziunilor structurale ale capsulei anterioare a cristalinului la nivelul colagenului capsular, epiteliului subcapsular și arhitecturii fibrilare.

Problema științifică importantă soluționată în teză constă în identificarea interfeței patogenice a cataractei legate de vârstă consolidată prin evidențele răspunsului inflamator local și modificărilor morfologice, fapt care a determinat justificarea rolului mediatorilor inflamației în declanșarea și exacerbară perturbărilor structurale ale cristalinului iminente CLV, ce a permis elaborarea unui algoritm de predicție și evidențiere a țințelor terapeutice ale maladii.

Valoarea aplicativă a lucrării. Sunt evidențiați markerii răspunsului inflamator din umoarea apoasă cu valoare predictivă asupra evoluției cataractei legate de vârstă, precum și beneficiile formulei terapeutice Aspirină+Aevit+Quinax privind complicațiile postoperatorii, cât și a dinamicii răspunsului inflamator și stresului oxidativ.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost aprobate ca valoare științifică și implementate în secțiile de oftalmologie din Chișinău, precum și în procesul didactic al studenților și rezidenților Facultății de Medicină a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

РЕЗЮМЕ

Жеру Ион

Этиология, патогенез, клиника и лечение возрастной катаракты.

Диссертация на соискание научной степени доктора хабилитат медицинских наук.

Кишинёв, 2019.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 170 страницах и состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций, аннотации на румынском, английском и русском языках и списка литературы (содержит 204 библиографических источников). Работа иллюстрирована 18 таблицами и 41 рисунками. Результаты опубликованы в 109 научных работах.

Ключевые слова: возрастная катаракта, иммуногенез, морфогенез.

Область исследования: офтальмология.

Цель исследования: Определить факторы риска, морфологические характеристики и роль воспаления в развитие возрастной катаракты, её клинические особенности, а также терапевтические возможности снижения послеоперационного отёка роговицы.

Задачи исследования. Определить в слезной жидкости содержание маркёров воспаления (про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов) и факторов роста у больных с возрастной катарактой (ВК) в зависимости от степени зрелости катаракты (начальная, незрелая и зрелая), вида (капсулярная, кортикальная и ядерная), зоны помутнения, а также сопутствующих заболеваний. Изучить морфологические особенности передней капсулы хрусталика при ВК. Исследовать роль окислительного стресса в патогенезе ВК, развитии послеоперационного отёка роговицы и развитии вторичной катаракты путем определения маркёров в слезной жидкости. Выявить корреляцию между содержанием маркёров в слезной жидкости и отёком роговицы после микрохирургической коррекции ВК (классическая экстракапсулярная экстракция и факоэмульсификация). Изучить терапевтический эффект сочетания аспирина с аевитом и квинаксом у больных с начальной ВК, диагностированной при помощи маркёров окислительного стресса и воспаления. Исследовать особенности медикаментозного и микрохирургического лечения больных с ВК и выявить некоторые послеоперационные осложнения.

Научная новизна и оригинальность. Впервые у больных с различными степенями зрелости ВК в слезной жидкости были определены концентрации про- и противовоспалительных маркеров, хемокинов и факторов роста и выявлены маркеры, вовлеченные в патогенез ВК. Впервые были выявлены морфологические особенности передней капсулы хрусталика, изъятной при микрохирургической коррекции ВК и были определены механизмы иммуногенеза и морфогенеза.

Теоретическая значимость. Доказана и аргументирована патогенетическая роль повышенного воспалительного ответа в развитие и прогрессирование ВК. Определены особенности структурных изменений передней капсулы хрусталика (изменения коллагеновых волокон передней капсулы, субкапсулярного эпителия и фибрилл).

Основная научная проблема, решенная в диссертации состоит в установлении патогенетических механизмов ВК, основанные на выявлении местного воспалительного ответа и морфологических изменений передней капсулы. Выявлена роль медиаторов воспаления в патогенезе изменений хрусталика у больных с ВК, что позволило нам разработать алгоритм диагностики и терапевтических мишеней для лечения ВК.

Прикладная значимость работы. Выявлены маркеры воспалительного ответа в слезной жидкости, играющие основную роль в развитие ВК, а также эффективность сочетания аспирина с аевитом и квинаксом в снижение риска послеоперационных осложнений, а также воспаления и окислительного стресса.

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в отделениях офтальмологии Кишинёва, а также в учебной и научной работе кафедр офтальмологии Государственного Университета Медицина и Фармации имени Николая Тестемицану.

ANNOTATION

Jeru Ion

Etiology, pathogenesis, clinical features and treatment of the age-related cataract.

Doctor habilitat in medicine thesis. Chisinau, 2019.

Structure of thesis. The thesis is written in Romanian, has 170 pages and is composed of introduction, 6 chapters, conclusions, practical recommendations, abstracts in Romanian, Russian and English, bibliography of 204 sources. It contains 18 tables and 41 figures. The results of research are published in 109 scientific papers.

Key words: age-related cataract, immunogenesis, morphogenesis.

Field of study: ophthalmology.

Aim of the study: The aim of this thesis was to evaluate risk factors, morphological characteristics and the role of inflammation in the age-related cataract (ARC) development, clinical features as well as therapeutic possibilities to reduce postoperative corneal edema.

Study objectives. To investigate the inflammatory markers (pro- and anti-inflammatory cytokines) and growth factors concentrations in the aqueous humor of patients with different types of age-related cataract (capsular, cortical and nuclear) and with different stages of cataract (incipient, intumescent, mature), different locations of opacity and different comorbidities. To investigate morphological features of the anterior lens capsule in patients with age-related cataract. To evaluate the role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related cataract, postoperative corneal edema and secondary cataract. To evaluate clinical features of age-related cataract. To evaluate the relationship between inflammatory markers in the aqueous humor and corneal edema after extracapsular cataract extraction and phacoemulsification. To evaluate the therapeutic effect of Aspirin, Aevit and Quinax combination in patients with incipient ARC, evaluated by the markers of inflammation and oxidative stress. To investigate peculiarities of the medical and microsurgical treatment in patients with age - related cataract and reveal some postoperative complications.

The scientific novelty and originality. The concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines, chemokines and growth factors was determined in aqueous humor of patients with different stages of age-related cataract and markers implicated in the pathogenesis of ARC were identified. The morphological features of the anterior lens capsule in patients with age-related cataract were determined and the mechanisms of immunogenesis and morphogenesis were identified.

Theoretical significance. The role of increased inflammatory response in the development of ARC has been shown. Morphological alterations in the anterior lens capsule were determined (changes of capsular collagen, subcapsular epithelium and fibrils).

The important scientific problem solved in field of research consists in identification of pathogenic mechanisms of ARC, revealed by determination of inflammatory response and morphological alterations of anterior lens capsule. As a result of investigation, we elaborated a diagnostic and treatment algorithm for patients with ARC.

The applicative value of the study. The inflammatory markers in aqueous humor that have the most important role in the pathogenesis of ARC and the benefits of Aspirin, Aevit and Quinax combination in reducing the postoperative complications, inflammation and oxidative stress have been determined.

Implementation of scientific results. The study results were implemented in the clinical activity of Departments of Ophthalmology at hospitals in Chişinău as well as in the research and didactic activities of Nicolae Testemiţanu State University of Medicine and Pharmacy.

LISTA ABREVIERILOR

AR-IL-1beta	Antagonistul receptorului IL-1beta
ARN	Acidul ribonucleic
ATP	Adenozin-trifosfat
CLV	Cataractă legată de vârstă
EGF	Factorul epidermal de creștere
FGF	Factorul de creștere a fibroblastelor
HGF	Factorul de creștere a hepatocitelor
IL	Interleukine
KGF	Factorul de creștere a keratocitelor
LIF	Factorul de inhibiție a leucemiei
MCP-1	Peptidul chemoatractant al monocitelor
MIP-1	Proteina inflamatoare a macrofagelor
NGF-beta	Factorul neuronal de creștere
PIGF	Factorul placentar de creștere
PDGF	Factorul de creștere derivat de plachete
RLO	Radicalii liberi de oxigen
SDF-1	Factorul derivat de celulele stromale
ST2	Receptorul solubil al IL-33
TGF-1beta	Factorul de transformare a creșterii
TNF-alpha	Factorul de necroză a tumorii alpha
UA	Umoare apoasă
VEGF-A	Factorul de creștere a endoteliului vascular

INTRODUCERE

Cataracta legată de vârstă (CLV) rămâne la ora actuală una din cauzele principale ale periclitării și pierderii vederii, aceasta fiind atestată la 70% din populația cu vârsta de peste 60 de ani [1, 2]. Studiile epidemiologice estimează că în anul 2025 vor suferi de cataracta legată de vârstă circa 40 mln de persoane [3, 4, 5].

Cataracta reprezintă opacifierea cristalinului, care poate apărea la început la un ochi, iar ulterior, în majoritatea cazurilor, progresează relativ lent (2 -3 ani) la ambii ochi. Toate măsurile curative farmacologice aplicate în faza incipientă a CLV au menirea doar de a încetini procesul patologic.

Studiile clinico-experimentale cu privire la factorii cauzali și mecanismele patogenice de dezvoltare a CLV nu au adus suficiente dovezi pentru consolidarea unui apanaj conceptual notabil [6, 7, 8]. Din acest motiv nu s-a reușit elaborarea unui algoritm de prevenire și atenuare a severității patologiei.

Astfel, corecția prin microintervenție chirurgicală (manevra de extracție extracapsulară și facoemulsificare) se impune drept unica posibilitate fezabilă de tratament și redresare a vederii la pacienții cu CLV [9, 10, 11].

Terapia farmacologică de alternativă propusă în variate formule nu a consemnat un rezultat pozitiv. Prin urmare cercetarea în continuare a mecanismelor patogenice ale CLV este o abordare actuală a oftalmologiei.

Studiile științifice evidențiază impactul stresului oxidativ și glicării proteinelor, care conduce la dezorganizarea structurală a matricei moleculare a capsulei și fibrelor cortexului cristalinian [5, 12-18]. Mai multe decenii domină teoria formării excesive a radicalilor liberi de oxigen (RLO) prin mecanismul determinat de acumulare a sorbitolului în calea polioli de metabolizare a glucozei în fructoză (oxidarea sorbitolului în fructoză) în condițiile de hiperglicemie. Creșterea sintezei sorbitolului din glucoză solicită cantități mai mari de NADP(H), care epuizează potențialul sistemului de regenerare a glutatationului redus (*scavenger*-ul RLO) care necesită NADP(H) [8, 9, 10]. Mai mult decât atât, activarea stresului oxidativ micșorează activitatea sorbitol-dehidrogenazei, care conduce la acumularea de sorbitol.

Nivelul crescut al mediatorilor stresului oxidativ la pacienții cu CLV corelează cu severitatea opacității cristalinului și validează autenticitatea celei mai acreditate teorii ale patogeniei cataractei [19-22]. Activitatea prooxidantă și nivelul produselor de peroxidare a lipidelor și proteinelor se corelează cu concentrația de cupru și zinc, metalele respective fiind implicate în controlul integrității membranei celulare și potențarea sistemului antioxidant [23, 24, 25].

Conform relatărilor lui S.Pooja și col. (2017) zincul excelează prin cel mai mare conținut în corpul uman în creier și structurile oculare [23]. Acest microelement prin componența sa din

diferite enzime integrează acțiunea elementelor iminente sistemului natural antioxidant (inclusiv local), care are menirea controlului activității stresului oxidativ nu numai în stresul ultraviolet, dar și în afecțiunile inflamator-infecțioase ale ochiului [26].

Pe de altă parte conceptul fiziopatologiei contemporane indică asupra interfeței comune privind stresul oxidativ și răspunsul inflamator nespecific. Drept confirmare se anunță implementarea strategiei multi-marker în evaluarea inflamației sistemice sau nespecifice vizavi de diagnosticul și prognosticul bolilor somatice, cum ar fi, în primul rând, cele cardiace și cerebro-vasculare, metabolice, endocrine, gastrointestinale, autoimune. Mai mult decât atât, sunt deja obținute în cadrul trialurilor clinice beneficii ale tratamentului anti-citokinic (ex. trialul CANTOS care a demonstrat eficiența antagonistului IL-1beta, *Canakinumabului*, asupra aterogenității inflamatoare a vaselor sanguine), fapt ce validează în mod tranșant aportul inflamației [27].

De menționat, că nu s-a acordat până în prezent atenție studiului rolului inflamației în patogenia CLV, deși mai multe studii au demonstrat legătura dintre aceasta și stresul oxidativ, cât și glicarea proteinelor. Remarcabil că administrarea de lanesterol, care rezultă, în parte, în atenuarea răspunsului inflamator, a redus severitatea cataractei, iar cristalinul a devenit mai transparent prin reducerea agregării proteinelor din structura cristalinului [28].

Există puține studii cu privire la modificările conținutului seric al unor markeri ai inflamației la bolnavii cu cataractă.

Există puține dovezi referitor la particularitățile inflamației în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă. Această abordare poate oferi date mult mai precise cu privire la rolul inflamației în patogenia CLV.

Totodată se conturează relația importantă dintre particularitățile inflamației în umoarea apoasă și particularitățile morfologice ale cataractei legate de vârstă.

Analiza literaturii de domeniu a pus în evidență ca există puține studii privind modificările ultrastructurale în CLV [29, 30, 31].

Astfel, una din motivațiile acestui studiu e precipitată de semnificația conceptuală de cercetare a rolului inflamației în patogenia CLV prin determinarea multi-marker a mediatorilor în umoarea apoasă în corelare cu particularitățile morfologice ale capsulei anterioare cristalinene.

În general, sunt puține studii ce au avut drept scop evaluarea răspunsului inflamator ocular prin determinarea în umoarea apoasă a concentrației mediatorilor inflamației la bolnavii cu cataractă și la cei cu cataractă și glaucom [32, 33, 34].

A.Sauer și col. (2016) au relatat în acest context o creștere semnificativă a concentrației citokinelor inflamatorii în cataracta congenitală [35].

Pe de altă parte, este importantă în vederea aprecierii rolului altor factori de risc al CLV, în afară de vârstă, ca factor de risc independent, estimarea comorbidităților care prin rata lor crescută la pacienții cu cataractă au impact asupra dezvoltării CLV.

În contextul evaluării aportului patogenetic al inflamației în CLV este importantă aprecierea relației dintre gradul edemului cornean, ca o consecință postoperatorie și severitatea răspunsului inflamator [36, 37].

În plus, este importantă evaluarea diferitor formule farmacologice terapeutice, care prin capacitatea de modulare a interfeței dintre inflamație și stresul oxidativ pot încetini progresarea CLV, cât și avea un beneficiu asupra apariției diferitor complicații postoperatorii. Potențarea sistemului antioxidant se impune prin limitarea degradării proteice a structurilor cristaliniene și severității de opacitate confirmată histologic [38].

Mai multe studii au pus în evidență eficiența administrării a unor remedii naturale cu efect antioxidant, antiproliferativ și anti-inflamator în perioada postoperatorie [39, 40].

În plus, legătura dintre inflamație și declanșarea opacității cristalinului este evidențiată și prin majorarea unor citokine pro-inflamatoare importante în serul pacienților cu cataractă legată de vârstă [41]. Există studii privind rolul inflamației în declanșarea cataractei la bolnavii cu diabet zaharat [42].

Cele menționate mai sus ne-au determinat scopul și obiectivele cercetării.

Scopul studiului:

Evaluarea factorilor de risc, inerențelor morfologice și rolului inflamației în evoluția cataractei legate de vârstă, particularităților ei clinice, precum și a posibilităților terapeutice de atenuare a edemului cornean postoperator.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea conținutului markerilor inflamației (citokinelor pro-, anti-inflamatoare și chemokinelor) în umoarea apoasă la pacienții cu CLV în dependență de evoluție (incipientă, intumescentă și matură).
2. Evaluarea conținutului markerilor inflamației în umoarea apoasă la pacienții cu diferite forme de CLV (capsulară, corticală și nucleară), precum și localizarea opacității.
3. Evaluarea conținutului factorilor de creștere în umoarea apoasă la pacienții cu CLV în dependență de evoluție, forma și localizarea opacității.
4. Studiarea particularităților morfologice ale capsulei anterioare cristaliniene în cataracta legată de vârstă.
5. Evaluarea conținutului markerilor inflamației în umoarea apoasă în raport cu diferite comorbidități prezente la bolnavii cu cataractă legată de vârstă.

6. Evaluarea rolului stresului oxidativ în patogenia cataractei legate de vârstă, edemului cornean postoperator și a cataractei secundare prin determinarea markerilor iminenți în lichidul lacrimal.
7. Evaluarea particularităților clinice ale cataractei legate de vârstă la pacienții cu forma incipientă, intumescentă și matură.
8. Evaluarea relației între conținutul markerilor inflamației în umoarea apoasă și edemul cornean după corecția microchirurgicală prin extracție extracapsulară clasică și facoemulsificare.
9. Evaluarea efectului terapeutic al formulei Aspirină+Aevit+Quinax asupra CLV incipiente, estimat inclusiv și prin markerii inflamației și stresului oxidativ în lacrimă.
10. Evaluarea particularităților tratamentului medicamentos și microchirurgical la pacienții cu cataractă legată de vârstă cu studierea unor complicații postoperatorii.

Originalitatea și noutatea științifică a studiului

S-a cercetat intensitatea inflamației nespecifice în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă prin aplicarea panoului multi-marker format din 23 de citokine pro-inflamatoare, 6 citokine anti-inflamatoare, 6 chemokine și 6 factori de creștere.

S-a evaluat prin microscopie cu imunofluorescență și electronoptică particularitățile morfologice ale CLV la nivelul matricei moleculare a capsulei anterioare, membranei bazale, stratului epitelial și fibrilelor capsulei anterioare în cristalinele bolnavilor cu diferite forme evolutive ale cataractei legate de vârstă.

S-a apreciat relația severității edemului cornean dezvoltat după extracția extracapsulară sau facoemulsificare cu intensitatea inflamației nespecifice evaluate în umoarea apoasă prin strategia multi-marker.

S-a evaluat efectul terapeutic al formulei Aspirină+Aevit+Quinax asupra evoluției cataractei legate de vârstă și particularităților edemului cornean postoperator.

Problema științifică importantă soluționată în teză constă în identificarea interfeței patogene a cataractei legate de vârstă consolidată prin evidențele răspunsului inflamator local și inerențelor morfologice, fapt care a determinat justificarea rolului mediatorilor inflamației în declanșarea și exacerbară perturbărilor structurale ale cristalinului iminente CLV, ce a permis elaborarea unui algoritm de predicție și evidențiere a țintelor terapeutice ale maladiei.

Semnificația teoretică a studiului

Resultatele obținute consolidează și completează prin dovezi concludente conceptul patogenetic al cataractei legate de vârstă, fiind evidențiat rolul inflamației prin creșterea semnificativă a citokinelor pro-inflamatoare în umoarea apoasă în funcție de forma evolutivă a CLV. Creșterea

citokinelor este asociată de majorarea factorilor de creștere. Particularitățile morfologice decelate în studiul electronoptic și imunohistochimic cu imunofluorescență demonstrează caracterul leziunilor structurale ale capsulei anterioare, cu injuria collagenului, proliferarea stratului epitelial, dezorganizarea fibrelor de collagen cu acumulare de hialină, precum și apoptoză celulară. Sursa citokinelor pro-inflamatoare din UA poate fi determinată nu numai de translocarea mediatorilor din circuitul sanguin ce participă în formarea umoarei apoase, dar și epitelociul care proliferază și devine o celulă secretoare activă. Alterarea collagenului capsular constatată facilitează pasajul citokinelor în UA, unde acestea pot deveni predictori ai exacerării evoluției CLV. Este de admis, că excesul de RLO poate fi un factor trigger pentru declanșarea proliferării celulelor epiteliale ale capsulei și producția exagerată de mediatorii inflamației și factorilor de creștere.

Valoarea aplicativă a lucrării

Sunt evidențiați markerii răspunsului inflamator din umoarea apoasă cu valoare predictivă asupra evoluției cataractei legate de vârstă, precum și beneficiile formulei terapeutice Aspirină+Aevit+Quinax privind complicațiile postoperatorii, cât și a dinamicii răspunsului inflamator și stresului oxidativ. Este de asemenea oportună eficiența administrării subconjunctivale a remediului autohton, BioR, asupra edemului conjunctivei și corneei la distanța de 6 și 12 luni după extracția extracapsulară a CLV, care a fost net superioară eficienței decelate la administrarea subconjunctivală a dexametazonei.

Metodologia cercetării științifice

Cercetarea științifică angrenează un studiu de cohortă observațional și un studiu de cohortă prospectiv pe un lot general de 640 de pacienți cu cataractă legată de vârstă. Investigația biochimică a inclus determinarea în umoarea apoasă a 41 de markeri (citokine pro- și anti-inflamatoare, chemokine și factori de creștere) prin metoda de imunofluorescență de estimare Multiplex la pacienții cu cataractă legată de vârstă cu diferite forme clinice și evolutive ale maladiei. Investigația morfologică a inclus studiul electronoptic și imunohistochimic cu fluorescență a 22 de capsule anterioare ale cristalinului opacifiat, preluate în timpul intervenției microchirurgicale de corecție a cataractei, aplicate la pacienții cu CLV.

Studiul clinic prospectiv a cuprins evaluarea ratei distribuirii cazurilor de CLV în raport cu 4 cadrane anatomice, precum și a caracterului dinamicii edemului cornean după corecția microchirurgicală pe o perioadă de supraveghere de 7 zile, inclusiv în conexiune cu gradul de activare a stresului oxidativ estimat prin activitatea totală pro- și antioxidantă în lichidul lacrimal. La o distanță de 1 an a fost apreciată dinamica stresului oxidativ după extracția extracapsulară a cataractei (cu sau fără cristalin artificial). De asemenea a fost atestat efectul antioxidant la o distanță de 6 luni al preparatelor Quinax și Aevit (separat) sau a combinației (Quinax + Aevit + ochelari cu

protecție ultravioletă). Pe un lot de 200 de pacienți cu CLV s-au evaluat rezultate comparative intra-spitalicești în extracția extracapsulară și facoemulsificare.

Procesarea statistică a materilului cifric obținut prin manevrele și Soft-urile Statisticii bio-medicale a urmărit aprecierea mediei, devierii standard, coeficientului de corelare (r) Pearson și valoarea riscului relativ.

Implementarea rezultatelor științifice

Rezultatele științifice de bază, care predilect vizează markerii inflamației cu valoarea predictivă asupra evoluției CLV, eficiența preparatelor cu efect antioxidant aplicate cu scop de profilaxie și post-operator cu scop de limitare a complicațiilor iminente, inclusiv dezvoltarea cataractei secundare au fost implementate în Clinica de oftalmologie IMSP SCR “Timofei Moșneaga” și Clinica de oftalmologie IMSP “Sfânta Treime”. De asemenea aranjamentele conceptuale consolidate în studiul dat au fost implementate în procesul didactic al studenților facultății de Medicină și al rezidenților de la specialitatea de Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele științifice principale ale studiului au fost prezentate la următoarele foruri științifice naționale și internaționale:

- Reuniunea anuală a oftalmologilor cu participare internațională. Iași, România, 2000, 2001, 2002, 2018.
- XI Congress of the European Society of Oftalmology. Budapest, Hungary, 1997.
- Dificultăți de diagnostic și tratament în patologia oculară. Timișoara, România, 1999.
- Consfătuirea de Oftalmologie cu participare internațională. Timișoara, România, 1998.
- A IV – a Consfătuirea de Oftalmologie. Hunedoara, România, 2000.
- 7 съезд офтальмологов России. Москва, Россия, 2000.
- X съезд офтальмологов Украины. Одесса, Украина, 2002.
- Conferințele anuale ale USMF ”Nicolae Testemițanu” (Anale științifice), Chișinău, 1996-2018.
- The first congress of emergency medicine of the Republic of Moldova. ”Modern approaches in medico-surgical emergencies”. Chișinău, 2018. In: Archives of the Balkan Medical Union. The XXXth. Balkan Medical Week.
- Conferința a V-a Națională a oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2000.
- A VI-a Conferință a Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2002.

- Conferința a VII-a Națională a oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2005.
- Conferința a VIII-a științifico-practică a oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2010.
- I Congres al oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2014.
- 13th Black Sea Ophtalmological Congress. Chișinău, Republic of Moldova, 2015.
- Conferința științifico-practică a oftalmologilor din municipiul Chișinău. Chișinău, 2007.
- Conferința științifico-practică a oftalmologilor din municipiul Chișinău. Chișinău, 2013.
- Congresul anual al RCLSO. Sibiu, România, 2018.

De asemenea rezultatele studiului au fost prezentate la 25 de Saloane de Invenție și Noi Tehnologii în Medicină, organizate pe perioada anilor 2003-2017 în Republica Moldova, România și Ucraina:

1. Infoinvent 2003. Chișinău, R. M.
2. Infoinvent 2004. Chișinău, R. M.
3. Infoinvent 2005. Chișinău, R. M.
4. Infoinvent 2006. Chișinău, R. M.
5. Infoinvent 2007. Chișinău, R. M.
6. Infoinvent 2009. Chișinău, R. M.
7. Inventica 2009. București, România.
8. V Международный салон винаходив та нових технологий «Новый час» 2009. Севастополь, Украина.
9. V Международный салон винаходів та нових технологій «Новый час» 2010. Севастополь, Украина.
10. Euroinvent 2010. Iași, România.
11. Inventica 2011. București, România.
12. Inventica 2011. Iași, România.
13. Infoinvent. 2011. Chișinău, R. M.
14. Proinvent. 2012. Cluj – Napoca, România.
15. Euroinvent. 2012, Iași, România.
16. ”Topul inovațiilor”. 2012, Chișinău, R. M.
17. VIII Международный салон изобретений и новых технологий «Новое Время». 2012. Севастополь, Украина.
18. Proinvent 2013. Cluj – Napoca, România.
19. Euroinvent 2013. Iași, România.

20. Proinvent 2014. Cluj – Napoca, România.
21. Inventica 2014. Iași, România.
22. Euroinvent 2014. Iași, România.
23. Infoinvent 2014. Chișinău, R. M.
24. Proinvent 2016. Cluj – Napoca, România.
25. Inventica 2017. Iași, România.

Rezultatele cercetării au fost discutate și aprobate la:

- Ședința Catedrei de oftalmologie USMF “N. Testemițanu” (Proces verbal Nr. 2 din 13 noiembrie 2017).
- Ședința Seminarului Științific de Profil extern, (Universitatea “ Lucian Blaga”, Facultatea de Medicină din Sibiu, România), (Proces verbal Nr. 3035 din 29 iunie 2018).
- Ședința Seminarului Științific de Profil intern Otorinolaringologie – Oftalmologie a USMF “N. Testemițanu” (Proces verbal Nr. 10 din 12 decembrie 2018).

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. La pacienții cu cataractă legată de vârstă se constată un răspuns inflamator local augmentat, fapt apreciat prin creșterea semnificativă în umoarea apoasă a markerilor pro-inflamatori principali (ex. IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, FIL, ST2, etc.) comparativ cu indicii lotului martor, precum și diminuarea semnificativă a markerilor anti-inflamatori, cum ar fi AR-IL1-beta, IL-10 și fetuina - A.
2. Rezultatele studiului realizat confirmă nu numai rolul inflamației în declanșarea procesului de opacifiere a cristalinului iminentă CLV, dar și în exacerbaria maladiei, dată fiind creșterea mai concludentă a conținutului markerilor pro-inflamatori în UA de la CLV incipientă la forma intumescentă și matură, cât și de la CLV capsulară la cea nucleară. O evidență notabilă în acest context se impune prin valori cantitative ale markerilor pro-inflamatori mai mari la pacienții cu CLV asocaită de comorbidități cronice ce excelează prin inflamație cronică sau sistemică accentuată, cum ar fi: hipertensiunea arterială și cardiopatia ischemică, hepatita, gastrita și colecistita cronică.
3. Rezultatele studiului morfologic aduc la apel perturbări structurale ale capsulei anterioare cristalinene în CLV manifestate prin destrucția stratului bazal și îngroșarea stratului epitelial grație proliferării celulelor epiteliale și aranjarea lor în mai multe straturi. Agravarea procesului de opacifiere a cristalinului este însoțită de degenerescenta fibrilelor capsulei anterioare cristalinene, acumulări de collagen și incluziuni de hialină.

4. Aranjamentele structurale inerente CLV se corelează nu numai cu creșterea conținutului în umoarea apoasă a markerilor pro-inflamatori, dar și a unor factori de creștere, VEGF-A și FGF-2. Aceștea din urmă pot fi responsabili de proliferarea epitelioцитelor ce rezultă în multistartificarea stratului epitelial.
5. Aprecierea riscului relativ al diferitor markeri determinați în UA privind evoluția CLV a permis de evidențiat valori concludente pentru IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, FGF-2 și VEGF-A, care pentru CLV incipientă se află în limitele 1,31-1,51; pentru CLV intumescentă se află în limitele 1,77-1,88; iar pentru CLV matură se află în limitele 1,88-1,96.
6. Activarea răspunsului inflamator ocular conectează reciproc o altă latură a interfeței patogenice a cataractei legate de vârstă – stresul oxidativ, activitatea căruia o fost apreciată în lichidul lacrimal prin determinarea indicilor cheie – activitatea antioxidantă totală și activitatea prooxidantă totală. Reducerea cu 66,8% a activității antioxidante totale și majorarea cu 71,4% a activității prooxidante totale s-au ameliorat semnificativ la ziua a 3-a după extracția extracapsulară a cataractei cu implant de cristalin artificial.
7. Remarcabil, că activarea stresului oxidativ la pacienții cu CLV care asociază maladii cronice cu un grad majorat al răspunsului inflamator (ex. hepatita cronică și hipertensiunea arterială) este mai concludentă. Astfel, această evdidență confirmă fenomenul de potențare reciprocă a stresului oxidativ și inflamației în conturul patogenic al cataractei legate de vârstă, iar eficiența superioară a tratamentului antioxidant la distanța de 1 an comparativ cu lotul pacienților de referință ar fi datorat și atenuării în cadrul acestui contur și a răspunsului inflamator.
8. În cadrul terapiei combinate: aspirină (remediu antiinflamator) + aevit și quinox (medii antioxidante) efectele atestate la perioada de supraveghere de 1 an se impun prin încetinirea evoluției cataractei, precum și prin diminuarea edemului cornean după intervenția microchirurgicală prin extracția extracapsulară clasică și facoemulsificare.

Publicații la tema disertației

Materialul obținut în studiul dat a fost publicat în 109 de lucrări științifice, dintre care: 1 monografie (monoautor), 7 articole în reviste științifice din străinătate recunoscute, 21 de articole în revistele științifice din Registrul Național al revistelor de profil cu categoria B și C, 22 de teze în culegeri științifice internaționale (peste hotare), 1 teză la conferința internațională din Republică, 16 teze la conferințe cu participare internațională, 18 teze la conferințe naționale, 21 brevete de invenție, 1 îndrumare metodică, 1 protocol clinic.

Sumarul compartimentelor tezei

Manuscrisul tezei este expus în limba română, pe 170 de pagini și constă din introducere, 6 capitole, concluzii, recomandări practice, rezumate în limba română, rusă și engleză, bibliografia cu 204 de referințe, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului. Materialul ilustrativ include 18 de tabele și 41 de figuri.

În introducere este relatată actualitatea și importanța practico-științifică a problemei abordate, scopul și obiectivele cercetării, noutatea și originalitatea cercetării, semnificația teoretică, valoarea aplicativă, problema științifică soluționată în teză, implementarea rezultatelor obținute, aprobarea rezultatelor științifice, precum și postulatele principale înaintate la susținere.

Capitolul 1. Particularitățile anatomice și conceptul fiziopatologic al cataractei legate de vârstă. Sunt relatate evidențe embriologice, biologice, histologice și biochimice ale cristalinului. Sunt expuse date privind apanajul contemporan ce vizează etilologia și patogenia cataractei legate de vârstă, fiind evidențiate mecanismele suportului biochimic al activării stresului oxidativ, inclusiv la noima surselor radicalilor liberi de oxigen.

Capitolul 2. Material și metode. Sunt expuse loturile de studiu observațional și prospectiv. Sunt jalonate metodele de investigare și specificați cei 41 de markeri determinați în umoarea apoasă în diferite loturi de pacienți cu: (1) CLV incipientă, întumescență și matură; (2) CLV capsulară, corticală și nucleară; (3) CLV asociată de diferite maladii cronice. Este descrisă metoda morfologică de cercetare a particularităților structurale ale capsulei anterioare a pacienților cu CLV, preluate în cadrul corecției microchirurgicale. Este relatată metoda de procesare statistică a materialului cifric obținut.

Capitolul 3. Evaluarea biomarkerilor inflamației și creșterii celulare la pacienții cu cataractă legată de vârstă în umoarea apoasă. Sunt expuse modificările cantitative în umoarea apoasă față de lotul martor ale 23 de markeri pro-inflamatori, 6 markeri anti-inflamatori, 6 chemokine și 6 factori de creștere la pacienții cu CLV cu diferite forme clinico-evolutive, comorbidități asociate și paternele de distribuție în cele 4 cadrane anatomice. Este arătată valoarea riscului relativ al IL-1, IL-6, TNF-alpha, VEGF-A și FGF-2 față de evoluția cataractei legate de vârstă incipientă și întumescență. Sunt demonstrate corelările dintre diferiți markeri.

Capitolul 4. Particularități morfologice ale cataractei legate de vârstă. Sunt relatate evidențele morfologice obținute în cercetarea histochimică imunofluorescentă și electronoptică a cataractei legate de vârstă incipientă, întumescență și matură prin imagini morfologice iminente ce se referă la membrana bazală, stratul epitelial și fibrele capsulare. Sunt demonstrate fenomenele de multistratificare a epiteliului, degenerescența fibrelor capsulare, dereglarea transversală și longitudinală a fibrelor, cât și extinderea fibrozei cu acumularea materialului extracelular dens ce corespunde ultrastructural hialinei.

Capitolul 5. Aspecte clinice ale cataractei legate de vârstă. Este expusă rata modificărilor cristalinene (tip cortical și tipul cupuliform) în cataracta legată de vârstă incipientă în dependență de localizarea opacităților conform cadranelor. A fost analizată rata diferitor comorbidități cronice la pacienții cu CLV, precum și gradul de activare locală a stresului oxidativ prin determinarea în lichidul lacrimal a activității totale prooxidante și antioxidante, cât și dinamica benefică a acestor indici la ziua a 3-ea după extracția extracapsulară a cataractei cu implant de cristalin artificial. Sunt analizate complicațiile tardive (la distanța de 1 an). De asemenea este demonstrată dinamica indicilor stresului oxidativ (3 și 12 luni) la pacienții cu cataractă secundară după extracția extracapsulară a CLV (cu sau fără cristalin artificial), inclusiv în dependență de aplicarea tratamentului antioxidant.

Capitolul 6. Tratamentul cataractei legate de vârstă. Este demonstrată eficiența administrării subconjunctivale a preparatului autohton Bio-R pe un lot de 32 de pacienți cu CLV asupra procesului degenerativ al conjunctivei și corneei după 6 și 12 luni de la extracția extracapsulară a cataractei cu implant de pseudofac comparativ cu lotul tratat cu dexametazon. Sunt expuse manevrele de corecție microchirurgicală a cataractei și variantele metodologice ale acestora. Sunt tratate comparativ rezultatele extracției extracapsulare și ale facoemulsificării în cataracta legată de vârstă prin prisma demonstrării ratei complicațiilor post-operatorii.

Sinteza rezultatelor obținute. Cuprinde exegeza conceptuală a datelor obținute în cadrul căreia sunt consolidate postulatele generale ale lucrării. Analiza evidențelor fiziopatologice și morfopatologice iminente CLV este expusă prin prisma datelor din literatura de domeniu recentă.

Cuvintele cheie: cataracta legată de vârstă; markerii inflamației; markerii stresului oxidativ; inerente structurale ale capsulei anterioare; tratament patogenetic al complicațiilor post-operatorii.

1. PARTICULARITĂȚILE ANATOMICE ȘI CONCEPTUL FIZIOPATOLOGIC AL CATARACTEI LEGATE DE VÂRSTĂ

1.1. Embriologia cristalinului

Cristalinul, corneea, umoarea apoasă și corpul vitros reprezintă componentele refractive ale globului ocular. Dacă corneea este responsabilă pentru refracția statică, atunci cristalinul este responsabil pentru refracția dinamică. O condiție a tuturor componentelor optice este determinată de transparență, care va asigura o funcție vizuală normală. Astfel, și transparența cristalinului derivă din extraordinara arhitectonică a celulelor cristaliniene cu compoziția specifică intracelulară. Deci, cunoașterea structurii cristalinului este importantă pentru cunoașterea fiziopatologiei acestuia.

Cristalinul uman reprezintă o lentilă biconvexă, plasată în interiorul globului ocular între umoarea apoasă și corpul vitros. Acest element al dioptrului ocular este lipsit de vase și nervi, având un rol optic esențial, deoarece conduce undele luminoase și, grație mecanismului de acomodare, le focalizează pe retină. Metabolismul cristalinian are menirea de a menține integritatea și transparența acestuia.

Cristalinul este inițiat din ectoderm, dezvoltarea lui începând la a 3-a săptămână de viață intrauterină.

La embrionul de 4 mm, se va forma placodul cristalinian, provenit din părțile laterale ale ectodermului neural. Placodul cristalinian este alcătuit dintr-un singur rând de celule de tip cilindric.

La embrionul de 5 mm (4 săptămâni), vezicula optică se va invagina sub placod și se va forma cupa cristaliniană cu două rânduri de celule.

La 5-6 săptămâni (embrionul de 9 mm), invaginarea cupei cristaliniene este finalizată, formându-se vezicula cristaliniană de formă sferică. Epiteliul este determinat din celule cilindro-cubice.

La 6 săptămâni (embrionul de 10 mm), se va forma deja capsula cristaliniană și vor fi inițiate și primele fibre cristaliniene. Va avea loc elongația celulelor epiteliale posterioare în anterior și transformarea acestora în fibre, care vor umple lent cavitatea veziculei. De menționat că celulele epiteliale anterioare posedă toate organele citoplasmice.

La embrionul de 16 mm (7 săptămâni) epiteliul posterior dispare, deoarece celulele epiteliului își pierd nucleul, contribuind astfel la formarea fibrelor cristaliniene, în urma cărora se va forma și nucleul embrionar al cristalinului.

La embrionul de 16-25 mm (8 săptămâni), fibrele cristaliniene primare își pierd aspectul fibrilar, iar organele celulare dispar.

La embrionul de 25 mm debutează deja fibrogenza secundară. În perioada menționată, celulele epiteliale ecuatoriale se alungesc până ce devin fibre cristaliniene secundare, care vor

intersecta fibrele cristaliniene primare. În final, se vor rearanja antero-posterior și vor forma liniile de sutură orizontale anterior și verticale posterior.

Pe parcursul dezvoltării cristaliniene, fiecare strat circular de fibre cristaliniene secundare se va întinde peste un strat mai vechi, care la rândul său, va fi acoperit de un strat mai nou. Astfel, cristalinelul se dezvoltă progresiv spre interior și nu are posibilitatea de a înlocui celulele mai vechi.

Fibrele cristalinelului care vor fi complet alungite, vor fi considerate mature.

La rândul lor, fibrele mature vor fi lipsite de majoritatea organelor citoplasmatiche. Deci, nucleul, mitocondriile, aparatul Golgi, reticulul endoplasmatic rugos și neted vor fi eliminate pe parcursul diferențierii. Eliminarea organelor citoplasmatiche ar contribui la diminuarea difracției luminii.

La embrionul de 35 mm, până la naștere, toate fibrele cristaliniene se vor dezvolta în același plan, se vor rearanja pentru a completa suturile, formându-se în acest context, o sutură anterioară în „ γ ” drept și posterioară - în „ γ ” inversat. Pe parcurs, fibrele cristaliniene profunde vor forma nucleul cristalinel, iar cele superficiale vor forma cortexul cristalinel. După cum s-a menționat, la embrionul de 4-5 mm (4 săptămâni), placodul cristalinel și apoi vezicula cristalinelă vor fi învelite de o membrană bazală, provenită din depunerea materialului extracelular al celulelor epiteliale ectodermice invaginate.

La vârsta de 6-7 săptămâni (embrion de 10 mm), capsula cristalinelă este formată de suprapunerea lamelelor de 60 Å (anxtremi) cu interspații de 185 Å (anxtremi). La embrionul de 40 mm, capsula va fi totalmente formată. În paralel, la embrionul de 10 mm, capilarele care provin din stroma hialoidă, vor forma capsula vasculară posterioară, care va acoperi polul posterior al cristalinelului, capilarele menționate vor anastomoza cu venele coroidiene la ecuator, formând rețeaua capsulo-capsulară, de unde se vor iniția vase ce vor anastomoza cu ramuri din arterele ciliare lungi, pentru a forma capsula vasculară anterioară sau membrana pupilară. Această formațiune va dispărea totalmente la naștere, uneori păstrându-se unele resturi numite membrane Wachendorf. Zonula embrionară se va forma la 3 luni, între ecuatorul cristalinel și marginea cupei optice pe baza vitrosului primitiv, care se condensează adiacent cu cristalinelul. La 4 luni (embrion de 110 mm), zonula va fi bine structurată și se va plasa între ecuatorul cristalinel și corpul ciliar.

1.2. Structura și ultrastructura cristalinelului

Cristalinelul este poziționat pe segmentul anterior al globului ocular, între iris și corpul vitros, fiind plasat în fosa hialoidă. În poziția dată, se menține prin intermediul fibrelor zonulare (*fibrae zonulares*). Diametrul mediu al unei fibre este de 1-2 mkm. Fibrele sunt inițiate de la *pars plana* al corpului ciliar și de la procesele acestuia.

Ajunghând la cristalinel, fibrele menționate se încrucișează parțial și se inserează pe capsula cristalinelă în zona ecuatorului, la 2 mm anterior și 1 mm posterior de ecuator. Suprafața

ecuatorială a cristalinului cu fibre zonulare anterioare și posterioare vor forma un canal (Petit sau Ganover). În literatura de specialitate persistă opinia că fibrele zonulare nu numai suspendează cristalinul, dar mai și contribuie la un aport de substanțe nutritive de la procesele corpului ciliar. Pentru oftalmochirurgii care utilizează tehnica de extracție extracapsulară a cataractei prezintă interes asimetria de fixare a ligamentului Zinn. Deoarece din direcția mediană, zona de inserție a ligamentului Zinn este mai îngustă, în comparație cu direcția laterală, la efectuarea capsulorexisului anterior trebuie să ținem cont de pericolul zonei ecuatoriale cu lățimea de 2,2 mm din direcția laterală și, respectiv, de o zonă cu lățimea de 0,9 mm din direcția mediană față de ecuator.

În aria pupilară, cristalinul contactează cu umoarea apoasă a camerei anterioare, și ulterior - cu umoarea apoasă a camerei posterioare. O porțiune esențială a capsulei posterioare contactează cu corpul vitros, în zona centrală determinând ligamentul hialoidocapsular. Acest ligament este format din fibrele membranei hialoide. De menționat faptul, că unele fibre sunt separate de ligamentul hialoidocapsular, unind membrana hialoidea cu capsula posterioară a cristalinului. La extensia ligamentului Zinn, în timpul extracției extracapsulare, aceasta se va transmite la membrana hialoidea și retină, determinând în cele din urmă traumatizarea acestora.

Cristalinul are aspectul unei lentile biconvexe, determinate de polul anterior și posterior, ecuator care divizează suprafața anterioară și posterioară a acestuia. Histologic în cristalin determinăm o capsulă, epiteliul și fibrele cristaliniene. Capsula anterioară (cristaloida anterioară) este separată de cea posterioară în zona ecuatorială de o lamă zonulară. Grosimea capsulei anterioare constituie 0,008-0,02 mm.

Lama zonulară (straturile externe ale capsulei în zona ecuatorială) se poate separa, ea fiind formată din încrucișarea sub unghiuri diferite a ligamentului Zinn. Anume în sectorul menționat, se constată o acumulare de proteine din grupuri disulfide (SH), cu rol important în procesul de modificare a configurației cristaliniene în acomodare (ex. fibrilina).

În capsula cristaliniană, se determină toate tipurile de collagen (cu excepția tipului I), laminina și proteoglicanul heparin sulfat cu accentuarea proteinei de bază (collagen, tipul IV) [43].

La o extensie excesivă a ligamentului Zinn, se poate detașa lama zonulară de la cristalin, favorizând în cele din urmă dislocarea cristalinului artificial implantat capsular. Capsula cristaliniană este formată din epiteliul cristalinian prin producerea membranei bazale, care se concentrează pe membrana bazală primară.

Epiteliul cristalinian reprezintă una din cele mai importante structuri ale cristalinului. În zona menționată, cel mai intens se manifestă metabolismul aerob cu cele mai mari concentrații ale enzimelor ciclului respirator. În epiteliu, destul de activ are loc formarea energiei și se conține aproximativ $\frac{1}{2}$ din potențialul energetic total al cristalinului.

Epiteliul cristalinian constă din diferite sisteme de transport, utile pentru transportarea substanțelor necesare vitalității straturilor corticale și nucleare. Epiteliul cristalinian reprezintă prima linie de apărare contra stresului oxidativ. Cristalinul este supus în permanență acțiunii radicalilor liberi ai umoarei apoase. Din sistemul de defensivă împotriva stresului oxidativ fac parte enzime cum ar fi catalaza și glutathion peroxidaza cu concentrații sporite în epiteliul cristalinian. În aria pupilară, sub capsula anterioară se plasează un singur strat de celule epiteliale cubice. În proiecția suprafeței posterioare a irisului, sub capsula anterioară, se determină celule epiteliale cilindrice ale zonei ecuatoriale. Între zona celulelor epiteliale cubice și zona celulelor epiteliale cilindrice se situează arcul nuclear (o fâșie îngustă cu un potențial intens al mitozelor). Ulterior, din arcul nuclear vor fi inițiate fibrele cristalinene. Particularitățile anatomice ale epiteliului cristalinian nu influențează tactica microchirurgicală în timpul extracției cataractei, deoarece epiteliul cristalinian este foarte sensibil la traumatizare. Astfel după efectuarea capsulorexisului, se pot intensifica procesele de proliferare epitelială.

Actualmente, este cunoscut faptul că stresul oxidativ, factorul transformator de creștere $\beta 2$ acționează asupra epiteliului cristalinian, determinând nu numai proliferarea, dar pot induce și apoptoza (moarte celulară). Mai este dovedit, că factorul transformator de creștere $\beta 2$ este implicat în patogenia cataractei secundare. Acest fapt poate conduce la noi perspective de aplicare a factorului menționat cu scop de accelerare a apoptozei celulelor epiteliale cristalinene, rămase în sacul capsular după extracția cataractei.

Capacitatea celulelor epiteliale de a forma capsula cristaliniană se păstrează pe parcursul întregii vieți. Proprietatea menționată este foarte intensă, încât poate continua în condiții de cultivare extracorporală, dovedită experimental pe cristaline de bovine. Ulterior, s-a constatat că procesele de sinteză capsulară, determinate de celulele epiteliale, sunt controlate de factorul de creștere TGF-1beta (Factorul de transformare a creșterii-1beta) [44].

Sinteza collagenului ca parte componentă a capsulei cristalinene se accelerează sub acțiunea IL-1 (interleukina 1), FGF (factorul de creștere a fibroblastelor) și TGF-1beta, dar nu depinde de AR-IL-1beta [45].

Actualmente, a crescut interesul pentru evaluarea particularităților structurale ale capsulei cristalinene. Acest fapt se datorează aplicării pe larg a extracției extracapsulare și facoemulsificării, bazate predilect pe efectuarea capsulorexisului anterior cu folosirea ulterioară a capsulei pentru fixarea cristalinelor artificiale implantate [46].

În rezultatul investigațiilor morfometrice, capsula cristaliniană anterioară poate fi divizată în 3 zone. Zona centrală reprezintă cea mai fină porțiune a capsulei anterioare (12 mkm). Această zonă este înconjurată de un inel cu o grosime de 19 mkm, spre ecuator capsula din nou devenind mai fină. Reieșind din acest context, se recomandă efectuarea capsulotomiei interioare sau exterioare

față de inelul menționat. Respectiv, în capsula cristaliniană posterioară, zona centrală este, de asemenea, mai fină (2,8 mkm), cu un diametru de până la 5 mm. În zona ligamentului vitreo-cristalinian, capsula este de 11,2 mkm. La o vârstă de peste 60 de ani se produce o îngroșare a zonei centrale a capsulei posterioare de până la 5,2 mkm. În globii miopici, grosimea capsulei posterioare nu se modifică. De menționat faptul că modificările zonale ale capsulei cristalinienne se depistează deja la vârsta de 1 an, ulterior parametrii capsulei se modifică.

Pe suprafața posterioară a capsulei anterioare, este plasat un singur strat de celule epiteliale, care prin intermediul colagenului intim aderă la capsulă [47]. Diametrul celulelor epiteliale variază de la 6,2 până la 25 mkm (diametrul mediu fiind de $13,3 \pm 2,8$ mkm). Celulele din zona centrală sunt mai mari decât cele din zona ecuatorială. Citoscheletul celulei epiteliale este alcătuit dintr-un ansamblu de structuri citoplasmice care joacă rolul unei adevărate unități. Se disting:

- ✓ microtub cu diametrul de 24 nm;
- ✓ fibre de actină - fibrile mici cu diametrul de 5-8 nm;
- ✓ fibre intermediare așezate în jurul nucleului cu diametrul de 10 nm;
- ✓ filamente de miozină, tropomiozină și actină. Citoplasma conține organele celulare: ribozomi liberi, polizomi, aparat Golgi, reticul endoplasmatic granular și numeroase mitocondrii.

De asemenea, la acest nivel se mai află lizozomi, glicogen, picături de lipide și corpi denși. Nucleul are o poziție centrală în interiorul celulei, membrana nucleară prezintă pori, cromatina I fiind fină și dispersată. Se pot vedea 1-2 nucleoli. Modificările degenerative, survenite în zona protofibrilelor, conduc la dispariția nucleului în această zonă. Membrana citoplasmatică este relativ neregulată, permițând trecerea prin spațiul intercelular al apei, electroliților și proteinelor. Prin metode citochimice, s-a constatat pe fața externă a membranei o activitate enzimatică importantă (ATP-aza care reglează concentrația de Na^+ și K^+ de cealaltă parte a membranei).

La nivelul epiteliului, se disting următoarele joncțiuni intercelulare:

1. Joncțiuni aderente.
2. Joncțiuni comunicante „*gap-junctions*”.
3. Joncțiuni „*tigh-junctions*”.

Desmozomii laterali și apicali asigură în parte coeziunea celulară. Fața posterioară a cristalinului este formată de câteva celule epiteliale alungite, al căror nucleu este situat în zona arcului. Pe parcursul îmbătrânirii, celulele epiteliale sunt supuse unei degradări, astfel nucleul se aplatizează, cromatina se condensează la periferia nucleului. Indicele mitotic diminuează progresiv în zona germinativă și epitelio-distală. Deseori, apare o proliferare anormală de celule epiteliale, care migrează în spatiele ecuatorului.

Actualmente, este cunoscut faptul că activitatea mitotică a celulelor epiteliale se reglează de unele citokine: IL-1 și FGF stimulează mitoză celulară, iar AR-IL-1 β inhibă aceste procese [48].

De asemenea, sunt capabili de a stimula proliferarea celulelor epiteliale și alți factori de creștere cum ar fi EGF (factorul epidermal de creștere) și factorul insulinic de creștere la o concentrație de 10 ngr/ml. Acești factori pătrund în cristalin prin umoarea apoasă, iar unii sunt produși de celulele cristaliniene [49].

O acțiune proliferativă posedă și HGF (factorul de creștere a hepatocitelor) și KGF (factorul de creștere a keratocitelor), produs de celulele endoteliale corneene. Un factor care, de asemenea, accelerează proliferarea celulelor epiteliale cristaliniene este PE₂ (prostaglandina E₂), rolul căreia crește în condiții de iluminare cu raze ultraviolete B, ce poate rezulta ulterior în declanșarea răspunsului inflamator [50].

La proliferarea celulelor cristaliniene mai contribuie și factorii morfologici retinieni. Factorii menționați sunt reprezentați de ARN (acidul ribonucleic), care determină transformarea celulelor epiteliale în fibre cristaliniene lipsite de nucleu. Actualmente, ca factor morfologic retinian, este incriminat și FGF [51].

Ultrastructura celulelor epiteliale cristaliniene este aproximativ analogică la șoareci, iepuri, cobai, bovine, maimuțe și om. Membrana citoplasmatică conține pori, permițând astfel penetrarea diferitor substanțe. Nucleul este înconjurat de o membrană cu pori, stratul extern fiind continuarea reticulului endoplasmatic. Nucleolul este format dintr-un component central fibrilar cu un diametru de 5 nm, înconjurat de o substanță granulată. Nucleolul conține particule de cromatină cu un diametru de 20-24 nm și participă la formarea componentului fibrilar.

În citoplasmă se diferențiază reticulul endoplasmatic sub aspect de vezicule cu ribozomi pe suprafață. Mai pot fi observate vezicule ale reticulului endoplasmatic lipsite de ribozomi pe suprafață, aceștia din urmă fiind liberi. În citoplasmă mai determinăm polizomi, și numeroase mitocondrii. Lizozomii citoplasmei exprimă activitatea fosfatazei acide. În citoplasmă mai putem diferenția microfilamente, care pot contacta cu membrana citoplasmatică, precum și microtubuli. Microfilamentele cu un diametru de 5-8 nm sunt formate din actină. În citoplasmă au mai fost determinate și alte proteine (tubulina și vimentina). Prezența vimentinei în filamentele celulelor epiteliale cristaliniene a fost apreciată drept un mecanism de regenerare [52].

Filamentele de miozină, tropomiozină și actină au capacitatea de a se contracta, determinând repartiția de substanțe între celule.

Diferența ultrastructurii celulare, în diferite zone ale celulei epiteliale, poartă un caracter cantitativ și se manifestă prin majorarea numărului de mitocondrii, ribozomi, microtubuli și cu mărirea nucleolilor în zona ecuatorială.

Prin microscopie electronică, s-au determinat modificări esențiale ale celulelor epiteliale cristaliniene la oameni cu vârsta cuprinsă între 20-70 de ani. Totuși, lățimea zonelor epiteliale cristaliniene corelează cu vârsta.

Astfel, la iepuri cu vârsta de până la 5 luni, zona centrală lipsită de mitoze este foarte îngustă sau chiar lipsește, iar zona germinativă a celulelor capsulei anterioare cristaliniene este extinsă. În același timp, la animalele în vârstă, zona centrală se extinde, iar cea germinativă se îngustează.

Una din funcțiile celulelor epiteliale cristaliniene constă în formarea fibrelor cristaliniene. În zona menționată de formare (sinteză a fibrelor cristaliniene), celulele epiteliale sunt repartizate prin rânduri meridionale ordonate sau prin lamele a câte 10-15 celule în fiecare, care nu se supun mitozei. În zona dată, mai are loc și diferențierea fibrelor cristaliniene, manifestate prin alungirea progresivă a celulelor, baza cărora se deplasează după ecuator pe capsula cristaliniană posterioară, iar vârfurile se deplasează anterior de ecuator spre polul anterior, formând cortexul cristalinian [53].

De menționat faptul, că fibrele cristaliniene sunt structuri celulare, astfel deosebindu-se de fibrele de collagen și elastină, care reprezintă structuri acelulare.

S-a demonstrat că epiteliul cristalinian de 8 săptămâni, formează în 24 de ore 207 de fibre cristaliniene noi. Acestea le orientează pe cele anterior formate spre centrul cristalinelui. Grație microscopiei electronice, s-a constatat că în fibrele cristaliniene care se diferențiază, se formează fibre fibrozante cu diametrul de 5-11 nm cu o orientare spre celulele epiteliale alungite, majorându-se numărul microtubulilor, menținând forma și determinând rigiditatea fibrelor cristaliniene în actul de acomodare. În fibrele cristaliniene superficiale determinăm elementele aparatului Golgi, reticulul endoplasmatic granular, mitocondriile, cantitatea cărora în direcția inferioară se micșorează.

Pe măsura îmbătrânirii organismului sunt inițiate lezări (rupturi) ale fibrelor cristaliniene. Fiind secționate, fibrele cristaliniene au o formă hexagonală, membrana lor este formată din 2 straturi (externe și interne). Straturile externe ale fibrelor cristaliniene vecine sunt unite prin intermediul unor fibre stratificate. În exteriorul acestor joncțiuni, spațiul interfibrilar este de până la 20 nm. Astfel, volumul general al spațiului extracelular cristalinian constituie 1-5% din volumul cristalinian. Joncțiuni de tip „bilă-cavitate” sunt evidențiate prin microscopie electronică în cristalinele umane. Fibrele cristaliniene se caracterizează și prin niște joncțiuni separate (nu sunt specifice altor organe și țesuturi). Diferite substanțe metabolice cu o masă moleculară joasă sunt transportate printre fibrele cristaliniene și, celulele epiteliale.

În zonele joncțiunilor interfibrilare au fost depistate proteine (conexina MR-70, MR-20 și MR-26). Permeabilitatea unor astfel de joncțiuni se determină prin aprecierea pH citoplasmatic, concentrației celulare de calciu și fosforilării proteice.

În cristalinul uman, fibrele cristaliniene au o lăţime de 8-10 mkm, grosime de 2 mkm cu o lungime de 7-10 mm (poate fi şi 12 mm) [54].

Fibrele cristaliniene din straturile profunde ale cortexului lent se deshidratează cu producerea proceselor de induraţie. În fibrele menţionate, se majorează concentraţia de proteine, iar nucleeele dispar ulterior drept consecinţă a proceselor de denucleare. În cadrul denucleării, cromatina devine omogenă, nucleolul se fragmentează, membrana nucleară se scindează, cromatina se sedimentează în citoplasmă, ulterior dispare. Din fibrele lipsite de nucleee se va forma nucleul cristalinian. Fibrele cristaliniene sunt determinate de o matrice dură, fiind lipsite de organele şi sunt înconjurare de o membrană din 2 straturi (uneori lezată). Pe suprafaţa fibrelor nucleare sunt proeminente şi adâncituri (recese), care determină ulterior un contact interfibrilar dur spre deosebire de contactele interfibrilare ale fibrelor epiteliale corticale.

Actualmente, este cunoscut faptul, că factorul de creştere al fibroblastelor contribuie la maturizarea fibrelor cristaliniene. Procesele de proliferare a epiteliului şi de formare a fibrelor cristaliniene se produc pe parcursul întregii vieţi [55]. Odată cu vârsta, procesele menţionate devin mai lente, se majorează cantitatea fibrelor lipsite de nucleu care, în final, contribuie la majorarea nucleului cristalinian cu diminuarea straturilor corticale. Astfel, volumul nucleului cristalinian, pe parcursul vieţii, creşte de la un nucleu embrional la un nucleu al adultului la vârsta de 20-30 de ani. Acest nucleu ocupă o parte esenţială a cristalinului la persoanele în etate. Un astfel de nucleu constă din fibre dure, deshidratate şi sclerozate, care contribuie la diminuarea volumului de acomodare cu stabilirea presbiopiei. Mitoza celulelor în zona germinativă cu formarea fibrelor cristaliniene, se interpretează ca un proces de compensare la diminuarea tonusului capsular. Tonusul capsular diminuează pe motiv de reducere a volumului cristalinian, drept consecinţă a maturizării şi induraţiei fibrelor cristaliniene, dar poate avea un reviriment prin amplificarea proceselor de formare a fibrelor cristaliniene. Odată cu vârsta, în cristalin se acumulează o cantitate tot mai mare de fibre maturizate, induraţia ulterioară a acestora devenind lentă, contribuind la modificarea nesemnificativă a volumului cristalinian.

1.3. Structura proteinelor cristalinului

Proteinele cristaliniene se clasifică în proteine solubile şi proteine insolubile în apă. Proteinele solubile reprezintă 86-90% din totalul proteinelor şi sunt reprezentate de proteine citoplasmice numite cristaline. Fraţiunea insolubilă se numeşte albuminoid. Cristalinele se clasifică în α , β şi γ cristaline, fiind în proporţie de 37:62:1. Prin intermediul cristalografiei cu raze X s-a stabilit că cristalinele, cu excepţia γ şi β , care sunt monometrice, toate celelalte cristaline sunt polimeri, rezultaţi din combinaţii de polipeptide. Prin intermediul investigaţiilor imunologice, s-a determinat existenţa diverselor subunităţi ale cristalinelor [56].

Subunitățile α cristalinei sunt în număr de 4: $\alpha A1$, $\alpha A2$, $\alpha B1$ și $\alpha B2$. Respectiv, subunitățile $\alpha A1$ și $\alpha B1$ reprezintă rezultatul modificărilor posttranzlaționale ale subunităților $\alpha A1$ și $\alpha B2$. α cristalina participă la transformarea celulelor epiteliale în fibre cristaliniene cu rol structural.

Majoritatea din proteinele cristaliniene sunt reprezentate de β și γ cristaline. Aceste cristaline se caracterizează prin multiple grupări tiolice și o cantitate crescută de cisteină. Această calitate le conferă un rol important în păstrarea transparenței cristaliniene. Oxidarea β cristalinelor contribuie la insolubilitatea acestora, la pierderea transparenței cristalinelor. β cristalina, de asemenea, este reprezentată de subunități în număr de 3: $\beta L1$, $\beta L2$ și βH . Subfracțiile sunt plasate în cortex și nucleu având un rol metabolic.

Respectiv, γ cristalina este un monomer, localizat în nucleu cu un conținut crescut al grupurilor SH și contribuie la stabilitatea α și β cristalinelor. Proteinele insolubile în apă sunt constituite din albuminoidul Möerner (proteine citoplasmice, membrane plasmice). Circa 19% din albuminoidul cristaliniian posedă legături disulfhidrice (S-S). În cristalinul uman se mai întâlnesc și glicoproteine, care se plasează între fibrele cristaliniene și pe membranele acestora. Glicoproteinele mai pot fi detectate în capsula și epiteliul cristaliniian. În cristalin își mai află sediul proteinele colagenizate, ribo- și dezoxiribonucleoproteinele, fosfoproteinele, cromoproteinele, proteinele cu component glucidic. De asemenea, au mai fost depistate histonele, actina și vimentina, precum și proteina membranară specifică a fibrelor cristaliniene MP-26.

Rolul principal al MP-26 constă în formarea proteinelor „*gap junctions*” ale fibrelor cristaliniene. Proteina menționată contribuie și la penetrarea celulară a metaboliților cu masă moleculară joasă cu pătrunderea apei. Peptida terminală (177-263) a proteinei MP-26, în pozițiile 235 și 243, conține serină, care ulterior se poate fosforila. În plan cantitativ, proteina MP-26 constituie 60-80% din masa totală a proteinelor membranare cristaliniene. Alte proteine membranare cristaliniene sunt determinate de proteinele MP-70, MP-64 și MP-38 cu o masă moleculară în kilodaltoni conform cifrelor enumerate. Un aranjament aparte revine proteinelor membranelor plasmice. În contextul dat, sunt identificate spectrina, proteina 4.1, vinculina, placoglobina și anchirina. Conexina 56 reprezintă o fosfoproteină, care asigură conexiunile membranelor plasmice, iar conexina 43 este depistată între fibrele epiteliale.

Alterarea capsulei cristaliniene este un risc pentru impactul autoimun, deoarece în condiții normale anticorpii anticristalinieni lipsesc. Anticorpi anticristalinieni se constată până la 80-90%, în deosebi notabilă fiind legătura cu diabetul zaharat.

Autoanticorpii, pătrunzând în cristalin, vor forma complexe imune, care vor iniția procesele de opacifiere a cristalinelor. Dintre autoanticorpi prevalează IgG, capsula cristalinelor transparent este relativ permeabilă pentru IgG și IgA și, practic, nu este penetrantă pentru IgM. La inițierea unei cataracte legate de vârstă, funcția de barieră a capsulei cristaliniene se dereglează, de aceea este

foarte posibilă reacția antigen-anticorp la nivelul cristalinelor, care poate determina modificările de transparență ale cristalinului.

Odată cu vârsta, se produce o modificare a proteinelor cristalinene manifestată prin majorarea cantitativă a acestora, cu diminuarea proteinelor hidrosolubile și majorarea celor insolubile. Odată cu vârsta, formarea proteinelor macromoleculare depinde de α -cristalină. Totodată, odată cu vârsta, β -cristalina se transformă în α -cristalină, iar ultima se transformă în albuminoid în toate straturile cristalinene și, în special, în nucleu [57]. Mai are loc și o acumulare a γ -cristalinelor, care sunt mai acide, decât în tinerețe. Sunt posibile și modificări covalente ale γ -cristalinei și anume acetilarea resturilor lizince sau oxidarea resturilor metionince la o vârstă de 45-70 de ani [58].

Alpha-cristalina cu produsele scindării, în particular catena B, agreează formarea proteinelor macromoleculare. Odată cu vârsta, sporește și transformarea proteinei membranare cristalinene de bază MP-26 în MP-24. Cea mai frecventă modificare a proteinelor cristalinene este determinată de formarea legăturilor disulfhidrice (S-S). Cu vârsta, în proteinele cristalinene se mai identifică următoarele modificări:

- ✓ diminuarea grupărilor tiolice (SH);
- ✓ posibilitatea scindării neenzimatică a proteinei membranare MP-26;
- ✓ glicogenoliza neenzimatică a cristalinelor;
- ✓ majorarea titrului anti- α cristalinelor anticorpi în ser la o vârstă mai mare de 60 de ani;
- ✓ diminuarea intensității de sinteză a cristalinelor și, în particular, a γ -cristalinelor;
- ✓ îngălbenirea cristalinului, datorată destrucției triptofanului, drept consecință a acțiunii razelor ultraviolete.

În pofida majorării cantității proteinelor insolubile în apă, cu diminuarea proteinelor hidrosolubile, fracția proteică generală scade. Pe măsura declanșării unei cataracte legate de vârstă are loc și pierderea proteinelor hidrosolubile pe motiv de creștere a permeabilității membranare. Totodată, se menționează diminuarea sintezei proteinelor menționate. Mai este posibilă și formarea complexelor proteice macromoleculare, care diminuează transparența cristaliniană.

La modificarea structurală a proteinelor cristalinene contribuie:

- ✓ oxidarea grupărilor sulfhidrice;
- ✓ formarea legăturilor disulfhidrice (S-S) între γ -cristalină și proteinele membranare, diminuarea grupărilor aminice;
- ✓ degradarea lipoproteică a membranelor corticale și nucleare cu diminuarea fibronectinei membranare;
- ✓ modificarea conținutului glicoproteic al membranelor fibrelor cristalinene în direcția reducerii fracțiilor grele cu creșterea respectivă a celor ușoare;

- ✓ modificări esențiale în lanțul polipeptidic al proteinei membranare MP-26, cu transformarea proteinei MP-26 în MP-22, o proteină cu o masă moleculară mai joasă;
- ✓ subalimentația;
- ✓ diminuarea fosforilării.

Conceptul cataractei legate de vârstă coroborează rolul condensării glucozei cu grupările aminice ale proteinelor cristaliniene, care contribuie la formarea produselor fluoresceinice (fig.1.1).

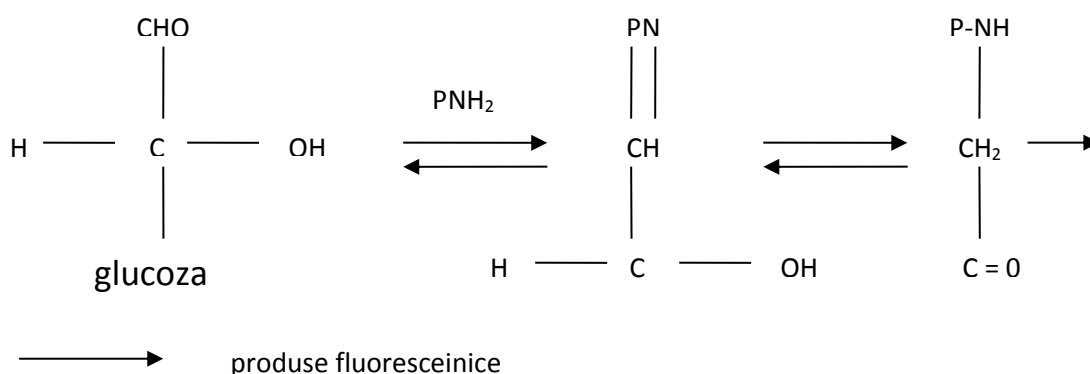


Figura 1.1. Condensarea glucozei cu grupările aminice ale proteinelor cristaliniene cu formarea produselor fluoresceinice

Patogenia cataractei legate de vârstă este evaluată și prin prisma stresului oxidativ declanșat de impactul radiației ultraviolete asupra proteinelor cristaliniene [50, 59, 60].

Se consideră că radiația ultravioletă cu o lungime de undă de 290-320 nm este mai cataractogenă, decât cea de 320-400 nm. De asemenea, s-a confirmat modificarea proprietăților fluorescente ale proteinelor hidrosolubile cristaliniene la acțiunea radiației ultraviolete chiar și a luminii albe. Are loc o fotooxidare a aminoacizilor, în particular a triptofanului, iar din cauza agregării proteinelor cristaliniene, se produce dispersarea luminii. La formarea agregatelor proteice contribuie și oxidarea grupărilor sulfhidrice cu formarea legăturilor disulfhidrice între polipeptide. Totodată, formarea agregatelor proteice macromoleculare mai este posibilă în consecința formării legăturilor nondisulfhidrice sub acțiunea radiației ultraviolete. Astfel, în urma oxidării triptofanului, se poate forma kinurenina cu grupările carboxilice și aminice, care pot forma în final legături transversale intermoleculare ale cristalinei în timpul sintezei proteinelor hidrosolubile sau a celor insolubile. Radiația ultravioletă în diapazonul 297 nm, induce alterarea principalei proteine cristaliniene (MP-26), contribuind astfel, la distrucția membranelor cristaliniene. Procesul menționat este influențat de formarea radicalilor liberi.

Pe parcursul vieții, în cristalin se produc procese de sinteză și de scindare a proteinelor, în pofida faptului că procesele menționate sunt foarte lente. Sediul sintezei intensive a proteinelor este

determinat de epitelium și straturile periferice corticale. Aminoacizii necesari sunt transportați de umoarea apoasă, utilizându-se energia acidului adenozintrifosforic. Metabolismul proteinelor cristaliniene include și scindarea acestora până la peptide prin intermediul proteinazelor, ulterior până la aminoacizi sub acțiunea peptidazelor. În cristalinul transparent, sinteza proteinelor prevalează asupra scindării, dar în cadrul cataractei legate de vârstă, sinteza proteinelor hidrosolubile diminuează cu prevalența proceselor catabolice.

În procesele menționate, va participa proteinaza neutră și leucinaminopeptidaza, peptidaza neutră, cathepsina B și dipeptidil peptidazele II și III lizozomale acide.

Merită atenție particularitățile calpainei cristaliniene:

- ✓ prezența în cristalin a calpainei I, care se va activa la o concentrație de 100 μM Ca²⁺;
- ✓ prezența în cristalin a calpainei II, care se va activa la o concentrație de 1 μM Ca²⁺;
- ✓ prezența în cristalin a unui inhibitor endogen specific – calpastatina;
- ✓ o activitate specifică mai intensă în epiteliul cristalinian, care este mai mare de 175 de ori, în comparație cu cortexul pentru calpaina I și, respectiv, pentru calpaina II de 28 de ori și de 20 de ori - pentru calpastină.

Remarcabil, că la inhibiția calpainei se stopează declanșarea cataractei nucleare la cultivarea cristalinelor în mediu cu xiloză. Se presupune că la proteoliza B-cristalinelor cu calpaina II se produce pierderea solubilității acestora cu acumularea în nucleu a acestor proteine, iar intensificarea acestui proces constituie un factor al cataractogenezei. Se sugerează participarea calpainelor la mitoză, diferențierea și apoptoza celulelor. Aminoacizii formați prin proteoliză vor completa lotul aminoacizilor cristalinieni. Unii aminoacizi (glicina, alanina, serina, acidul glutamic și aminosuccinic) pot fi formați *in situ* din glucoză.

Marea majoritate a aminoacizilor penetrează cristalinul din umoarea apoasă datorită „pompei aminoacide”, care funcționează mai eficient la o vârstă mai tânără. Dintre aminoacizii cristalinieni predomină acidul glutamic, necesar proteinelor și glutatationului cristalinian. Cristalinului îi sunt specifice procesele de transaminare, dezaminare și formare a ureei.

Reieșind din faptul, că aminoacizii continuă să penetreze din umoarea apoasă în cristalinul, care se opacifiază, în cadrul cataractei legate de vârstă, concentrația liberă a aminoacizilor scade esențial.

Epiteliul reprezintă sediul sintezei intensive a proteinelor în embriogeneză, ulterior cu cortexul periferic și în ontogeneza postnatală. În epiteliul cristalinian prevalează α cristalina, iar γ și β cristalina lipsesc. Epiteliul cristalinian cultivat poate sintetiza collagen de tip I, III și IV. Conceptul contemporan coroborează collagenul de tip IV drept proteina principală a membranei bazale a capsulei anterioare.

1.4. Particularități de etiologie și patogenie ale cataractei legate de vârstă

În patologia oculară, cataracta legată de vârstă ocupă un loc distinct. Ea constituie principala cauză a scăderii acuității vizuale în întreaga lume civilizată [61].

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, cataracta reprezintă una din cele mai frecvente cauze ale cecității (până la 50% cazuri). În lume, mai bine de 25 de milioane de bolnavi necesită o intervenție chirurgicală din cauza cataractei legate de vârstă. Morbiditatea prin cataracta legată de vârstă variază mult nu numai în limitele unor țări, ci și în unele regiuni ale unuia și aceluiași stat. Astfel, cataracta legată de vârstă este depistată frecvent în SUA, Marea Britanie, Canada, India, Kenia, mai rar în Elveția, Australia, China. Deseori, cataracta legată de vârstă este considerată un proces degenerativ al organismului.

O proprietate fizică fundamentală a cristalinului uman este definită de transparența acestuia. Proprietatea menționată diferențiază celulele cristaliniene de alte celule tisulare. Pe parcursul dezvoltării cristaliniene, transparența este posibilă dacă fluctuația spațială microscopică în densitatea citoplasmatică este relativ mai mică, comparativ cu lungimea de undă a luminii, în condițiile menționate, difuziunea luminii fiind minimală. Fluctuația spațială se află în concordanță cu diverși factori fizici. Printre aceștia se enumeră masa moleculară a proteinelor cristaliniene, volumul și concentrația fracțiunii proteice și interacțiunea intermoleculară, care influențează în final organizarea proteinelor în citoplasmă. Factorii menționați pot fi influențați de hidratarea citoplasmei, încărcare ionică, reglată de mecanisme specifice, care permit menținerea funcției membranare și structurii citoplasmatică transparente. Datorită funcției membranare cristalinul este apt de a menține un gradient constant al indicelui de refracție, permițând, în cele din urmă, focalizarea imaginii. De menționat că gradientul indicelui de refracție există, fapt care explică variația concentrației proteinelor cristaliniene (de la circa 15% în cortex până la 70% în nucleul cristalinului adult). Pe parcursul dezvoltării sale, cristalinul uman cedează totalmente structurile anatomice, care ar difuza lumina, iar elementele celulare se vor organiza într-un sistem optic transparent. Astfel, un înalt grad de organizare membranară celulară, în concordanță cu o organizare specifică a citoplasmei celulelor cristaliniene, au drept scop diminuarea difuziunii luminii. Merită atenție faptul că cristalinul reprezintă unicul țesut totalmente transparent din organismul uman. La rândul lor, umoarea apoasă, corpul vitros și corneea sunt și ele transparente, acestea din urmă fiind acelulare (primar). În comparație cu alte țesuturi, celulele cristaliniene nu se transformă, iar celulele diferențiate la embrionul de 40 de zile, sunt prezente și în cristalinul adultului. De menționat faptul că în centrul cristalinului se vor găsi cele mai «bătrâne» celule ale organismului uman. O particularitate specifică a cristalinului uman constă în persistența transparenței sale pe parcursul întregii vieți. Este dificil de imaginat un sistem celular, care își menține transparența biologică de-a lungul anilor fără minime modificări. În contextul menționat, importanța dimensiunilor fluctuației

spațiale citoplasmatiche în transparența celulară a fost evidențiată în interpretarea teoretică a proceselor la nivelul cristalinului și a celor, care se produc în cataracta legată de vârstă.

Desigur, odată cu îmbătrânirea organismului se modifică și particularitățile optice ale cristalinului.

Aceste modificări se caracterizează prin două aspecte: polimerizarea proteinelor cristalinene și acumularea între fibrele cristalinene a produselor metabolismului cristalinian.

Evoluția cataractei legate de vârstă este progresivă, bilaterală și asimetrică. Drept factori de risc se pot considera: vârsta înaintată, expunerea la radiații ultraviolete, deshidratări severe acute, fumatul, poluarea mediului ambiant [54, 59, 62]. Patogenia cataractei legate de vârstă nu este pe deplin clarificată. La acest capitol, pot fi amintite teoriile toxice, metabolice, virale, autoimune, carențiale. Practic, niciuna dintre teorii nu rezistă unui studiu aprofundat.

În declanșarea mecanismelor de opacifiere a cristalinului, un rol deosebit le revine proceselor degenerative, care se produc în corpul ciliar, în procesele ciliare și în vasele acestora. Pe un fondal degenerativ legat de vârstă, la acțiunea unuia sau a mai multor factori exogeni sau endogeni, s-ar declanșa o eventuală cataractă legată de vârstă.

Este coroborat și rolul factorilor ereditari în declanșarea cataractei legate de vârstă [63]. Astfel, s-a constatat că vârsta cataractei legate de vârstă era mai mică decât a predecesorilor lor. În sistemul HLA la pacienții cu cataracte legate de vârstă sunt depistate antigenele B5 și B12.

Incidența mai mare a acestor antigene la pacienții cu ateroscleroză și hipertensiune arterială permit de a concluziona, că maladiile date ar putea fi considerate ca factori de risc în evoluarea cataractei legate de vârstă.

În rândul maladiilor concomitente domină: hipertensiunea arterială, maladiile cronice pulmonare și cardiopatia ischemică (51,7%). Aceste maladii provoacă dereglări microcirculatorii și hipoxii tisulare, care influențează declanșarea unei cataracte legate de vârstă.

La persoanele sănătoase somatic, în vârstă de 51-60 de ani, cataracta legată de vârstă s-a depistat în 6,6% din cazuri. La persoanele de aceeași vârstă, dar cu maladii concomitente – hipertensiune arterială, maladii ale sistemelor hepatobiliare și gastrointestinale – incidența cataractei legate de vârstă crește mai mult ca triplu. Dintre toate maladiile tractului gastrointestinal, diareea sporește riscul declanșării unei cataracte legate de vârstă.

Declanșarea cataractei legate de vârstă poate fi legată de o dietă hipoproteică, cu un surplus de lipide și glucide, în special la carența substanțelor antioxidante. Majorarea indicelui greutatea corporale este constatată ca factor de risc la declanșarea unei cataracte legate de vârstă subcapsulare posterioare.

Fumatul este un factor de risc în declanșarea cataractei nucleare legate de vârstă [64].

Efectul nociv al fumatului este accentuat de acțiunea unor elemente (cupru, plumb și cadmiu) din fumul de țigară.

Printre alți factori de risc se enumeră și diabetul zaharat, radiația ionizantă, radiația infraroșie și radiația solară [65-68].

Actualmente, etiologia și patogenia cataractei legate de vârstă este evaluată și prin prisma proceselor imune. Conform teoriei date, odată cu vârsta, capsula cristaliniană se modifică; drept consecință, unele proteine cristaliniene pătrund în umoarea apoasă a camerei anterioare și induc un răspuns imun (antigen + anticorp).

Ulterior, acest complex contribuie la declanșarea proceselor destructive în cristalin.

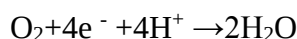
Conform datelor unor autori cataracta legată de vârstă mai poate fi cauzată de următorii factori de risc cataractogeni [69, 70, 71]:

- reacții fototoxice prin acțiunea radicalilor liberi;
- vârsta pacientului;
- diminuarea circulației sanguine (hipertensiune arterială și medicație antihipertensivă, insuficiență cardiacă);
- malasimilația substanțelor nutritive (gastrită cronică, colită cronică, hepatită cronică);
- hipoxie tisulară (bronșită cronică);
- consum exagerat de alcool și fumat excesiv;
- defensiva antioxidantă precară.

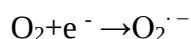
În etiologia și patogenia cataractei legate de vârstă se implică un singur factor de risc sau mai mulți care, în consecință, amplifică evoluarea cataractei legate de vârstă. În prezent, există tendința de a se accepta părerea că opacifierea cristalinului este consecința acțiunii radicalilor liberi, care conduc la reorganizarea, în special, a proteinelor cristaliniene [24].

Inițierea radicalilor liberi în cristalin în condiții fiziologice:

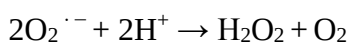
1. În mod normal, mai bine de 95% din oxigenul molecular, sub acțiunea citocromoxidazelor, se reduce tetravalent în apă:



2. La reducerea monoelectronică a oxigenului, sub influența unui aport energetic (lumina, $E=h\nu$), se va genera radicalul anionic superoxid:



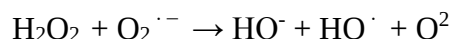
3. Ulterior, superoxid anionul poate suporta o dismutație spontană sau catalizată enzimatic, generându-se astfel peroxidul de hidrogen:



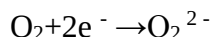
4. Peroxidul de hidrogen, la prezența metalelor cu valență variabilă (M^{n+}), în special a fierului bivalent (Fe^{2+}), va iniția cel mai nociv și reactiv radical (radicalul hidroxil), prin intermediul reacției Fenton:



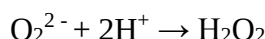
5. La prezența fierului, anionul superoxid, de asemenea, va reacționa cu peroxidul de hidrogen, generând radicalul hidroxil, prin așa-numita reacție Haber-Weiss:



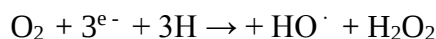
6. La reducerea dielectronică a oxigenului se inițiază anionul peroxi:



7. Prin reducerea radicalului peroxi, va rezulta peroxidul de hidrogen:

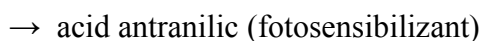
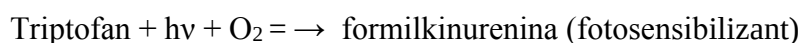


8. La reducerea trielectronică a oxigenului, la fel, se va iniția radicalul hidroxil:



9. În consecința reacțiilor fotochimice ale oxigenului, cu prezența moleculelor sensibile la lumină, unde se va stopa energia fotonilor activați, se va genera oxigenul singlet (1O_2). Oxigenul singlet se mai poate iniția drept consecință a reacțiilor dintre oxigenul molecular și alte specii active ale acestuia (anionul peroxi etc.).

10. La prezența oxigenului molecular și sub acțiunea luminii, aminoacizii vor suporta unele modificări (în particular triptofanul), generând radicali liberi și fotosensibilizanți endogeni.



În astfel de reacții pot fi antrenate și alți aminoacizi: tirozina, fenilalanina, metionina și cisteina.

11. Sub influența energiei solare, lipidele pot fi antrenate în reacțiile de oxidare peroxidică:



12. La originea stresului oxidativ mai stă și oxidul de azot (NO).

Acest nitroradical își are sediul în cornee, conjunctivă, epiteliu cristalinian, endoteliul vaselor corpului ciliar și al retinei. Fiind o structură radicalică, acesta din urmă, difuzează liber în toate direcțiile și se poate combina cu diferite ținte – cu alți radicali, cu atomii Fe și Cu, asociați cu enzimele și cu grupările tiolice (SH).

În concentrații majorate, oxidul de azot activează oxidarea peroxidică a lipidelor. Unul dintre produșii metabolismului acestui radical (NO) este NO_2 (nitrit ionul).

$\text{NO}_2 + \alpha$ cristalin (principală proteină cristaliniană) $\rightarrow$ oxidarea grupărilor tiolice (SH) $\rightarrow$ agregate proteice (cataractă legată de vârstă).

Globul ocular este supus, pe parcursul vieții, radiației solare, în particular luminii ultraviolete B (UVB, 290-320 nm) și luminii ultraviolete A (UVA, 320-400 nm).

Razele de lumină cu lungimi de undă mai mici de 295 nm sunt complet absorbite de corneea. Cristalinul absoarbe radiațiile UVA și UVB (295-400 nm), care traversează corneea și care pot declanșa un efect fototraumatic asupra proteinelor cristalinene. Deci, expunerea continuă a cristalinului la radiația UV contribuie la o deteriorare fotochimică cumulativă.

Mecanismele prin care razele UVA și UVB produc cataractă legată de vârstă sunt strâns legate de activarea stresului oxidativ.

De menționat faptul că în cristalinul uman sunt prezente ținte perfecte pentru evaluarea reacțiilor fotochimice (acizi grași polinesaturați, proteine, acizi nucleici, cromofori endogeni etc.).

Absorbția razelor ultraviolete se efectuează la nivelul resturilor aminoacide ale proteinelor cristalinene. Astfel, absorbția a 95% din razele ultraviolete B este efectuată de resturile triptofanice, iar 5% din razele date sunt asimilate de resturile aminoacide aromatice – tirozină, fenilalanină și cisteină. În concordanță cu vârsta, cristalinul uman suportă un proces de „îngălbenire”, drept consecință a modificărilor la nivelul proteinelor.

Cromoforii dați sunt într-o corelație directă cu vârsta și, în cele din urmă, determină culoarea cristalinului, îi intensifică absorbția acestuia în regiunile vizibile și cele ale razelor ultraviolete A. La 350 nm fracțiunea luminii incidente, absorbite în cristalinul uman, este de 98,5% la 40 de ani și de 99,9% - la 80 de ani. Mecanismele de defensivă protejează cristalinul împotriva stresului fotooxidativ și respectiv, a leziunilor iminente cataractei legate de vârstă.

Declanșarea formării radicalilor liberi de oxigen sub acțiunea stresului ultraviolet predilect de către celulele epiteliale ale capsulei anterioare inițiază în manieră de cascadă o serie de evenimente celulare și moleculare, care inevitabil rezultă în periclitatea sistemului ocular de control al proliferării și migrării celulare, al echilibrului formării și degradării colagenului de tip IV din componența membranei bazale a capsulei anterioare a cristalinului.

Un mecanism patogenetic plauzibil prin care razele ultraviolete A și B conduc la formarea cataractei legate de vârstă este prezentat în fig.2.

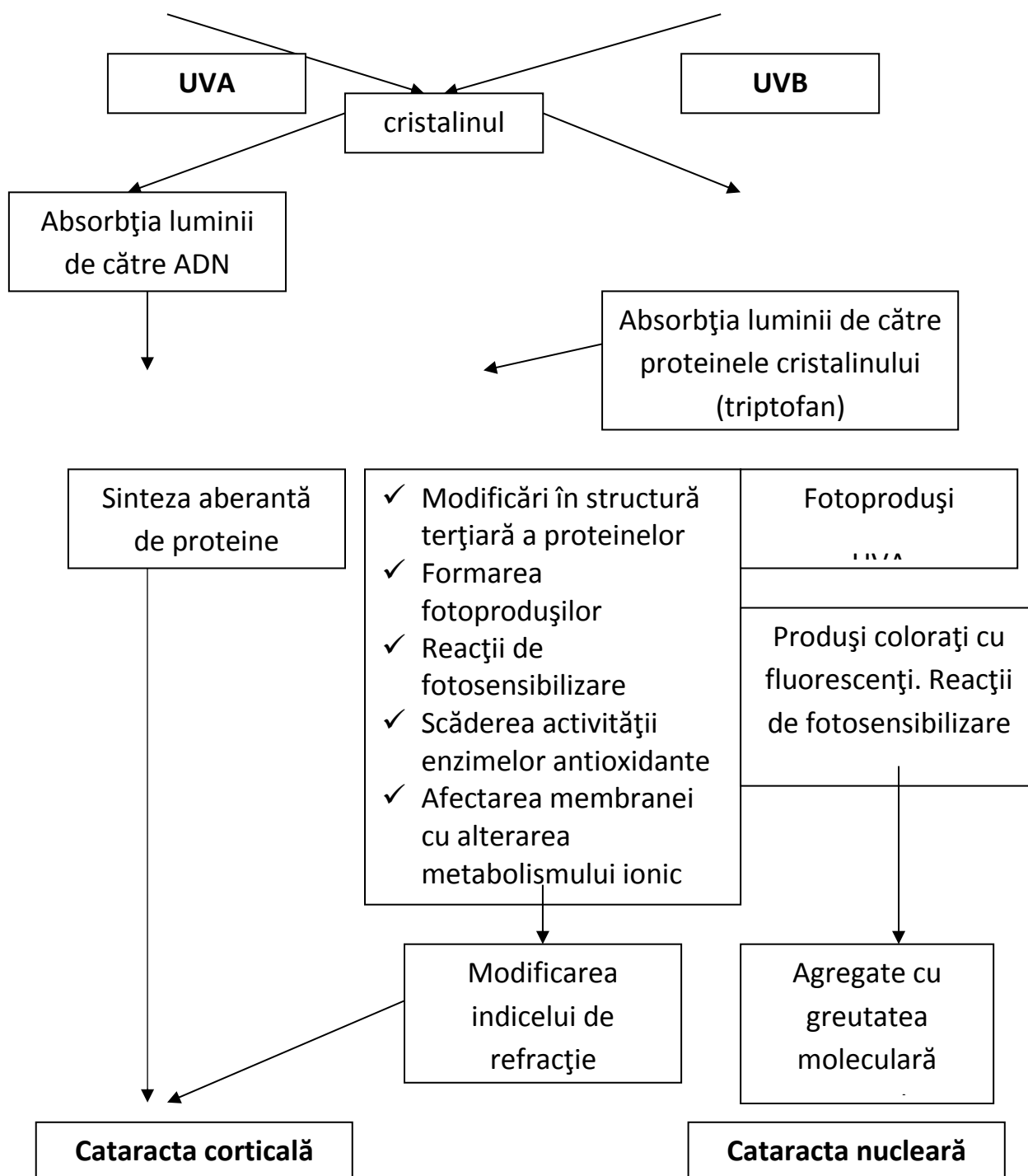


Figura 2. Mecanismele prin care razele UVA și UVB produc cataracta legată de vârstă

În genere, se consideră că inițierea cataractei legate de vârstă se produce în momentul, în care mecanismele de defensivă sunt epuizate. Inhibitorii enzimatici și nonenzimatici își au sediul la nivelul cristalinului.

Inhibitorul de radicali liberi, acidul ascorbic, se depistează în umoarea apoasă și la nivelul fibrelor cristalinene. Vitamina E (α -tocoferol) protejează membranele cristalinene.

Glutathionul cristalinian redus, de asemenea, favorizează neutralizarea radicalilor liberi și protejează proteinele cristalinene de fotopolimerizare. Concomitent, cristalinul uman mai conține și catalaze, superoxid-dismutaze și glutathion-peroxidaze, care contracarează efectele nocive ale radiației. Celulele epiteliale, proteinele fibrelor și membranele cristalinului reprezintă ținta principală a reacțiilor fotochimice distructive. Astfel, fotoalterarea ADN-ului cristalinian ar putea provoca moartea celulară prin alterarea sintezei proteice sau prin afectarea diferențierii celulare. Drept consecință a proceselor de fotooxidare, în membranele celulare cristalinene este inițiată oxidarea peroxidică a lipidelor, polimerizarea proteinelor membranare, cu alterarea sistemelor de transport.

Totodată, fotooxidarea proteinelor structurale poate secunda modificări enzimaticе, implicate în sistemul de defensivă cristalinian. Ca urmare, stresul fotoindus contribuie la formarea unei opacități ireversibile cristalinene, care în final evoluează spre o cataractă legată de vârstă matură. În patogenia cataractei legate de vârstă se mai impun sincataractogeneza și cocataractogeneza.

În sincataractogeneza intervin factori indirecți cataractogeni (care de sinestătător nu pot declanșa o opacitate cristaliniană, dar provoacă concomitent modificări de transparență). Cocataractogeneza este exprimată prin acțiunea concomitentă a unui factor cataractogen direct și a unui indirect (fig. 1.3).

În cadrul cocataractogenezei, factorul indirect potențează factorul direct cataractogen, determinând astfel o accelerare a declanșării proceselor de opacifiere a cristalinului.

În literatura de specialitate, datele referitoare la repartiția microelementelor în structura cristalinului sunt numeroase, dar contradictorii.

Compoziția chimică a cristalinului include:

1. Apa reprezintă 65%. Modificarea conținutului apei duce la pierderea transparenței. În cataractele incipiente are loc o hidratare, ca apoi, în cataracta matură, să se producă o deshidratare exagerată. Apa se află în stare liberă (52%) și sub formă legată (13%).
2. Sărurile minerale sau cenușa cristaliniană reprezintă 43% din partea uscată a lentilei:
 - K^+ = 17 mg%, se conține în interiorul celulelor; unde se combină cu proteine, fosfolipide sau cu unii electroliți, față de care membrana celulară nu este permeabilă; în cristalin concentrația de potasiu fiind cea mai crescută din toate țesuturile oculare:
 - Na^+ = 90 mg%, în concentrație de 1/2-1/10 din K^+ ;

- $\text{Cl}^- = 60 \text{ mg\%}$, se găsește împreună cu Na^+ în afara celulelor, concentrația lor crescând pe măsură ce cristalinul îmbătrânește;
- $\text{Ca}^{+2} = 44 \text{ mg\%}$; concentrația lui crește mult în cristalinul cataractat, ajungând la valori foarte ridicate; Ca^{+2} intervine în menținerea permeabilității celulare. În absența lui, permeabilitatea celulară crește.
- $\text{Mg}^{+2} = 0,3 \text{ mg\%}$;
- Fosfor = $46 \text{ mg\%}$;
- $\text{Fe}^{+2} = 48 \text{ mg\%}$, scade în cristalinul cataractat la $26 \text{ mg\%}$ prin reducerea catalizatorilor celulari ferumginoși.

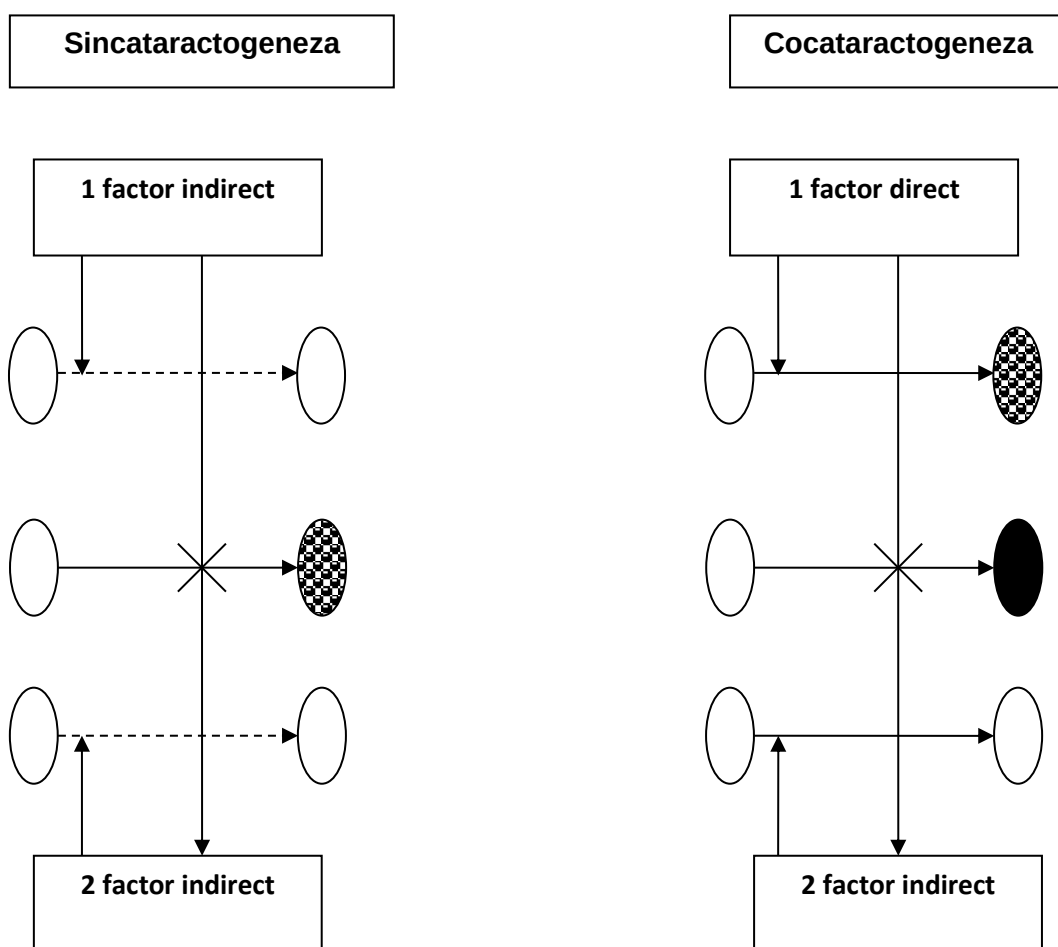


Figura 1.3. Mecanismul sincataractogenezei și cocataractogenezei

Alți ioni anorganici cum ar fi: cuprul, zincul, seleniul, bariul, stronțitul, aluminiul, manganul, fosforul, borul etc., se caracterizează prin aceea că concentrația acestora variază odată cu vârsta cataractei [24, 25].

Aminoacidul este format din alfa-cetoacid și amoniac. Glutamat dehidrogenaza, dependentă de NADP, catalizează reacția de aminare a alfa-acidului cetoglutaric. În consecință, se formează acidul glutamic. Ulterior, are loc transaminarea glutamatului cu alfa-

cetoacidul. La finele acestor reacții, se sintetizează L-aminoacidul. Deci, transaminazele intervin prin intermediul glutamat dehidrogenazei.

La diminuarea glutamat dehidrogenazei, se produce stoparea sintezei aminoacizilor care, ulterior, ar putea contribui la inițierea procesului de opacifiere a cristalinului. În paralel cu acest mecanism, la blocarea timidinkinazei se stopează sinteza acizilor nucleici și mitozele celulare. Ca o consecință a acestor procese, se poate produce stoparea sintezei proteinelor cristaliniene, fapt ce tulbură sistemul de control al transparenței cristalinului.

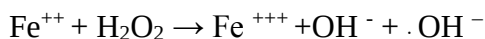
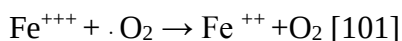
Este cunoscut faptul că lactat alcool dehidrogenaza catalizează reacțiile de oxidoreducere ale transformării acidului lactic în piruvat și invers. La insuficiența acestor enzime, se produce acumularea acidului lactic cu o creștere a pH-ului, care ar putea determina ulterior alterarea proteinelor cristaliniene. La rândul său, diminuarea concentrației zincului ar putea contribui și la inactivarea superoxid dismutazei, care exercită un efect antioxidant. În urma acțiunii directe a radicalilor liberi produși în cristalin, s-ar putea crea premise pentru denaturarea proteinelor cristaliniene. Fosfataza alcalină reglează permeabilitatea membranei diferitor celule.

La sporirea permeabilității acestora, fosfataza alcalină se reduce, contribuind astfel la păstrarea homeostaziei tisulare. În cadrul diminuării activității acestei enzime, se produce o sporire a permeabilității capsulei cristalinului. Astfel, în cristalin ar putea pătrunde particule anormale pentru vitalitatea acestuia, favorizând un debut de cataractă. În procesele de utilizare tisulară a oxigenului, un loc deosebit îi revine anhidrazei carbonice, care catalizează reacția dintre bioxidul de carbon și apă, cu formarea acidului carbonic. În cazul deficienței acestei enzime, mecanismul se stopează, contribuind la o hipoxie tisulară. În aceste condiții, de asemenea, se poate iniția un debut de cataractă.

Deci, se poate concluziona că există o corelare inversă între deficiența zincului și gradul de maturizare al cataractei legate de vârstă. La un grad avansat de maturizare al cataractei legate de vârstă corespunde o cantitate mică de zinc. La diminuarea zincului se poate admite și diminuarea activității diferitor metaloenzime: lactat alcool dehidrogenaza, glutamat dehidrogenaza, fosfataza alcalină, anhidraza carbonică, 5-nucleotidaza, superoxid dismutaza, timidinkinaza. Acestea din urmă influențează metabolismul cristalinian. Diminuarea activității enzimelor date facilitează și mecanismele de opacifiere a cristalinului.

Actualmente, se pledează pentru rolul proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor cristaliniene și al sistemului antioxidant în geneza cataractei legate de vârstă. Formarea concomitentă în țesuturile cristaliniene a peroxidului de hidrogen și a radicalului de superoxid anion, la prezența metalului cu valență alternativă ($\text{Fe}^{++}/\text{Fe}^{+++}$) creează toate condițiile

pentru reacția de generare a celui mai nociv radical - hidroxilul, care poate genera dereglări extinse în celula cristaliniană. Evaluarea reacțiilor:



unde $\cdot\text{O}_2$ – superoxid anionul;

OH^- - grupul hidroxilic;

$\cdot\text{OH}^-$ - radicalul hidroxil;

Fe^{+++} și Fe^{++} - fier feros și fier feric;

O_2 – oxigen molecular.

În acest context, au fost investigate biochimic 40 de cristaline ale pacienților cu cataracte incipiente legate de vârstă, după extracția intracapsulară a cataractei ($\text{Fe} = 6,9 \pm 0,03$ mkg) [102]. De asemenea, au fost investigate 41 de cristaline după extracția intracapsulară a cataractei legate de vârstă aproape mature ($\text{Fe} = 7,7 \pm 0,02$ mkg). 40 de cristaline extrase au format lotul pacienților cu cataracte mature legate de vârstă ($\text{Fe} = 9,3 \pm 0,04$ mkg). 20 de cristaline cadaverice (transparente) au format lotul de control ($\text{Fe} = 4,5 \pm 0,03$ mkg).

Astfel, majorarea cantitativă a fierului la maturizarea cataractei legate de vârstă corelează cu rolul acestuia în procesele de oxidare peroxidică a lipidelor cristalinene.

În cataractele mature legate de vârstă, deseori, la examinarea biomicroscopică se depistează unele cristale (sferolite) cu un diametru de până la 0,25 mm. În direcția dată, au fost investigate 60 de cristaline extrase extracapsular cu sferolite (câte 20 de cristaline pentru fiecare fază de maturizare). Grupul de control a fost format din 20 de cristaline cadaverice de aceeași vârstă.

Cristalinele au fost supuse determinării cantitative a calciului. Studiul nostru a elucidat următoarele valori ale calciului cristalinian:

- ✓ cataracta legată de vârstă intumescentă ($n=20$) – $93,8 \pm 0,2$ mkg;
- ✓ cataracta legată de vârstă aproape matură ($n=20$) – $172 \pm 0,4$ mkg;
- ✓ cataracta legată de vârstă matură ($n=20$) – $210 \pm 0,5$ mkg;
- ✓ grupul de control – $23,7 \pm 0,04$ mkg.

Deci, la maturizarea cataractei legate de vârstă, cantitatea calciului se majorează. Această majorare poate fi explicată ca urmare a activării oxidării peroxidice a lipidelor din cauza afluxului Ca^{++} în citozol din spațiul intracelular, mitocondrii și reticulul endoplasmatic. Afluxul Ca^{++} este cauzat de micșorarea cantității ATP, a potențialului protonic al membranei mitocondriale și de inactivarea Ca-ATP-azei. Astfel, dezvoltarea acestor sferolite, chiar și în stadiile inițiale ale maladiei, semnalează producerea unei dereglări metabolice pronunțate în cristalin.

Concluzii la capitolul 1

1. Etiologia cataractei legată de vârstă este consemnată drept un format multifactorial, în care impactul vârstei ca un factor de risc independent este augmentat prin acțiunea stresului oxidativ inherent razelor ultraviolete, diabetului zaharat, sistemului poliol de metabolizare a glucozei în fructoză, precum și prin afecțiunile autoimune și genetice.

2. Incidența CLV semnificativ mai mare în prezența comorbidităților cu nivel accentuat al inflamației cronice aduce la apel rolul răspunsului inflamator în geneza cataractei în interfața comună cu stresul oxidativ.

3. Elucidarea mecanismelor leziunilor epiteliului cristalin se anunță oportună în perfectarea patogeniei cataractei legate de vârstă, dată fiind poziția lui oportună în controlul formării fibrelor cristaliniene și eliberării diferitor citokine, inclusiv a factorilor de creștere.

4. Studiul de contiguitate a particularităților imunogenezei și morfogenezei inerente opacității cristalinului se anunță actual și autentic nu numai privind evaluarea fiziopatologiei CLV, cât și desemnării predictorilor redutabili ai maladii.

2. MATERIAL ȘI METODE

Studiul a fost realizat în perioada 2007-2016 în secția de Oftalmologie a Spitalului Clinic Republican. Paternul studiului este analitic observațional și de cohortă prospectiv.

Cercetarea a cuprins 640 pacienți cu cataractă legată de vârstă, tratați prin extracția extracapsulară, fiind aplicată extracția extracapsulară clasică (n=580) sau prin facoemulsificare (n=60):

Lotul general de pacienți a inclus 292 de bărbați și 348 de femei. Vârsta medie s-a estimat drept $69,2 \pm 7,8$ ani.

Examinarea pacienților a inclus:

1. Determinarea acuității vizuale (la aparatul Rotta).
2. Biomicroscopia la lampa cu fantă (firma Karl-Zeiss) a segmentului anterior și posterior al globului ocular.
3. Obținerea lichidului lacrimal (0,8-1,0 ml) din sacul conjunctival cu microcapilarul după prelucrarea pielii cu balsam de Vietnam (tip “steluță”).
4. Umoarea apoasă s-a obținut cu seringă în cantitate de 0,1 ml în timpul operației până la deschiderea camerei anterioare.

2.1. Studiul analitic observațional.

În contextul sarcinilor trasate studiul analitic observațional a inclus următoarele genuri de cercetare:

1. Determinarea cantitativă a citokinelor inflamației în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă.
2. Evaluarea particularităților structurale ale capsulei anterioare la pacienții cu CLV.
3. Estimarea particularităților clinice ale CLV.

Determinarea cantitativă a citokinelor inflamației în umoarea apoasă la pacienții cu CLV s-a efectuat prin metoda de imunofluorescență de estimare Multiplex [72, 73] în laboratorul de Biologie moleculară și structurală a Institutului Max Planck din Germania (Bad Nauheim) cu sprijinul tehnico-metodologic al dlui prof. S.Costin.

Probele au fost incubate cu anticorpi monoclonali (Kit Bio-Techn-ASY, Germania) către componenta proteică a citokinelor estimate timp de 2 ore, ulterior fiind labilizate cu streptavidin-phycoerythrin pentru convertirea intensității imunofluorescente în unități de concentrație a citokinelor cu ajutorul dispozitivului tehnic Luminex, Austin, TX, model 100 (Japonia).

Umoarea apoasă a fost obținută în volum de 0,1 ml din camera anterioară a ochiului la pacienții cu CLV – lotul de studiu.

Pentru a estima caracterul și diapazonul modificărilor cantitative ale markerilor inflamației valoarea acestora a fost apreciată și în umoarea apoasă extrasă de la 23 de persoane cu leziuni traumatice ale conjunctivei – lotul de referință. Vârsta medie a subiecților din lot - $68,9 \pm 6,7$ ani.

Mediatorii inflamației întregesc mai multe paliere de acțiune, chiar dacă sursa de eliberare a citokinelor poate fi aceeași celulă (ex. endoteliocit, epiteliocit, macrofag, fibroblast, miocit neted vascular, etc.).

Sub aspectul declanșării și susținerii răspunsului inflamator este de menționat semnificația citokinelor pro-inflamatoare, anti-inflamatoare și a chemokinelor. Întrucât un răspuns inflamator infailibil consemnează activarea proliferației celulare (hematogene și/sai mesenchimale) diverși factori de creștere sunt expresați și activați sau inhibați de către citokinele pro-inflamatoare și citokinele anti-inflamatoare. La această noimă estimarea inflamației este acceptată și prin aprecierea cantitativă a factorilor de creștere, mai ales că unii din aceștea pot exercita un feed-back privind modificarea expresiei citokinelor pro- și anti-inflamatoare.

Astfel, evaluarea nivelului răspunsului inflamator în CLV a cuprins în studiul nostru determinarea în umoarea apoasă a 4 categorii de mediatori oportuni ai inflamației, urmărind principiul panoului sau strategiei multi-marker:

1. Citokinele pro-inflamatoare.
2. Citokinele anti-inflamatoare.
3. Chemokinele.
4. Factorii de creștere.

Din familia citokinelor pro-inflamatoare au fost determinate cantitativ în umoarea apoasă următorii 23 de mediatori:

- Interleukinele: IL-1beta, IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27 și IL-31.
- LIF (factorul de inducere a leucemiei), citokină din familia IL-6.
- TNF-alpha.
- ST2 (receptorul solubil al IL-33).
- GM-CSF (factorul de stimulare a coloniei granulocitare-monocitare).
- INF-alpha și INF-gamma.

Din familia citokinelor anti-inflamatoare au fost determinate cantitativ în umoarea apoasă următorii 6 mediatori:

- AR-IL-1beta (antagonistul receptorului IL-1beta).

- IL-4, IL-10, IL-23 și IL-33.
- Fetuina-A.

Din grupul chemokinelor recunoscute cu acțiune autentică privind recrutarea celulelor pro-inflamatoare circulante în baza unui mecanism de chemotactism au fost determinate în următoarea ordine:

- CCL-11 și CCL-24.
- MCP-1 (peptidul de chemoatrăție a monocitelor) sau CCL2.
- MIP-1alpha (proteina inflamatorie a macrofagelor-1alpha) sau CCL-3.
- MIP-1beta (proteina inflamatorie a macrofagelor-1beta) sau CCL-4.
- SDF-1alpha (factor derivat de celule stromale).

Factori de creștere determinați cantitativ în UA au fost:

- VEGF-A (factorul de creștere a endoteliului vascular). Excelează prin acțiune stimulatorie potență asupra angiogenezei și reendotelizării vasculare.
- PlGF (factorul de creștere a placentei), un membru din familia VEGF.
- FGF-2 (factorul de creștere a fibroblastelor).
- PDGF (factorul de creștere derivat de plachete).
- EGF (factorul de creștere epidermal). Se impune, totodată, și prin activarea diferențierii și migrării celulare.
- NGF-beta (factorul de creștere neuronal).

Potrivit ipotezei de lucru, activarea răspunsului inflamator estimat prin determinările cantitative ale citokinelor iminente este inteligibil în relație cu forma evolutivă a CLV, precum și cu paternul structural inerent.

Astfel, lotul general de pacienți cu CLV a fost divizat în mai multe subloturi în dependență de caracteristicile clinico-evolutive.

În raport cu forma evolutivă citokinele inflamației au fost determinate la pacienți cu:

Sublotul 1 - CLV incipientă (n=25).

Sublotul 2 - CLV intumescentă (n=25).

Sublotul 3 - CLV matură (n=25).

În raport cu paternul structural inerent citokinele inflamației au fost determinate la pacienți cu:

Sublotul 4 - CLV capsulară (n=25).

Sublotul 5 - CLV corticală (n=25).

Sublotul 6 - CLV nucleară (n=25).

În contextul abordării rolului inflamației în patogenia cataractei legate de vârstă markerii proprii inflamației au fost de asemenea determinați în umoarea apoasă la pacienții cu CLV cu comorbidități ce se impun printr-un nivel accentuat al inflamației cronice (inflamația subclinică):

- pacienții cu CLV asociată de hepatită cronică în remisie (n=20);
- pacienții cu CLV asociată de colită cronică în remisie (n=20);
- pacienții cu CLV asociată de colecestită cronică în remisie (n=20);
- pacienții cu CLV asociată de gastrită cronică în remisie (n=20);
- pacienții cu CLV asociată hipertensiunii arteriale (n=20);
- pacienții cu CLV asociată de cardiopatie ischemică și angină pectorală stabilă (n=20).

Una din țintele evaluării clinice a CLV a fost aprecierea unei legități de repartizare a opacității cristalinelui pe cele 4 cadrane anatomice, astfel că markerii inflamației au fost determinați în:

- CLV cu opacitate din cadranul infero-nazal;
- CLV cu opacitate din cadranul supero-nazal;
- CLV cu opacitate din cadranul temporo-inferior;
- CLV cu opacitate din cadranul temporo-superior.

Studiul morfologic în ceea ce privește evaluarea entității suportului structural al capsulei anterioare a cataractei legate de vârstă a fost realizat de către dl prof.S.Costin, șeful laboratorului de Biologie moleculară și structurală a Institutului Max Planck din Germania (Bad Nauheim).

Cercetarea a cuprins studiul electronoptic și imunohistochimic cu fluorescență a 22 de capsule anterioare ale cristalinelui opacificate, preluate în timpul intervenției microchirurgicale de corecție a cataractei, aplicate la pacienții cu CLV cu diferite forme și paterne evolutive (CLV incipientă, intumescentă, și matură, CLV capsulară, corticală și nucleară).

Preparatele capsulei anteroare au fost fixate în bufer neutral de formalină de 10% pe o perioadă de 24 de ore, acestea fiind ulterior fixate în soluție de paraformaldehidă de 4% în bufer de cacodilat cu pH=7,2 pentru o perioadă de 48 de ore.

Un avantaj al acestui protocol de fixare utilizat constă în faptul, că fixarea scurtă în formalină facilitează accesul fixativelor ulterioare pentru a intra profund și difuz în preparatul capsulei anteroare a cristalinului.

După fixarea cu paraformaldehidă preparatele capsulei anteroare devin uniform tari, iar diferențele privind proprietățile mecanice ale diferitor entități structurale (ex. capsulă/epiteliu) sunt minimale.

Preparatele capsulei anteroare au fost tăiate în secțiuni cu grosimea de 0,02 mm și fixate cu glutaraldehidă de 2,5% și paraformaldehidă de 2% în bufer de 0,1 M de cacodilat (pH=7,2) pentru o perioadă de 12 ore. Ulterior s-a produs marcarea preparatelor cu soluție rece de 0,5% de tetroxidă de osmiu timp de 60 de min și cu acetat de uranil de 2% (în 50% de etanol) la întuneric timp de 30 de min.

Secțiunile groase au fost dehidratate gradual cu etanol, îmbibate cu epoxy-resin (Epon 812, Sigma, PA). În etapa următoare secțiunile au fost tăiate fin la grosimea de 70 nm cu ajutorul cuțitului de diamant (Diatome, EMS, Hatfield, PA).

Secțiunile subțiri au fost montate pe grilaje hexagonale cu 300 de cuiburi și colorate cu acetat de uranil și citrat de plumb. Imaginile au fost obținute utilizând un microscop electronic JEOL (JEM 1400, Japonia) operat la o putere de 80 kV echipat cu o cameră CCD de scanare Gatan (4K, model 794, Gatan, Pleasanton, CA) și Digital Montage (Gatan, Pleasanton, CA) până la 6-9 câmpuri de imagini folosite pentru a construi montaje extinse.

Examenul imunohistochimic

Specimenele au fost congelate rapid în izopentan la -130°C și păstrate la -80°C utilizând în calitate de substanță cu rol de crioprotecție sol.20% zaharoză. Criosecțiunile cu o grosime de 10 μm au fost fixate și permeabilizate în acetonă la -20°C timp de 20 min apoi incubate cu anticorpi policlonali îndreptați împotriva antigenului de fibronectină umană (Serotec, Germania) timp de 3 ore la temperatura camerei. Un alt set de criosecțiuni a fost incubat pe parcursul nopții la +4°C cu anticorpi monoclonali îndreptați împotriva antigenului collagenului uman de tip I (clona COL-1, Rockland, SUA) sau collagenului uman de tip IV (clona COL-4, Sigma, Germania). După incubarea cu anticorpii primari, a urmat spălarea repetată în tampon fosfat salin și incubarea cu anticorpi secundari biotinilați de măgar anti-capră sau măgar anti-iepure (Dianova, Germania) timp de 2 ore la temperatura camerei. A urmat spălarea repetată în tampon fosfat salin, incubarea timp de 1 oră cu streptavidină conjugată cu un compus fluorescent (Alexa 488 sau Alexa 565, Molecular Probes, SUA)

pentru vizualizare la examenul microscopic. Nucleele au fost colorate cu DAPI (Invitrogen, Germania).

Microscopia confocală

Cercetările au fost efectuate folosind microscopul confocal cu baleiaj cu lumină laser LEICA TCS8 (Leica, Germania) dotat cu laser argon-krypton și heliu-neon ceea ce permite capturarea concomitentă a 4 canale. Au fost investigate 20 secțiuni cu grosimea de 0,1 μm la intervale de 0,3 μm folosind obiectivul Leica Planapo 63/1.4. Fiecare imagine scanată a avut dimensiunea de 2048 x 2048 pixeli. Pentru a îmbunătăți calitatea imaginilor și a optimiza raportul semnal/zgomot, fiecare imagine a fost supusă procesării și transferată în stația de lucru Windows (Dell), după care au fost obținute imagini tridimensionale, utilizând Imaris 7.2, un soft pentru procesarea imaginilor (Bitplane, Zurich, Elveția).

Prepararea prealabilă a cristalinului pentru determinarea cantitativă a microelementelor (Zn, Fe, Ca).

Inițial cristalinul extras a fost transformat în omogenizat care s-a introdus în eprubetă cu un volum de 100 ml. Ulterior s-a adăugat 100 ml de acid azotic concentrat și 0,2 ml etanol. Eprubeta s-a instalat în baia de nisip până la transparentizarea hidrolizatului. S-a adăugat acid clorhidric 57%-5ml și s-a ridicat temperatura până la obținerea vaporilor de oxid de clor.

Dacă în timpul fierberii acidului clorhidric soluția devenea cafenie se adăuga 5-10 picături de acid azotic și se reiniția procesul de obținere a oxidului de clor. În faza finală a hidrolizei încălzirea se diminuea, iar mineralizatul era plasat în baia de nisip. După racirea conținutului eprubetei se adăuga apă bidistilată până la volumul de 14 ml și se determinau concentrațiile de zinc, fier și calciu [74, 75].

Activitatea prooxidantă totală în lacrimă

Principiul metodei: se bazează pe determinarea spectrofotometrică a complexului trimetinic format ca rezultat al interacțiunii dialdehidei malonice (DAM) cu acidul tiobarbituric. Produsul final al peroxidării lipidelor - dialdehida malonică formează cu acidul tiobarbituric un complex trimetinic colorat, intensitatea caruia este direct proporțională cu concentrația DAM în proba cercetată.

Reagenți:

1. Soluție 0,7% acid tiobarbituric(ATB);
2. Soluție 1% acid ortofosforic(H_3PO_4);
3. Soluție 0,01 M FeSO_4 : 28mg $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ se dizolvă în 10 ml apă distilată;
4. Reagent pentru extracția complexului trimetinic (CT): 85ml butilacetat se amestecă cu 15 ml butanol.

Tehnica de lucru. Într-o eprubetă de centrifugare au fost introduse 0,2 ml lacrimă, 1,0 ml soluție 0,7% ATB, 1,5ml soluție 1% H_3PO_4 și 0,05ml sol.0,01 M $FeSO_4$. Conținutul eprubetei s-a agitat, s-a astupat cu un dop de sticlă și s-a introdus în baia de apă clocotindă timp de 60 min. Ulterior proba s-a răcit sub un jet de apă rece, s-a adăugat 3ml amestec pentru extracția CT, s-a agitat viguros și s-a centrifugat 7min la 3000 tur/min. S-a determinat absorbția fazei organice superioare la 535 nm la spectrofotometru.

Determinarea activității antioxidante totale în lacrimă

Principiul metodei se bazează pe descreșterea densității optice a soluției de 2,2-difenil-picrilhidrazil (DPPH) în urma distrugerii acestuia sub acțiunea antioxidanților din probă.

Reactivi:

1. Amestec hexan-izopropanol (1:1);
2. Amestec hexan-izopropanol (1:2);
3. Soluție 0.004% de 2,2 –difenil-1-picrilhidrazil (DPPH).

Tehnica de lucru. La proba de material biologic-lacrimă s-a adăugat 3ml de amestec hexan-izopropanol (1:1) și s-a agitat viguros la un vortex 2-3 min. S-a centrifugat 10 min la 3000tur/min. S-a transferat supernatantul în altă eprubetă, iar la sediment s-a adăugat 4 ml de amestec hexan-izopropanol (1:2) și s-a amestecat viguros la un vortex 2-3min. S-a centrifugat 10 min la 3000tur/min. Supernatantul obținut s-a transferat în eprubete cu primul supernatant și s-a amestecat.

S-a pipetizat în cuva spectrofotometrică 0,1ml de supernatant transparent și s-a adăugat 2 ml de soluție 0.004% de 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH). S-a măsurat descreșterea densității optice a soluției (DO0-DO1) timp de 10 minute la 517nm față de soluția de hexan.

Calculul s-a efectuat după curba de calibrare construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard de DPPH.

2.2. Studiul de cohortă prospectiv

Studiul de cohortă prospectiv a vizat evaluarea efectului formulei terapeutice Aspirină + Aevit + Quinax aplicată la 30 de pacienți cu cataractă legată de vârstă incipientă timp de 1 an asupra:

1. Markerilor statusului inflamator în umoarea apoasă și ai stresului oxidativ în lichidul lacrimal. Markerii stresului oxidativ au fost determinați până la administrarea preparatelor și pe parcursul spitalizării.
2. Asupra edemului cornean postoperator.

De remarcat că formula terapeutică aplicată Aevit + Quinax + ochelari cu protecție ultravioletă a fost de asemenea atestată la pacienții cu CLV și patentată [76].

Procesarea statistică a materialului cifric obținut s-a efectuat prin aplicarea manevrelor statistice acceptate pentru studiile medico-biologice, utilizând programul Microsoft-Statistica-09.

Etapele de procesare statistică au inclus:

1. Aplicarea testului Kolmogorov-Samoilov.
2. La distribuția uniformă pe percentile semnificația s-a estimat prin testul t-Student.
3. La distribuția neuniformă pe percentile semnificația s-a estimat prin testul Mann-Whitney, folosind Mediana și intervalul de confidențialitate.

Valorile parametrice au fost exprimate ca $M \pm SD$ (media $\pm$ devierea standard).

Valoarea predictivă a markerului de inflamație privind riscul CLV s-a apreciat prin determinarea riscului relativ.

Design-ul sinoptic al studiului este desemnat în fig. 2.1

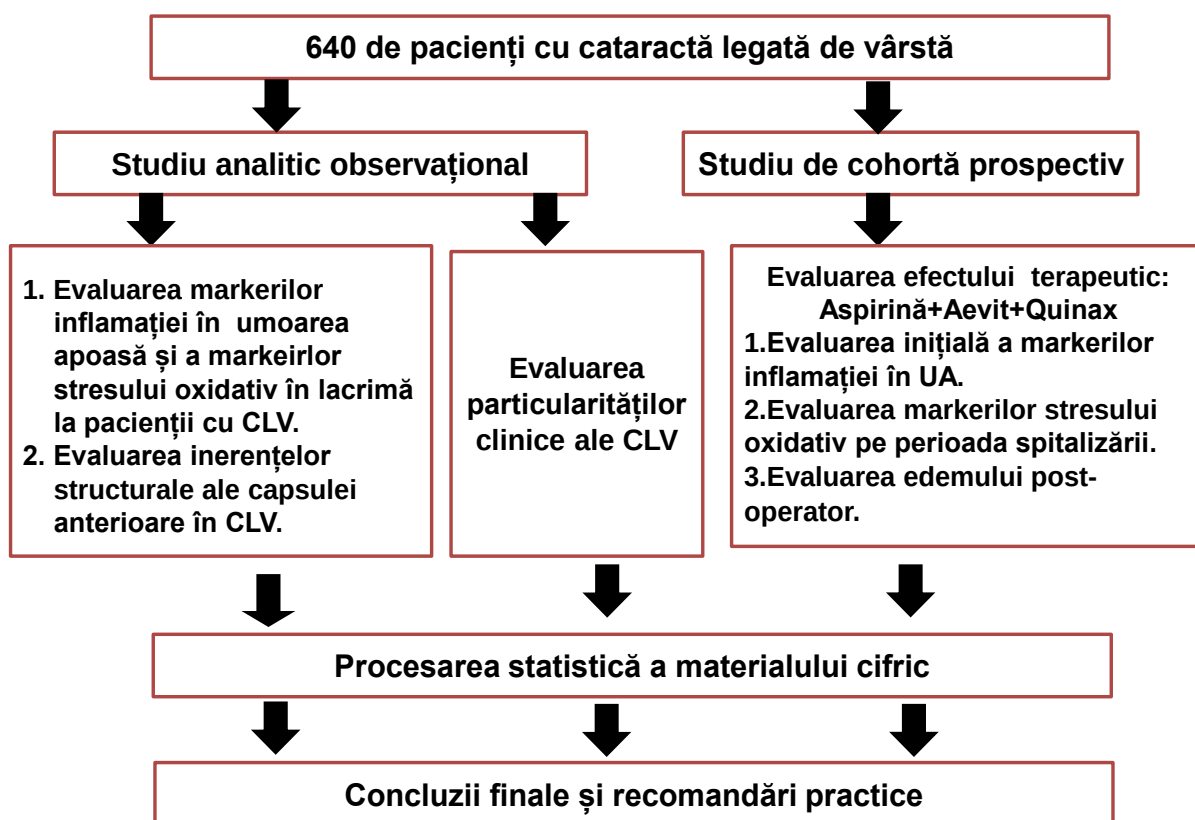


Figura 2.1. Design-ul sinoptic al studiului

Concluzii la capitolul 2

1. Studiul analitic observațional include evaluarea markerilor inflamației în umoarea apoasă la pacienții cu CLV: 23 de citokine pro-inflamatoare, 6 citokine anti-inflamatoare, 6 chemokine și 6 factori de creștere se vor determina cantitativ prin metoda Multiplex în dependență de forma evolutivă, paternul structural și prezența comorbidităților cu nivel accentuat al inflamației cronice.
2. Cercetarea morfologică din cadrul studiului analitic observațional consemnează aplicarea microscopiei electronooptice, confocale și imunohistochimice cu fluorescență în vederea determinării particularităților structurale ale capsulei anterioare prelevate în intervențiile microchirurgicale la 22 de pacienți cu CLV incipientă, intumescentă și matură.
3. Studiul de cohortă observațional cuprinde evaluarea efectului terapeutic al formulei combinate: Aevit+Aspirină+Quinax aplicată timp de 1 an la 30 de pacienți cu CLV incipientă prin aprecierea dinamicii markerilor inflamației în umoarea apoasă, markerilor stresului oxidativ în lichidul lacrimal, precum și a edemului cornean post-operator.

3. EVALUAREA BIOMARKERILOR INFLAMAȚIEI ȘI CREȘTERII CELULARE LA PACIENȚII CU CATARACTĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ ÎN UMOAREA APOASĂ

Patogenia cataractei legate de vârstă (CLV) rămâne o abordare actuală a oftalmologiei deși mai multe studii clinico-experimentale au fost dedicate acestei probleme pe parcursul a mai multor ani. Apanajul contemporan moderează în baza unui material probatoriu vast rolul stresului oxidativ, la care conotație se anunță oportună periclitarea defensivei sistemului antioxidant odată cu vârsta și augmentarea consecințelor acțiunii agresive a radicalilor liberi de oxigen asupra structurilor cristalinului. Pe de altă parte sunt destul de bine întemeiate opiniile privind rolul stresului osmotic determinat de acumularea sorbitolului pe fondalul creșterii expresiei și activității aldolaz reductazei, dată fiind documentată cu certitudine creșterea incidenței cataractei la persoanele cu diabet zaharat, în special de tipul II. Mai mult, procesele de activare a glicării proteinelor și intensificare a stresului oxidativ sunt vizate într-un plan fiziopatologic comun cu elemente și manere de influențare reciprocă.

La această noimă merită a fi menționată și semnificația fiziopatologică a răspunsului inflamator, întrucât inflamația și stresul oxidativ sunt procese ce se desfășoară de asemenea într-o interfață comună, iar legătura interdependentă este în mare măsură stabilită la ora actuală în cadrul diferitor procese patologice, astfel că radicalii liberi de oxigen induc expresia citokinelor proinflamatoare și vice versa.

Totodată, citokinele proinflamatoare sunt factori care se implică în mod nemijlocit în geneza diferitor procese celulare și tisulare tipice, cum ar fi apoptoza și proliferarea celulară, creșterea și migrația celulară. Privind patogenia CLV este de menționat că datele acumulate indică asupra prezenței apoptozei celulelor epitelului cristalinului sau proliferării acestora. Sunt relevante și evidențele asocierii acestor procese cu glicarea proteinei principale a capsulei cristalinului, collagenului de tip IV, precum și periclitării arhitecturale și aranjamentului proteinelor *per se* ale cristalinului (alpha, beta și gamma), fapt ce constituie suportul opacificării cristalinului și pierderii continuă a vederii.

Astfel, în plan conceptual se consolidează plauzibilitatea implicării inflamației în patogenia CLV, mai ales că inflamația sistemică se recunoaște omniprezentă în procesul de îmbătrânire a organismului, precum și în diferite afecțiuni în cadrul cărora cataracta este frecvent decelată, cum ar fi maladiile digestive, cardiovasculare, endocrine etc.

Pentru a evidenția rolul plauzibil al inflamației și locul ei în patogenia cataractei am evaluat concentrația diferitor markeri ai acesteia în umoarea apoasă (UA) la pacienții cu CLV. În plus, luând în considerare legătura indispensabilă între ciokinele inflamației și factorii de creștere celulară, cât și aportul acestora din urmă în geneza alterărilor cristalinului iminente

cataractei am estimat și conținutul mai multor factori de creștere în raport cu biomarkerii inflamației.

Explorarea inflamației sistemice poate fi efectuată prin: (1) determinarea biomarkerilor circulanți în ser (citokinele pro-inflamatoare, anti-inflamatoare, chemokinele) și (2) aprecierea expresiei lor în diferite țesuturi corpunzător caracterului dishomeostaziei.

În cazul cataractei legate de vârstă se anunță de însemnătate infailibilă determinarea cantitativă a markerilor inflamației și creșterii celulare în UA din cel puțin 2 considerente:

1. Umoarea apoasă reprezintă fluidul intraocular dinamic care asigură vitalitatea structurilor ochiului și presiunii camerelor lui, fiind totodată o reflectare a paternului modificării compoziției sanguine. Potrivit ultimilor relatări, UA se impune prin prezența nanoveziculelor extracelulare denumite exosome, care conțin proteine și molecule de microARN, având un rol deosebit în biologia celulară și comunicarea inter-celulară [77, 78, 79].
2. Deși în plan calitativ UA în mare măsură depinde de caracterul variației componentelor sanguine, cataracta legată de vârstă mult mai rar se dezvoltă momentan bilateral. Astfel, ochiul excelează printr-un sistem autonom de control al umoarei apoase și în acest context anume studiul ei privind particularitățile modificării biomarkerilor inflamației poate aduce dovezi concludente cu referire la rolul răspunsului inflamator în patogenia CLV.

Pentru a demarca aportul autentic al mediatorilor inflamației și factorilor de creștere în evoluția CLV am determinat conținutul lor în umoarea apoasă în dependență de paternul evolutiv (cataractă incipientă, intumescență și matură), forma (subcapsulară, corticală și nucleară), localizarea opacității cristalinului (infero-nazală, supero-nazală, infero-temporală și supero-temporală), precum și maladiile asociative cataractei, care se impun prin augmentare cunoscută a inflamației sistemice (ex. afecțiuni hepatice, digestive și cardiovasculare).

Evaluarea complexă a intensității răspunsului inflamator în vederea segregării mecanismelor plauzibile inerente sistemelor pro-inflamator și anti-inflamator, cât și interfeței de cooperare a acestora necesită aplicarea panoului mutli-marker, pe care l-am utilizat în studiul nostru: citokine pro-inflamatoare, anti-inflamatoare și chemoattractante (chemokine).

Drept marker de referință a servit citokina determinată în UA la persoanele de vârstă similară fără CLV, care au avut diferite leziuni traumatice ale conjunctivei. Astfel, lotul de referință a fost format din 23 de persoane cu vârsta medie de $68,9 \pm 6,7$ ani.

În loturile pacienților cu CLV umoarea apoasă în volum de 0,1 ml a fost preluată înainte de intervenția microchirurgicală.

3.1. Evaluarea markerilor inflamației și factorilor de creștere în umoarea apoasă în dependență de paternul evolutiv

La ora actuală cel mai bine studiat compartiment al inflamației sistemice angrenează citokinele pro-inflamatoare. În ser sunt determinate peste 35 de citokine cu acțiuni de declanșare și susținere a răspunsului inflamator, majoritatea din acestea fiind membrii familiei de interleukine (IL).

În studiul nostru am determinat 23 de citokine pro-inflamatoare în UA (tab. 3.1.) [34].

Tabelul 3.1.

Conținutul (pg/ml) citokinelor pro-inflamatoare în umoarea apoasă
la pacienții cu cataractă legată de vârstă

Citokină	Lot			
	Referință	CLV incipientă	CLV intumescentă	CLV matură
IL-1beta	0,83±0,07	1,12±0,08*	1,27±0,09*	1,46±0,1*#
IL-2	8,53±0,57	8,26±0,61	9,72±0,65*	10,94±0,64*#
IL-5	1,23±0,11	1,29±0,09	1,34±0,12	1,39±0,14
IL-6	71,25±5,8	88,86±4,3*	94,18±4,7*	106,26±6,3*#
IL-7	3,14±0,28	3,19±0,22	3,24±0,25	3,04±0,29
IL-8	55,38±4,7	61,23±4,6	72,58±4,7*	79,14±5,5*#
IL-9	83,68±7,7	84,51±7,3	89,37±7,8	87,56±7,2
IL-12	0,16±0,01	0,17±0,01	0,18±0,01	0,25±0,02*#
IL-13	5,18±0,31	5,96±0,28*	5,88±0,32*	5,98±0,24*
IL-15	11,24±0,9	11,35±0,9	11,46±1,1	11,24±0,9
IL-17	0,62±0,05	0,66±0,05	0,72±0,06	0,99±0,07*
IL-18	0,88±0,07	0,97±0,07	1,33±0,1*#	1,67±0,1*#
IL-21	7,89±0,6	7,67±0,6	8,72±0,6	8,58±0,5
IL-22	131,3±8,75	129,6±8,2	139,4±8,63	135,4±8,58
IL-23	47,11±3,3	53,24±3,1*	55,76±3,1*	58,91±3,4*
IL-27	28,65±2,22	29,14±2,16	30,42±2,29	31,17±3,15
IL-31	37,43±2,98	36,33±2,65	40,78±3,54	41,25±3,75
TNF-alpha	2,96±0,21	3,92±0,24*	4,37±0,33*	5,82±0,31*#
ST2	3,21±0,18	3,78±0,15*	3,97±0,19*	4,11±0,21*
GM-CSF	17,48±1,54	18,25±1,55	18,83±1,6	19,33±1,7
INF-alpha	0,46±0,02	0,61±0,02*	0,76±0,024*	0,82±0,03*#
INF-gamma	2,17±0,2	2,37±0,2	2,95±0,23*	3,24±0,28*#
FIL	4,08±0,33	4,72±0,26*	4,84±0,28*	4,96±0,31*

Legendă: * - discrepanță semnificativă ($p < 0,05$) vs indicele de referință;

- discrepanță semnificativă ($p < 0,05$) vs indicele lotului CLV incipientă

Datele obținute în urma analizei caracterului modificării citokinelor pro-inflamatoare la pacienții cu cele 3 paterne evolutive ale CLV indică asupra fenomenului de augmentare a răspunsului inflamator în ochiul compromis. Mai mult decât atât, gradul de potențare a

acestui elevază de la cataracta incipientă la cea intumescentă, atingând valorile superlative la pacienții cu CLV matură.

De menționat că din cele 23 de citokine pro-inflamatoare explorate în cadrul panoului multi-marker pot fi evidențiate o parte care se impun prin devieri concludente față de valoarea de referință a markerului. Anume acestea sunt importante și semnificative privind consolidarea unui algoritm de predictor ai evoluției și prognosticului cataractei legate de vârstă.

Astfel, IL-1beta, interleukina vizată drept un factor declanșator al răspunsului inflamator în diferite țesuturi este statistic semnificativ crescută în UA deja în CLV incipientă cu 34,9%.

La pacienții cu CLV intumescentă incrementul constituie mai mult de 53%, iar în UA iminentă cataractei mature s-au decelat valori majorate în medie cu 75,9% comparativ cu markerul de referință.

Datorită acestei dinamici conținutul IL-1beta în UA la pacienții cu CLV matură este semnificativ peste nivelul caracteristic cataractei inciente cu 30,4%.

Conceptul contemporan al inflamației sistemice coroborează în plan cronologic expresia timpurie a IL-6 și TNF-alpha consecutivă creșterii expresiei IL-1beta.

În studiul nostru aceste 2 citokine au demonstrat sporuri cantitative semnificative progresive în cele 3 loturi de pacienți cu CLV.

Concentrația IL-6 crește în UA la pacienții cu cataractă incipientă cu 24,7%.

În lotul pacienților cu CLV intumescentă majorarea IL-6 față de markerul de referință constituie 37,8% și continuă odată cu progresia cataractei.

La pacienții cu CLV matură conținutul IL-6 cu 53,3% depășește valoarea markerului de referință. Similar dinamicii IL-1beta conținutul IL-6 în cataracta matură este semnificativ mai mare cu 22,96% în raport cu nivelul citokinei apreciat la pacienții cu CLV incipientă.

De remarcat în acest context, că rata elevării IL-6 în umoarea apoasă la pacienții cu CLV matură este practic egală cu rata elevării IL-1beta la pacienții cu CLV intumescentă și constituie aproximativ 53%.

Dinamica TNF-alpha copiază în mare măsură caracterul modificării IL-1beta și IL-6.

Măsurătorile efectuate la pacienții cu CLV incipientă aduc la apel majorarea semnificativă a conținutului TNF-alpha în umoarea apoasă cu 32,4%.

Gradul elevării citokinei la pacienții cu CLV atinge cote de 47,6% și practic se dublează (incrementul constituie 96,6%) la pacienții cu CLV matură. Comparativ cu conținutul citokinei atestat în cataracta incipientă discrepanța este semnificativă (48,5%).

Prin urmare agravarea CLV se impune prin creșterea semnificativă și progresivă în UA a 3 citokine pro-inflamatoare oportune: IL-1beta, IL-6 și TNF-alpha, pentru ultima fiind caracteristică cel mai mare increment de circa 97% decelat la pacienții cu cataracta matură.

Este bine cunoscut faptul, că augmentarea inflamației consecventă creșterii expresiei IL-1beta, IL-6 și TNF-alpha se asociază cu expresia IL-8 și IL-18.

În studiul nostru aceste 2 citokine au avut o creștere semnificativă la pacienții cu CLV intumescentă și matură.

Nivelul IL-8 demonstrează un spor de 10,6% și în cataracta incipientă, dar statistic nesemnificativ. La pacienții cu CLV intumescentă sporul devine de 31,1% ($p < 0,05$) comparativ cu markerul de referință și ajunge la un decalaj de 42,9% în estimările realizate la pacienții cu CLV matură. Nivelul IL-8 în cataracta intumescentă și matură este în același timp semnificativ crescut față de markerul lotului pacienților cu CLV incipientă.

Deci, o majorare notabilă a IL-8 indică asupra unui grad avansat de severitate a cataractei legate de vârstă și poate însuma la această noimă valori predictive certe ale markerului.

O inerență asemănătoare e proprie și dinamicii IL-18.

La pacienții cu CLV incipientă majorarea IL-18 în umoarea apoasă este nesemnificativă și consemnează 10,2%. Estimările proprii pacienților cu CLV intumescentă și matură arată o majorare semnificativă a citokinei cu 51,2% și, respectiv, 67%.

IL-18 reprezintă o citokină eliberată de limfocitele T activate cu acțiune prominentă asupra neutrofilelor. Totodată, se consideră că în formatul ochiului IL-18 poate acționa ca factor ce inhibă angiogeneza, diminuând neovascularizarea corneei și retinei.

O altă citokină cu acțiune anti-angiogenică este IL-12.

În studiul nostru conținutul IL-12 în UA a crescut semnificativ numai la pacienții cu CLV matură, sporul relativ atingând cote de 56,25%.

În contiguitate cu fenomenul de activare a limfocitelor T se află producția de INF-gamma. În țesutul ocular eliberarea INF-gamma este atribuită celulelor stromale ale irisului. Efectele principale ale INF-gamma se reduc la stimularea expresiei macrofagelor și inhibiția activității secretoare a limfocitelor T₂-helper.

Cercetările noastre au identificat o majorare nesemnificativă a INF-gamma cu 13,8% la pacienții cu CLV incipientă, care se estimează semnificativ autentică la pacienții cu CLV intumescentă și matură, incrementul fiind de 35,9% și, respectiv, 49,3%. Nivelul INF-gamma în cataracta matură este semnificativ superior nivelului markerului din lotul cu CLV incipientă.

Remarcabilă este creșterea semnificativă cu 32,6% a conținutului INF-alpha în umoarea apoasă deja la pacienții cu CLV incipientă. La pacienții cu CLV intumescentă creșterea markerului a avansat până la un decalaj de 65,2%, iar la pacienții cu CLV matură – până la un decalaj de 78,2%. Analogic INF-gamma; majorarea INF-alpha de la nivelul cataractei incipiente până la cataracta matură este statistic semnificativă și consemnează un spor de 34,4%.

Se consideră că epiteliul irisului este implicat în controlul expresiei INF-alpha, celulele responsabile de eliberarea citokinei fiind monocitele, macrofagele, fibroblastele și limfocitele B. Funcțiile de bază ale INF-alpha constau în stimularea cu predilecție a expresiei IL-1 și IL-2.

Sub acest aspect merită atenție și majorarea IL-2. Cantitatea citokinei crește statistic neînsemnat la pacienții cu CLV incipientă, dar în cataracta intumescentă și matură se constată un spor semnificativ de 14 și, respectiv, 28%.

Deși majorarea INF-gamma și INF-alpha în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă consemnează în particular implicarea limfocitelor T și B, conținutul IL-9 nu a suportat modificări semnificative versus markerul de referință. De menționat în acest context, că și factorul de stimulare a coloniei granulocite macrofage nu s-a modificat semnificativ la pacienții cu diferite paterne evolutive al cataractei legate de vârstă.

IL-9 este o citokină ce face parte din familia γc de citokine, care participă în stimularea proliferării și diferențierii limfocitelor T și B.

În componența sistemului pro-inflamator intră și o serie de citokine care reprezintă *per se* receptori solubili pentru interleukinele anti-inflamatoare. Prin cuplarea specifică a ligandului cu receptorul său se produce anihilarea potențialului anti-inflamator al citokinei. Astfel, chiar în formatul unor concentrații adecvate fezabilitatea funcțională a citokinelor anti-inflamatoare scade pe fondalul creșterii expresiei receptorilor specifici.

În acest context merită atenție citokinele IL-13 și ST2, care reprezintă receptori specifici pentru interleukinele anti-inflamatoare IL-4 și, respectiv, IL-33.

Evaluarea conținutului acestor citokine în umoarea apoasă a evidențiat majorarea lor semnificativă deja la pacienții cu CLV incipientă.

Astfel, IL-13 crește în UA în cataracta incipientă cu 15,1%. La pacienții cu CLV intumescentă și matură concentrația IL-13 se menține semnificativ crescută în medie cu 15%.

Nivelul cantitativ al ST2 crește semnificativ în UA la pacienții cu CLV cu 17,8% și continuă să eleveze la pacienții cu CLV intumescentă până la un decalaj de 23,7% și la pacienții cu CLV matură până la un decalaj de 28% față de valoarea markerului de referință.

O evidență importantă din punct de vedere conceptual marcată în studiul nostru este caracterul neschimbător al IL-5, IL-7, IL-15, IL-21, IL-22 și IL-31 în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă.

Celulele responsabile de secreția IL-21 și IL-22 sunt limfocitele Th17. Totodată, această familie de limfocite eliberează și IL-17, care în studiul nostru a crescut semnificativ cu 59,7% la pacienții CLV matură. Cataracta intumescentă, cât și cea incipientă nu s-a impus prin creștere statistic semnificativă.

În plan funcțional IL-17 excelează prin capacitatea de a recruta și activa celule imune, precum și de a stimula producția de citokine pro-inflamatoare de către fibroblaste, endoteliocite și epiteliocele. Pe de altă parte, IL-17 este recunoscută drept un factor angiogenic. Fibroblastele și monocitele stimulate în cultură de celule cu IL-17 produc intens factorul de creștere vascular. Expresia IL-17 este decelată în corneea afectată cu virusul herpes simplex, în care este prezent procesul de neovascularizare.

Datele studiului nostru aduc la apel și implicarea IL-17 în progresarea cataractei, dată fiind creșterea citokinei în UA cu aproape de 60% la pacienții cu CLV matură.

O altă citokină cu proprietăți pro-angiogenice, IL-23, de asemenea a fost semnificativ crescută la pacienții cu CLV. Incrementul de 13% propriu pacienților cu CLV incipientă a atins cote de 18,36% și 25,1% la pacienții cu CLV intumescentă și, respectiv, matură. IL-23 în măsură egală acționează ca un mediator al inflamației și activator tisular al angiogenezei. Important, că majorarea IL-23 în UA a fost stabilită pe fondalul inflamației intraoculare după corecția chirurgicală a cataractei [76]. Nivelul IL-23 s-a corelat autentic cu severitatea inflamației.

Remarcabil este că în studiul nostru citokinele care controlează activitatea procesului de angiogeneză au fost majorate în UA pe măsură ce cataracta a avansat. Totodată, IL-12 și IL-18 sunt inhibitori ai angiogenezei, iar IL-6, IL-17 și IL-23, dimpotrivă, acționează ca activatori, ținta lor fiind VEGF (factorul de creștere a endoteliului vascular). În acest context este de admis, că raportul cantitativ al acestor citokine determină fezabilitatea angiogenezei intraoculare.

Interfața între angiogeneză și inflamație în patogenia cataractei legate de vârstă nu este încă elucidată, aceasta fiind mai comprehensiv definită în edemul macular diabetic [80].

Intensitatea răspunsului inflamator și repercusiunile acestuia sunt indispensabile nu numai de gradul expresiei citokinelor pro-inflamatoare, dar sunt în conexiune strânsă și cu competența sistemului anti-inflamator.

În cadrul evaluării rolului inflamației în patogenia CLV am determinat în umoarea apoasă și conținutul citokinelor principale anti-inflamatoare (tab. 3.2).

Tabelul 3.2.

Conținutul (pg/ml) citokinelor anti-inflamatoare în umoarea apoasă
la pacienții cu cataractă legată de vârstă

Citokină	Lot			
	Referință	CLV incipientă	CLV intumescentă	CLV matură
AR-IL-1beta	125,5±8,4	110,2±6,6*	106,2±5,8*	101,4±5,3*
IL-4	7,16±0,64	7,49±0,46	7,12±0,53	6,88±0,57
IL-10	0,78±0,04	0,66±0,03*	0,61±0,03*	0,58±0,03*
IL-33	30,56±4,7	28,72±4,1	29,15±4,4	27,63±4,2
Fetuina-A	122,4±7,3	105,2±6,5*	99,8±6,4*	95,6±6,5*

Legendă: * - discrepanță semnificativă ($p < 0,05$) vs indicele de referință

Antagonistul receptorului IL-1beta, care reduce intensitatea răspunsului inflamator prin exonerarea interleukinei pro-inflamatoare principale descrește semnificativ și progresiv pe măsura avansării cataractei. La pacienții cu CLV incipientă reculul cantitativ constituie 12,2% și ajunge la cote de 19,2% la pacienții cu CLV matură.

Așadar, pe o parte are loc majorarea conținutului de IL-1beta, iar pe de altă parte AR-IL-1beta se depreciază (fig. 3.1). În cadrul acestei dinamici raportul IL-1beta/AR-IL-1beta crește notabil de la CLV incipientă la CLV matură.

Acest fenomen indică asupra unui potențial marcat de declanșare a expresiei citokinelor pro-inflamatoare, cum ar fi în primul rând, IL-6 și TNF-alpha. De fapt acestea din urmă au fost atestate semnificativ majorate în manieră progresivă la pacienții cu cataractă.

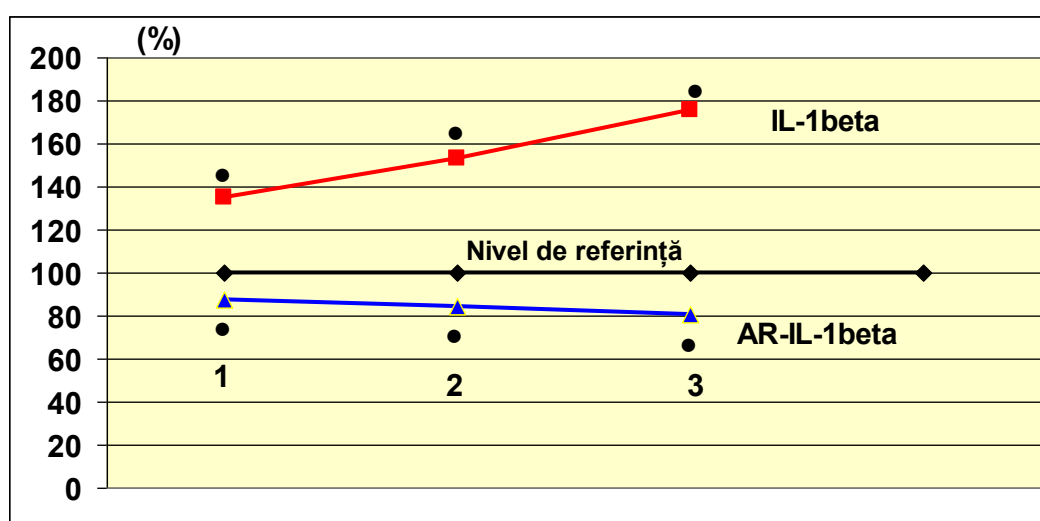


Figura 3.1. Devierile relative ale IL-1beta și AR-IL-1beta la pacienții cu CLV

1- CLV incipientă; 2- CLV intumescentă; 3- CLV matură; ●- $p < 0,05$ vs referință

Conținutul IL-4, spre deosebire de conținutul AR-IL-1beta, nu a fost depistat semnificativ modificat în umoarea apoasă față de markerul de referință în cele 3 loturi de pacienți cu cataractă legată de vârstă.

Totodată, la această noimă merită a fi menționată creșterea semnificativă cu până la 15% a IL-13, care reprezintă receptorul solubil al IL-4. Astfel, chiar dacă IL-4 nu se impune în cataractă prin valori cantitativ diminuate fezabilitatea funcțională a acestei interleukine cu acțiune anti-inflamatoare este compromisă.

O altă citokină cu proprietăți anti-inflamatoare manifeste, IL-10, se reduce progresiv la pacienții cu cataractă legată de vârstă. Deja în lotul pacienților cu CLV incipientă concentrația IL-10 în UA este semnificativ redusă cu 15,4% față de markerul de referință. Reculul avansează la pacienții cu CLV intumescentă și matură, constituind 21,8% și, respectiv, 25,6%.

Conținutul IL-33 este în toate loturile sub valoarea de referință, dar discrepanța individualizată se găsește în marja erorii admisibile. Cu toate acestea trebuie de punctat nivelul semnificativ majorat al ST2 în limitele 17,8-28%, care acționează drept receptor solubil al IL-33. Deci, similar particularităților iminente IL-4 creșterea concentrației ST2 compromise efectele anti-inflamatoare ale IL-33.

Ultimele cercetări în materia ce vizează inflamația cronică sau sistemică și impactul acesteia asupra funcțiilor vitale aduc la apel semnificația unui marker nou cu acțiune anti-inflamatoare, fetuina-A. Nivelul sanguin al fetuinei-A, glicoproteină sintetizată predilect de hepatocite sub acțiunea citokinelor pro-inflamatoare, este concludent redus în insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, infarctul miocardic acut, accidentul vascular cerebral, afecțiunile renale etc.

Efectele de bază ale fetuinei-A constau în micșorarea activității factorilor de creștere, ameliorarea proceselor de remodelare a peretelui vascular și calcificare a acestuia. Este importantă de asemenea acțiunea acestei glicoproteine în controlul expresiei factorului de control al creșterii celulare și apoptozei celulare, p53 prin intermediul reglării expresiei proteinelor p60 și p65.

La ora actuală sunt relatări care indică caracterul modificării fetuinei-A în umoarea apoasă în diferite patologii oculare, *imprimis* glaucom.

În studiul nostru fetuina-A a fost decelată semnificativ micșorată în UA preluată de la pacienții cu CLV. Rata declinului constituie 14,1% în cataracta incipientă, 18,5% în cataracta intumescentă și 21,9% în cataracta matură.

Așadar, estimările cantitative ale citokinelor pro-inflamatoare și anti-inflamatoare în umoarea apoasă permit de a consemna prezența unui răspuns inflamator local accentuat la pacienții cu cataracta legată de vârstă. Aportul patogen al inflamației în evoluția CLV este

coroborat și de faptul atât creșterii progresive a citokinelor pro-inflamatoare, cât și declinului progresiv al citokinelor anti-inflamatoare în UA odată cu progresarea cataractei.

Răspunsul inflamator este indispensabil de expresia chemokinelor, citokine cu masa moleculară medie de 8-10 kD și conțin 4 rezidui de cisteină. Astăzi sunt cunoscute peste 50 de chemokine și circa 20 de receptori specifici (inclusiv transmembranari cuplați cu proteina G intracelulară). Celule imune (ex. limfocitele T) expresează activ receptorii pentru ligandul-chemokină.

Funcțiile chemokinelor sunt versatile și *per ansamblu* se reduc la stimularea migrării celulare (în primul rând a celulelor sistemului imunocompetent), proliferării celulare, activarea fagocitozei, controlul hemostazei, activarea sau inhibiția angiogenezei etc.

Este pusă în discuție și proprietatea chemokinelor de activare a aparatului lizozomal și a proteazelor matricei extracelulare, care de asemenea conțin rezidui de cisteină.

Expresia mai multor chemokine de către diferite celule este influențată de citokinele pro-inflamatoare, predilect de TNF- α . Acțiunea acestuia din urmă asupra expresiei chemokinelor se consideră a fi mediată și prin producția de radicali de oxigen.

Celulele ochiului expresează constitutiv chemokine și receptorii lor, demonstrând prin acest fapt rolul de control al homeostaziei oculare. Oricare gen de stimulare a expresiei chemokinelor rezultă în sustenabilitatea răspunsului inflamator local și formării unui cerc vicios, întreținut totodată și de excesul de RLO.

Privind structurile cristalinului se admite că expresia chemokinelor se datorează celulelor epiteliale și posibil fibroblastelor capsulei. Cu referire la patologia oculară chemokinele sunt cel mai bine studiate în uveită, acestea fiind în fond responsabile de infiltrarea leucocitară, precum și degenerarea maculară legată de vârstă.

Se admite de asemenea aportul chemokinelor în evoluția „ochiului uscat” care angrenează răspunsul inflamator al celulelor epiteliale. Celulele pro-inflamatoare din circuitul ciliar și umoarea apoasă au un pasaj facilitat sub acțiunea chemokinelor și devin în urma cantonării lor în țesutul cristalin o sursă importantă de radicali liberi de oxigen.

Interesul față de studiul conținutului chemokinelor în umoarea apoasă în cataracta legată de vârstă este dictat nu numai de interfața lor comună cu citokinele pro-inflamatoare, dar și de proprietatea de cooperare cu factorii de creștere, care sporesc fenomenul de angieneză și proliferare celulară. Aportul majorat al celulelor sanguine pro-inflamatoare în condițiile angiogenezei augmentate reprezintă o precondiție importantă de activare a interfeței patogenice responsabile de leziunea cristalinului, în platoul căreia acționează reciproc inflamația și stresul oxidativ.

Datele obținute în cadrul determinării cantitative a 6 chemokine reprezentative privind implicarea lor în răspunsul inflamator, creșterea, migrarea și proliferarea celulară în UA la pacienții cu CLV sunt prezentate în tab. 3.3.

Tabelul 3.3.

Conținutul (pg/ml) chemokinelor în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă

Chemokină	Lot			
	Referință	CLV incipientă	CLV intumescentă	CLV matură
CCL-11	3,6±0,28	3,7±0,25	3,8±0,25	3,9±0,24
CCL-24	5,2±0,33	5,6±0,29	5,9±0,3	5,8±0,34
MCP-1	516±30,2	576±25,6*	594±26,8*	610±28,5*
MIP-1alpha	3,22±0,3	3,29±0,3	3,36±0,3	4,81±0,3*#
MIP-1beta	23,8±1,8	24,7±1,7	26,1±1,9	36,6±,22*#
SDF-1alpha	245±17	298±16*	308±17*	324±19*

Legendă: * - discrepanță semnificativă ($p<0,05$) vs indicele de referință;

- discrepanță semnificativă ($p<0,05$) vs indicele lotului CLV incipientă

Nivelul citokinelor CCL-11 și CCL-24 care fac parte din familia eotoxinelor au o tendință neaccentuată de majorare în UA la pacienții cu CLV, decalajul față de markerii de referință fiind statistic nesemnificativ. Atât CCL-11, cât și CCL-24 sunt chemokine produse activ de keratocitele corneei, macrofagele CD68 și fibroblastele conjunctivei. Majorarea CCL-11 și CCL-24 în UA identificată în sindromul ochiului uscat și conjunctivită se corelează cu conținutul lor din lacrimă, precum și cu numărul de eozinofile din acest lichid biologic, fapt ce subliniază implicarea lor în procesele alergice. Există relatări solitare care indică rolul patogen al CCL-11 și CCL-24 în evoluția conjunctivitei alergice sezoniere.

O chemokină oportună în chemoatracția și sechestrarea monocitelor, MCP-1 (proteina de chemoatracție a monocitelor) este semnificativ majorată în UA deja la pacienții cu CLV incipientă cu 11,6%. Elevarea devine mai pronunțată în cataracta intumescentă (+15%) și matură (+18%).

MCP-1 sau CCL2 exercită funcția iminentă de atracție a monocitelor prin intermediul receptorilor CCR2. Important de menționat că expresia MCP-1 crește în structurile oculare în perioada postoperatorie secundară corecției microchirurgicale a cataractei. Mai mult decât

atât, conținutul MCP-1 în UA se corelează autentic cu gradul de modificare postoperatoriu a presiunii intraoculare.

MCP-1 diminuează rezistența electrică transendotelială și facilitează efluxul umoarei apoase. Astfel, la pacienții cu cataractă presiunea intraoculară scade în raport indirect cu majorarea expresiei și conținutului MCP-1 în umoarea apoasă.

Expresia MCP-1 crește veritabil în capsulă, corpii ciliari și cornee în prima săptămână postoperatorie (după facoemulsificarea cristalinului).

În studiul nostru creșterea cantitativă a MCP-1 în UA la pacienții cu CLV se corelează pozitiv cu creșterea TNF-alpha, citokină pro-inflamatoare ce stimulează expresia CCL-2:

- în CLV incipientă $r=0,582$ ($p<0,001$);
- în CLV intumescentă $r=0,613$ ($p<0,001$);
- în CLV matură $r=0,624$ ($p<0,001$).

De remarcat că creșterea MCP-1 nu a fost asociată în toate loturile de creșterea MIP-1alpha (CCL-3) și MIP-1beta (CCL-4) – proteină inflamatoare a macrofagelor.

Astfel, ambele citokine ce inhibă migrarea macrofagelor nu s-au modificat semnificativ la pacienții cu CLV incipientă și intumescentă, dar s-au apreciat statistic veritabil la pacienții cu CLV matură. Incrementul față de markerul martor a constituit 49,4% (CCL-3) și 53,8% (CCL-4). Datorită acestuia, nivelul ambelor chemokine (MIP-1alpha și MIP-1beta) caracteristic CLV mature este semnificativ peste nivelul atestat la pacienții cu CLV incipientă și matură.

Inhibiția migrației macrofagelor (efectul CCL-3 și CCL-4) este recunoscut drept un fenomen ce are loc după ce MCP-1 asigură o acumulare a macrofagelor în spațiul tisular prin efectul de chemoatracție a monocitelor. Respectiv, expresia MIP-1 este precedată de expresia MCP-1. În CLV incipientă și intumescentă acest fenomen nu s-a observat.

În ochi, macrofagele sunt identificate mai abundent în retină. Creșterea expresiei CCL-3 și CCL-4 este decelată la pacienții cu edem macular diabetic și degenerarea maculară legată de vârstă. De ce totuși la pacienții cu CLV matură s-a urmărit creșterea ambelor citokine (CCL-3 și CCL-4) în umoarea apoasă și care ar fi semnificația fiziopatologică urmează de clarificat.

Cu toate acestea majorarea MIP în UA este stabilită postoperatoriu la pacienții cu CLV, corectată inclusiv prin facoemulsificare.

SDF-1alpha (CXCL-12), factorul derivat de celule stromale este semnificativ crescut la pacienții din toate cele 3 loturi în diapazonul cuprins între 21,6% și 32,2%. Efectul principal al acestei chemokine constă în recrutarea celulelor endoteliale progenitoare CD34 și activarea grației acestei inerențe a angiogenezei.

Conceptual se anunță importantă elevarea SDF-1alpha în asociere cu creșterea atât a citokinelor cu acțiune de stimulare a angiogenezei (IL-6, IL-17, IL-23), cât și a citokinelor cu efect de inhibiție a angiogenezei (IL-12, IL-18).

Creșterea notabilă a expresiei SDF-1alpha se constată în perioada postoperatorie precoce la pacienții cu CLV, dar sunt puține relatări privind dinamica conținutului chemokinei în cadrul evoluției cataractei legate de vârstă.

Este bine cunoscută relația reciprocă între SDF-1alpha și radicalii liberi de oxigen. Luând în considerare rolul pertinent al stresului oxidativ în patogenia cataractei legate de vârstă plauzibil de admis, că SDF-1alpha este un punct important de conexiune a stresului oxidativ și inflamației.

Activarea răspunsului inflamator rezultă în stimularea expresiei factorilor de creștere. În acest context este importantă estimarea cantitativă a acestora, dat fiind faptul că dezvoltarea CLV este vizată în particular pe palierul procesului de proliferare celulară.

Concentrația factorilor de creștere în umoarea apoasă la pacienții cu CLV este prezentată în tab. 3.4.

Tabelul 3.4.

Conținutul (pg/ml) factorilor de creștere în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă

Factor de creștere	Lot			
	Referință	CLV incipientă	CLV intumescentă	CLV matură
VEGF-A	173,4±12,6	244,6±17,4*	253,7±16,8*	286,5±19,5*#
PIGF	10,6±1,4	12,3±1,2	13,2±1,3	15,1±1,4*#
FGF-2	532±32	596±27*	626±31*	658±33*
PDGF	9,8±0,7	10,5±0,7	13,4±0,6*	14,1±0,8*#
EGF	1,25±0,1	1,22±0,1	1,38±0,1	1,36±0,1
NGF-beta	17,6±1,3	18,6±1,2	19,3±1,4	19,7±1,7

Legendă: * - discrepanță semnificativă ($p < 0,05$) vs indicele de referință;

- discrepanță semnificativă ($p < 0,05$) vs indicele lotului CLV incipientă

Datele obținute aduc la apel majorarea semnificativă a factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF-A) în toate loturile pacienților cu cataractă legată de vârstă comparativ cu valoarea de referință a markerilor, acesta fiind atestat la cote de: 41,1% (CLV incipientă), 46,3% (CLV intumescentă) și 65,2% (CLV matură).

Factorul placentar de creștere (PlGF) s-a majorat în UA numai la pacienții cu CLV matură cu 42,4% față de markerul de referință. În loturile pacienților cu CLV incipientă și intumescentă s-a decelat majorarea acestui factor de creștere, dar incrementul nu a depășit valoarea erorii admisibile.

Factorul placentar de creștere face parte din familia VEGF (o secvență comună de 24 de aminoacizi) și stimulează angiogeneza prin receptorul VEGF-A. PlGF este vizat drept un factor de creștere cu abilitate de stimulare a angiogenezei în corneea.

Entitatea funcțională a VEGF-A este vizată, totodată, nu numai prin activarea angiogenezei, dar și stimularea procesului de formare a radicalilor liberi de oxigen, fapt ce în final va conduce la creșterea expresiei IL-1beta.

Pe de altă parte, factorului de creștere VEGF-A i se atribuie și capacitatea de stimulare a proliferării celulare, care poate fi proiectată asupra celulelor epitelului cristalinului și retinei.

Activarea stresului oxidativ susținută de VEGF-A devine o pârgă tranșantă de declanșare și promovare a fenomenului de opacifiere.

Remarcabil, că nivelul cantitativ al FGF-2 este semnificativ crescut în toate loturile pacienților cu cataractă.

În CLV incipientă concentrația FGF-2 în UA depășește valoarea de referință în medie cu 12% și decalajul se accentuează la pacienții cu CLV intumescentă (17,7%) și în deosebi la pacienții cu CLV matură (23,7%).

Factorul de creștere a fibroblastelor 2 este recunoscut în oftalmologie pentru capacitatea lui de a induce și augmenta proliferarea, migrarea și diferențierea celulelor epitelului din cristalin. Important de menționat, că celulele epiteliale ale cristalinului expresează TNF-alpha, citokină conținutul căreia în studiul nostru a crescut semnificativ în umoarea apoasă la rate mai elevate odată cu avansarea severității cataractei. Expresia TNF-alpha este identificată de asemenea în capsula cristalinului și retinei ochiului.

Prin urmare majorarea FGF-2 declanșată de TNF-alpha ce rezultă în proliferarea celulelor epiteliale ale cristalinului poate fi un factor notabil de producție a opacității.

Date similare prin entitatea conceptuală au fost relatate și de alți autori care au constatat că opacifierea capsulei posterioare postoperatoriu se produce pe fondalul creșterii expresiei TNF-alpha, urmată de creșterea expresiei FGF-2.

O altă capacitate pertinentă a FGF-2 este stimularea sintezei de collagen de către fibroblaste și la această noimă se anunță importantă plauzibilitatea rolului acestui factor de creștere în alterarea capsulei cristalinului formată din fibre de collagen fibrilar de tip IV și care este calificată drept cea mai subțire membrană bazală din organism.

Luând în considerație semnificația acestei ipoteze de lucru am evaluat gradul de corelare dintre conținutul TNF-alpha și FGF-2 din UA la pacienții cu cele 3 paterne evolutive ale cataractei legate de vârstă (tab.3.5).

Tabelul 3.5.

Corelarea dintre conținutul TNF-alpha și FGF-2 din umoarea apoasă la pacienții cu CLV

TNF-alpha/FGF-2	Lot		
	CLV incipientă	CLV intumescentă	CLV matură
r	0,725	0,764	0,791
p	<0,001	<0,001	<0,001

Astfel, există o corelare robustă (de intensitate mare) între citokina pro-inflamatoare (TNF-alpha) și factorul de creștere (FGF-2) atât în CLV incipientă, cât și matură.

Sub acest aspect se estimează inteligibilă abordarea rolului factorului de inhibiție a leucemiei (FIL), o citokină ce face parte din familia interleukinei-6 și care stimulează expresia FGF-2, iar la rândul său este intens expresată sub acțiunea IL-1beta și TNF-alpha.

Merită atenție faptul că conținutul FIL este analogic conținutului IL-1beta și TNF-alpha, cât și FGF-2 semnificativ majorat în umoarea apoasă la pacienții cu CLV (fig.3.2).

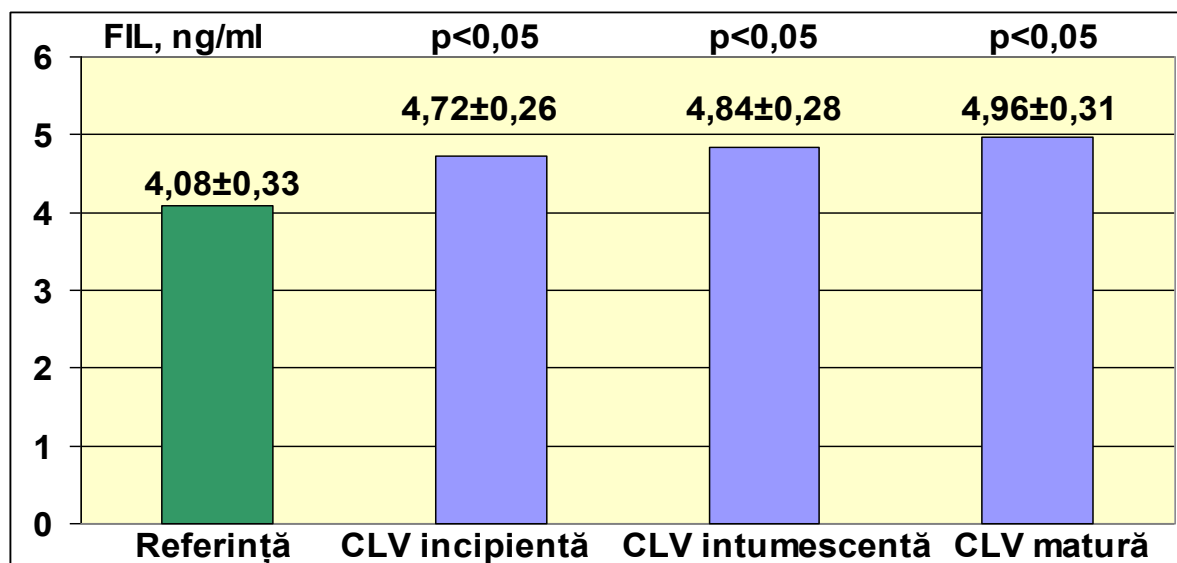


Figura 3.2. Conținutul FIL în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă

p– semnificația discrepantei vs markerul de referință

În CLV incipientă elevarea cantitativă a markerului constituie 15,7% și atinge cote de 18,6% și 21,6% la pacienții cu CLV intumescentă și, respectiv, matură.

Astfel, creșterea conținutului citokinelor pro-inflamatoare (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, FIL) este în contiguitate cu majorarea conținutului FGF-2 și în acest format se poate consemna aportul patogenetic al acestora în evoluția cataractei legate de vârstă.

Alt factor de creștere, PDGF (factorul de creștere derivat de plachete) este de asemenea expresat sub acțiunea stimuloare a citokinelor pro-inflamatoare și demonstrează o abilitate concludentă privind activarea proliferării celulare.

Estimările noastre arată creșterea semnificativă a PDGF în umoarea apoasă la pacienții cu CLV intumescentă și matură cu 36,7% și, respectiv, 43,9%. În cataracta legată de vârstă incipientă creșterea medie a PDGF a fost de 7%.

Alți doi factori de creștere EGF (factorul de creștere epidermal) și NGF-beta (factorul neuronal de creștere) n-au demonstrat careva modificări cantitative notabile în umoarea apoasă la pacienții cu CLV și prin aceasta se poate prezuma aportul lor incert în patogenia cataractei.

Așadar, prin aplicarea strategiei multi-marker privind determinarea complexă în umoarea apoasă a conținutului markerilor ce semnifică intensitatea răspunsului inflamator și capacității proliferative celulare la pacienții cu CLV s-a reușit evidențierea unor particularități pertinente la noima elucidării patogeniei cataractei.

În primul rând, se anunță oportună creșterea semnificativă în toate paternele evolutive ale CLV a citokinelor pro-inflamatoare principale, cum ar fi IL-1beta, IL-6, IL-13, IL-23, ST2, FIL și TNF-alpha. Majoritatea din aceste citokine (IL-1beta, IL-6, IL-23, FIL și TNF-alpha) influențează pozitiv expresia mai multor factori de creștere. În studiul nostru s-a remarcat majorarea cantității în UA a FGF-2 în manieră progresivă de la CLV incipientă la CLV matură.

În al doilea rând, activarea inflamației atestată prin majorarea citokinelor pro-inflamatoare în umoarea apoasă este sustenabilă grație reducerii conținutului citokinelor anti-inflamatoare. În acest context se impune notabilă diminuarea semnificativă a fetuinei-A, IL-10 și AR-IL-1beta. Deși IL-4 și IL-33 n-au urmat modificări cantitative față de markerii de referință, fezabilitatea funcțională a lor este compromisă datorită creșterii în umoarea apoasă a receptorilor lor solubili: IL-13 și, respectiv, ST2.

La ora actuală există relatări în literatura din domeniu care coroborează rolul inflamației în degenerarea maculară legată de vârstă. La această conotație se indică în particular asupra rolului activării inflamatorului din celulele epiteliale ale retinei și a creșterii expresiei factorilor de creștere VEGF-A [81, 82].

Activarea inflamasonului este, potrivit conceptului contemporan datorată acțiunii mai multor factori prin intermediul receptorilor Toll-like sau prin acțiune directă intracitozolică, fapt ce rezultă în formarea IL-1beta. Acest proces se consideră a fi intermediat prin caspaza 1, enzimă proteolitică ce asigură convertirea pro-IL-1 în IL-1beta. Citokina din urmă reprezintă un factor de declanșare cu predilecție a expresiei IL-6 și TNF-alpha și, respectiv, de promovare a inflamației.

Evidențele studiului nostru de asemenea converg spre admiterea rolului inflamasonului, posibil al celulelor epiteliale, în declanșarea și promovarea inflamației implicate în patogenia cataractei legate de vârstă.

Posibilitățile de inhibiție a inflamasonului pot deveni autentice în vederea atenuării procesului de dezvoltare a cataractei legate de vârstă. A.Magneros sugerează că creșterea expresiei VEGF-A determinată de activarea inflamasonului poate fi un factor de alterare a arhitecturii structurale a cristalinului iminente procesului de opacifiere [83]. Datele noastre pot fi în acest context repere oportune vizavi de elucidarea subtilităților și coordonatelor interfeței procesului inflamator în cadrul fiziopatologiei cataractei legate de vârstă.

Pentru a confirma valoarea predictivă a citokinelor inflamației și factorilor de creștere privind dezvoltarea CLV am evaluat riscul relativ (RR) al unor markeri explorați care au demonstrat devieri semnificative în toate paternelle evolutive ale cataractei.

Valoarea riscului relativ al IL-1beta apreciată în UA la pacienții cu CLV se estimează cuprinsă între 1,46 și 1,96 (fig. 3.3).

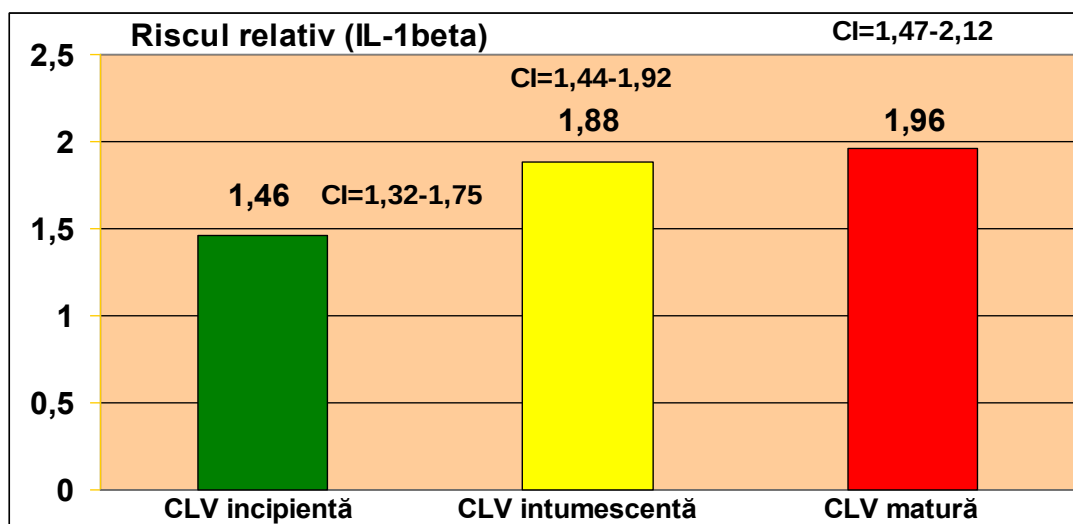


Figura 3.3. Riscul relativ al IL-1beta privind evoluția cataractei legate de vârstă

Riscul relativ mai mare al IL-1beta a fost decelat față de evoluția cataractei legate de vârstă intumescentă și matură. Acest fapt este însemnat, întrucât IL-1beta este citokina cheie în declanșarea răspunsului inflamator, expresia căreia impune acțiunea nemijlocită a

inflamatorului. De menționat că valoarea riscului relativ inerent AR-IL-1beta este găsită într-un diapazon apropiat de cel al IL-1beta (fig. 3.4).

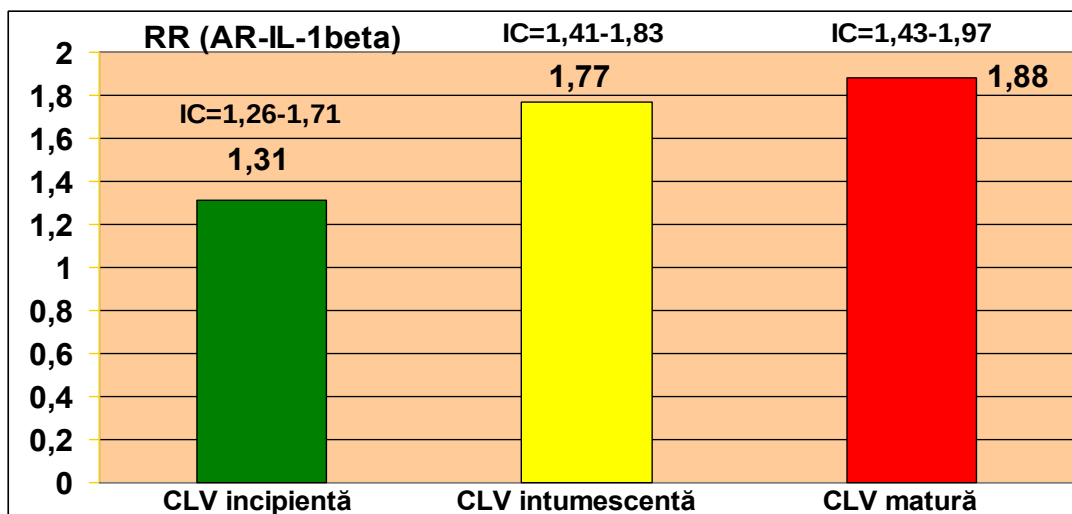


Figura 3.4. Riscul relativ al AR- IL-1beta privind evoluția cataractei legate de vârstă

Sub acest aspect se poate admite că micșorarea AR-IL-1beta nu este un fenomen dispensabil sau indiferent de excesul ligandului specific, dar presupune o relație dependentă.

Valoarea RR al IL-6, TNF-alpha, VEGF-A și FGF-2 privind dezvoltarea CLV este de asemenea concludentă (fig. 3.5).

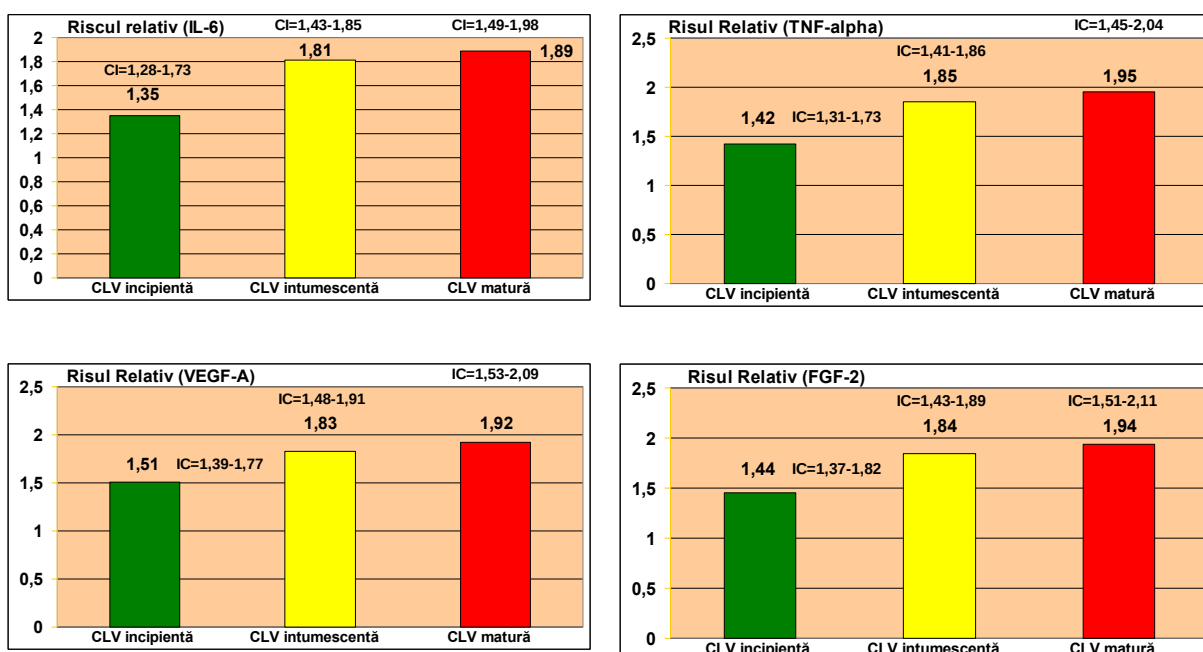


Figura 3.5. Riscul relativ al IL-6, TNF-alpha, VEGF-A și FGF-2 privind evoluția cataractei legate de vârstă

Prin urmare, analiza valorilor riscului relativ inerente IL-1beta, AR-IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, VEGF-A și FGF-2 scoate în evidență nu numai semnificația lor predictivă ce denotă implicarea notabilă a acestor citokine în patogenia CLV, cât și interdependența acestora în formarea interfeței *per se* a răspunsului inflamator.

Interdependența citokinelor este confirmată prin prezența corelației robuste (tab. 3.6).

Tabelul 3.6.

Corelarea dintre conținutul diferitor citokine din umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă

r Pearson	Lot		
	CLV incipientă	CLV intumescentă	CLV matură
IL-1beta/AR-IL-1beta	-0,687*	-0,712*	-0,745*
IL-1beta/IL-6	0,615*	0,677*	0,682*
IL-1beta/TNF-alpha	0,644*	0,668	0,689*
IL-1beta/VEGF-A	0,623*	0,637*	0,654*
IL-1beta/FGF-2	0,639*	0,652*	0,679*
IL-6/VEGF-A	0,581*	0,618*	0,636*
IL-6/FGF-2	0,594*	0,623*	0,641*
TNF-alpha/VEGF-A	0,643*	0,696*	0,765*

Legendă: * - $p < 0,001$

Valoarea coeficientului de corelare Pearson privind diferite perechi de citokine estimate este mai mare de 0,581, ceea ce semnifică un patern de interdependență concludentă. Este remarcabilă creșterea notabilă a valorii coeficientului de corelare între IL-1beta și AR-IL-1beta pe măsura progresării cataractei: $r = -0,687$ în CLV incipientă și $r = -0,745$ în CLV matură. Într-un mod similar se atestă și creșterea valorii coeficientului r privind raportul TNF-alpha și VEGF-A.

Evaluarea acestor citokine în umoarea apoasă va permite, astfel, estimarea precoce a cataractei legate de vârstă și, totodată, consemnează beneficiul terapeutic plauzibil al tratamentului anticitokinic aplicat inclusiv cu scop de a preveni sau atenua complicațiile postoperatorii în declanșarea cărora inflamația se consideră drept o pârghe importantă.

3.2. Evaluarea markerilor inflamației și factorilor de creștere în umoarea apoasă în dependență de forma evolutivă, localizare și prezența comorbidităților la pacienții cu cataractă legată de vârstă

În contextul evaluării unor legități ale răspunsului inflamator la pacienții cu diferite paterne evolutive ale cataractei legate de vârstă prin aplicarea strategiei multi-marker este importantă și aprecierea caracterului inflamației în dependență de forma CLV: capsulară, corticală și nucleară. În aceste 3 loturi de pacienți cu CLV am analizat caracterul modificărilor citokinelor și factorilor de creștere, care după cum s-a menționat *ud supra* se impun prin cele mai notabile devieri față de markerii lotului de referință. Rezultatele obținute sunt prezentate în tab. 3.7.

Tabelul 3.7.

Conținutul (pg/ml) citokinelor pro-inflamatoare în umoarea apoasă
la pacienții cu cataractă legată de vârstă

Citokină	Lot			
	Referință	CLV capsulară	CLV corticală	CLV nucleară
IL-1beta	0,83±0,07	1,24±0,08*	1,28±0,09*	1,43±0,1*
IL-6	71,25±5,8	91,13±4,4*	96,26±4,6*	100,83±5,9*
IL-23	47,11±3,3	59,73±3,1*	52,36±2,8*	54,55±3,4*
TNF-alpha	2,96±0,21	4,19±0,22*	4,69±0,31*	4,95±0,32*
ST2	3,21±0,18	3,86±0,16*	3,93±0,17*	4,02±0,19*
AR-IL-1beta	125,5±8,4	108,3±6,5*	105,2±5,7*	103,3±5,6*
IL-10	0,78±0,04	0,64±0,03*	0,61±0,03*	0,55±0,03*
VEGF-A	173,4±12,6	246,9±17,8*	232,7±16,8*	237,4±18,1*
FGF-2	532±32	696±28*	615±33*	624±32*

Legendă: * - discrepanță semnificativă ($p < 0,05$) vs indicele de referință

Analiza evidențelor obținute segreghează unele particularități privind modificarea citokinelor inflamației și factorilor de creștere în loturile de pacienți.

În primul rând merită atenție faptul creșterii mai pronunțate în UA a citokinelor pro-inflamatoare de bază la pacienții cu CLV nucleară: IL-1beta, IL-6, TNF-alpha și ST2. În ordine descrescândă se notează citokinele în CLV corticală și CLV capsulară. În aceste loturi majorarea citokinelor respective este de asemenea semnificativă față de markerul de referință.

În deosebi se remarcă superioritatea decalajului IL-1beta la pacienții CLV nucleară comparativ cu interluikina atestată în cataracta capsulară și corticală (fig. 3.6).

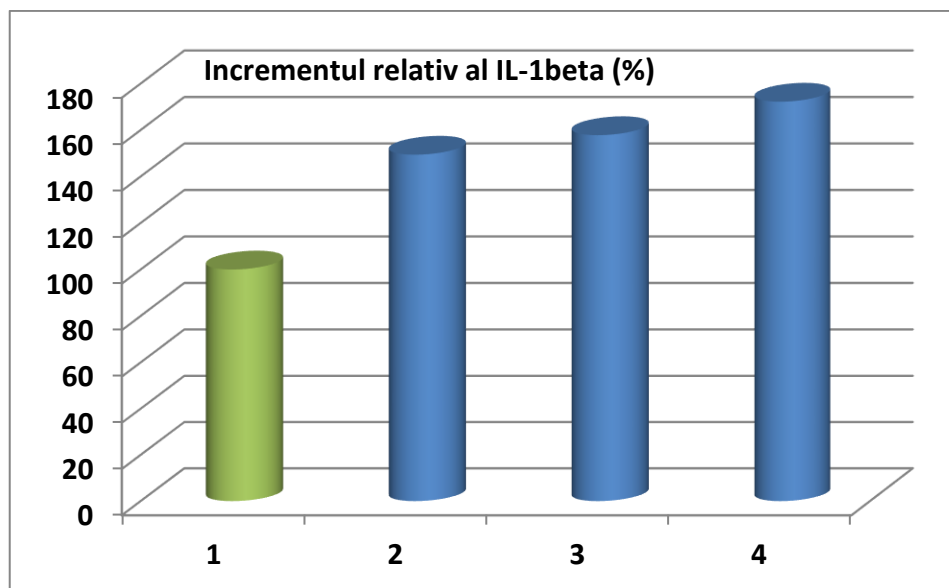


Figura 3.6. Incrementul relativ al IL-1beta în umoarea apoasă față de nivelul de referință - 100% (1) în CLV: 2- capsulară, 3- corticală și 4- nucleară

Astfel, rata de creștere a IL-1beta în UA la pacienții cu CLV nucleară constituie 72,2%.

Sporul minimal este caracteristic pentru CLV capsulară (49,4%), iar valoarea markerului din lotul pacienților cu CLV corticală ocupă o poziție intermediară – 57,8%.

Majorarea IL-6 și TNF-alpha față de valoarea de referință a atins cote în CLV nucleară de 41,5% și, respectiv, 67,2%. În CLV capsulară decalajul s-a estimat ca 27,9% și, respectiv, 41,5%, iar în CLV corticală – 35,1% și, respectiv, 58,4%.

Creșterea conținutului ST2 în umoarea apoasă a fost mai uniformă în loturile studiate, dar totuși cu un spor mai mare atestat la pacienții cu cataractă legată de vârstă nucleară, acesta fiind în medie egal cu 25,2%. În CLV capsulară și corticală nivelul relativ de elevare a constituit 20,2% și, respectiv, 22,4%.

În baza acestor evidențe este de admis că evoluția CLV nucleare se produce pe fondalul unui răspuns inflamator mai accentuat comparativ cu paternul CLV capsulare și corticale. Sub acest aspect este de menționat că augmentarea inflamației poate avea la bază o diminuare mai pronunțată a capacității sistemului anti-inflamator.

Reculul conținutului AR-IL-1beta și IL-10 în UA la pacienții cu CLV nucleară este cel mare, consemnând 20,1% și, respectiv, 29,5%. Rata de micșorare a acestor citokine anti-

inflamatoare a constituit în CLV capsulară 13,7% și, respectiv, 17,5%, iar la pacienții cu CLV nucleară – 16,2% și, respectiv, 21,8%.

Coroborând ipoteza unei inflamații mai concludente în cadrul CLV nucleare am determinat riscul relativ inerent IL-1beta și TNF-alpha în acest lot de pacienți, dată fiind rata cea mai mare de elevare a markerilor: 72,2% și, respectiv, 67,2% (fig. 3.7).

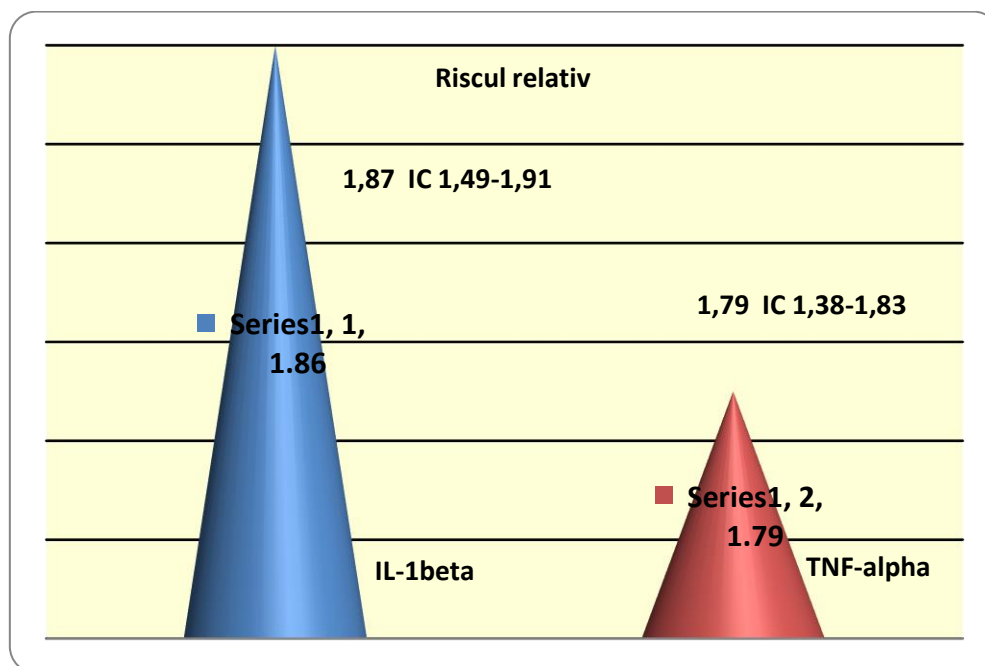


Figura 3.7. Valoarea riscului relativ al IL-1beta și TNF-alpha asupra evoluției cataractei legate de vârstă nucleară.

Valoarea superioară a riscului relativ este caracteristică pentru IL-1beta (RR=1,87). Pentru TNF-alpha valoarea RR se estimează drept 1,79.

În al doilea rând, trebuie de menționat că majorarea conținutului factorilor de creștere, VEGF-A și FGF-2 în umoarea apoasă s-a decelat la cote superioare în CLV capsulară. Incrementul markerilor în acest lot față de valoarea de referință a constituit 42,4% și, respectiv, 30,8%. În loturile pacienților cu CLV corticală și nucleară valorile acestor markeri au fost crescute mai moderat, dar semnificativ în comparație cu nivelul de referință: 34,1% și 36,9% (VEGF-A), precum și 16,4% și 17,3% (FGF-2).

Creșterea superlativă în UA a conținutului FGF-2 la pacienții cu CLV capsulară este inteligibilă în contextul efectului acestui factor de activare a fibroblastelor, care vor spori sinteza de collagen fibrilar de tip IV iminent fibrelor capsulare ale cristalinului.

Factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF-A) la rândul său posedă în afară de acțiune pro-angiogenică capacitatea de a stimula proliferarea fibroblastelor.

Aprecierea riscului relativ al VEGF-A și FGF-2 asupra evoluției CLV capsulare aduce la apel valori notabile (fig. 3.8).

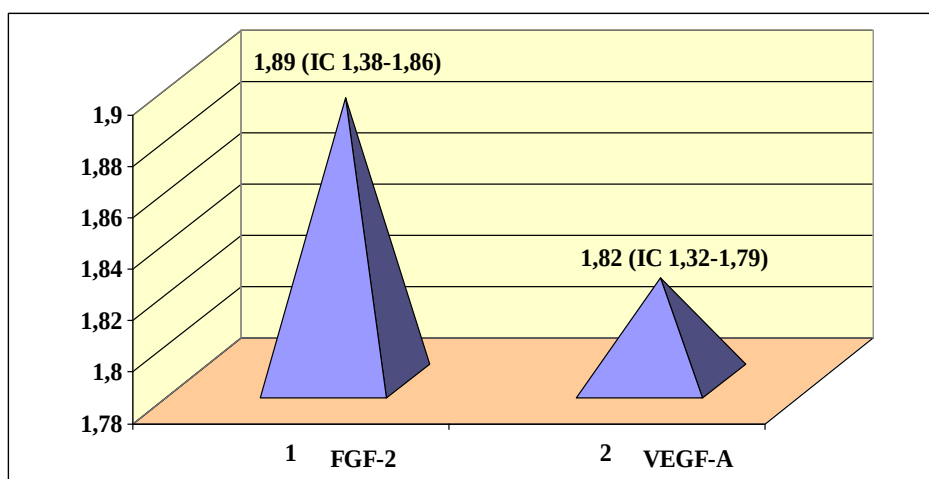


Figura 3.8. Valoarea riscului relativ al VEGF-A și FGF-2 asupra evoluției cataractei legate de vârstă capsulare

Creșterea mai pronunțată a conținutului VEGF-A și FGF-2 în UA la pacienții cu CLV capsulară s-a produs în asociere cu un spor mai pronunțat al IL-23, consemnând în medie 26,8% față de markerul de referință. În celelalte 2 loturi rata majorării IL-23 a fost inferioară: 11,1% (cataracta corticală) și 15,7% (cataracta nucleară).

În plan conceptual IL-23 se estimează drept o citokină pro-inflamatoare, care totodată stimulează angiogeneza și acest efect poate fi mediat prin VEGF-A, factor ce posedă proprietăți proliferative.

Prin urmare, prin determinarea în UA a conținutului de VEGF-A și în special de FGF-2 se poate tranșa predicția CLV capsulare, iar prin determinarea în UA a conținutului de IL-1beta și TNF-alpha – cu precădere predicția CLV nucleare.

Pentru a evidenția legătura privind caracterul răspunsului inflamator în CLV în dependență de paternul de localizare a opacității (infero-nazală, supero-nazală, infero-temporală și supero-temporală) am determinat conținutul citokinelor cu valoare predictivă, deci IL-1beta, TNF-alpha, VEGF-A și FGF-2.

În studiul nostru rata incidenței localizării infero-nazale a opacității la pacienții cu cataractă legală de vârstă a fost superioară, consemnând 55% în CLV corticală.

Valorile cantitative ale IL-1beta și TNF-alpha în UA la pacienții cu CLV corticală în dependență de localizarea opacității sunt prezentate în fig. 3.9.

Rezultatele obținute denotă că pentru localizarea infero-nazală se anunță conținutul superior de IL-1beta și TNF-alpha în umoarea apoasă: $1,30 \pm 0,12$ și, respectiv, $4,74 \pm 0,41$ pg/ml.

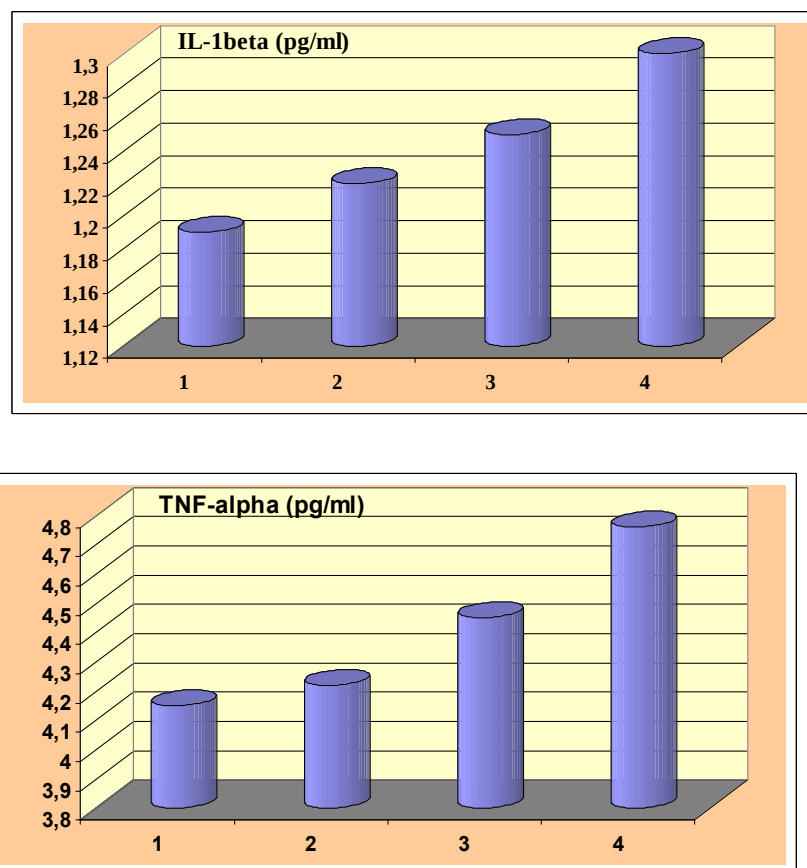


Figura 3.9. Conținutul IL-1beta și TNF-alpha în UA la pacienții cu CLV corticală cu diferite cadrane de localizare a opacității: 1- supero-nazală; 2- supero-temporală; 3- infero-temporală; 4- infero-nazală

Valorile descrescânde ale markerilor s-au depistat în localizarea infero-temporală, urmată de localizarea supero-temporală și s-au constatat minime în cadranul supero-nazal. Cu toate acestea între valorile markerilor inerente loturilor indicate nu s-au apreciat diferențe semnificative.

Aranjamente similare au fost caracteristice și pentru distribuția nivelului cantitativ al VEGF-A și FGF-2 în cele 4 loturi (fig. 3.10).

Atât conținutul VEGF-A, cât și al FGF-2 a fost în umoarea apoasă la cote superioare la pacienții cu CLV corticală cu localizarea opacității în cadranul infero-nazal: 239 ± 19 și, respectiv, 629 ± 41 pg/ml.

Analogic citokinelor IL-1beta și TNF-alpha valorile descrescânde ale factorilor de creștere VEGF-A și FGF-2 s-au depistat în localizarea infero-temporală, urmată de localizarea supero-temporală și s-au constatat minime în cadranul supero-nazal (208 ± 17 și, respectiv, 604 ± 38 pg/ml). Discrepanța valorilor cantitative ale factorilor de creștere între loturi de asemenea nu a fost statistic semnificativă.

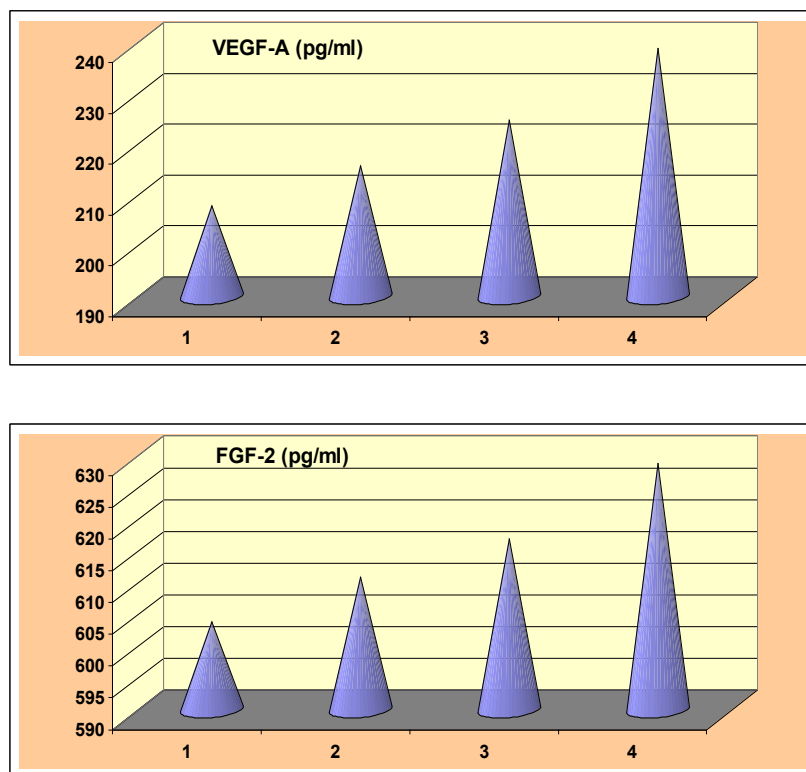


Figura 3.10. Conținutul VEGF-A și FGF-2 în UA la pacienții cu CLV corticală cu diferite cadrane de localizare a opacității: 1- supero-nazală; 2- supero-temporală; 3- infero-temporală; 4- infero-nazală.

Astfel, datele obținute indică asupra unei corelări pertinente și directe între conținutul citokinelor inflamației și al factorilor de creștere pe o parte și rata localizării infero-nazale a opacității la pacienții cu CLV corticală pe de altă parte. În contiguitatea acestei afirmări se consolidează ipoteza rolului inflamației în patogenia cataractei legate de vârstă.

În contextul dat se anunță însemnată aprecierea particularităților modificării citokinelor inflamației și factorilor de creștere la pacienții cu CLV care demonstrează diferite comorbidități cronice ce se impun în mod bine stabilit *per se* prin augmentarea inflamației sistemice și la care rata cataractei s-a decelat majorată.

Studiul respectiv s-a efectuat pe 6 loturi:

- 1- pacienții cu CLV incipientă fără comorbidități (n=20) – lot martor;
- 2- pacienții cu CLV incipientă și cu hepatită cronică în remisiune (n=20);
- 3- pacienții cu CLV incipientă și cu gastrită cronică în remisiune (n=20);
- 4- pacienții cu CLV incipientă și cu colecistită cronică în remisiune (n=20);
- 5- pacienții cu CLV incipientă și cu hipertensiune arterială (n=20);

6- pacienții cu CLV incipientă și cu cardiopatie ischemică, angină pectorală stabilă (n=20).

Datele obținute sunt prezentate în tab. 3.8.

Tabelul 3.8.

Conținutul citokinelor inflamației (pg/ml) și factorilor de creștere (pg/ml) la pacienții cu cataractă legată de vârstă și diferite comorbidități

Lot	Marker				
	IL-1beta	TNF-alpha	AR-IL-1beta	VEGF-A	FGF-2
1	1,13±0,08	3,77±0,32	8,72±0,47	245,3±19,8	597±32
2	1,39±0,10*	4,14±0,33	7,93±0,53	262,4±20,6	635±28
3	1,49±0,12*	4,13±0,38	7,89±0,52	269,8±21,5	614±31
4	1,47±0,11*	4,16±0,36	7,88±0,51	265,3±22,3	619±31
5	1,52±0,13*	4,17±0,39	7,84±0,56	274,3±21,2	624±33
6	1,58±0,11*	4,19±0,38	7,56±0,53*	278,5±20,5	629±34

Legendă: p<0,05 vs markerul din lotul 1

La toți pacienții cu CLV incipientă care au asociat comorbidități cronice s-au constatat valori cantitative majorate ale citokinelor pro-inflamatoare și factorilor de creștere comparativ cu markerii lotului 1. Mai mult decât atât, conținutul IL-1beta s-a decelat semnificativ elevat în toate cele 5 loturi cu comorbidități, incrementul superior (39,8%) fiind atribuit pacienților cu cardiopatie ischemică, angină pectorală stabilă (lotul 6). În acest lot s-a urmărit și o reducere semnificativă cu 14,7% a AR-IL-1beta în UA comparativ cu indicele martor. În celelalte loturi interleukina anti-inflamatoare a fost micșorată, dar refulul nu a depășit marja erorii admisibile.

Și conținutul VEGF-A și FGF-2 a fost mai mare în toate loturile cu comorbidități în raport cu markerul martor, dar decalajul a fost nesemnificativ.

Așadar, ultimele date relatate se înscriu inteligibil în formatul conceptual al studiului nostru integral, care consolidează rolul răspunsului inflamator în patogenia cataractei legate de vârstă. Plauzibil de admis, că diseminarea inflamației sistemice în cadrul maladiilor cronice reprezintă *per se* un impact asupra sistemului ocular inducând augmentarea locală a răspunsului inflamator, iar citokinele pro-inflamatoare și factorii de creștere condiționează

cristalinul în vederea opacității iminente cataractei prin efectele de stimulare a formării speciilor reactive de oxigen, proliferării și migrării celulare, activării fibroblastelor și activării angiogenezei.

Evident, că un rol cert are și sistemul anti-inflamator al ochiului, întrucât la ochiul congener ochiului cu CLV matură, opacifierea poate fi foarte minoră.

Concluzii la capitolul 3

1. Aplicarea în studiul nostru a strategiei multi-marker în vederea evaluării conținutului citokinelor pro-inflamatoare (23) și anti-inflamatoare (6), chemokinelor (6), precum și al factorilor de creștere (6) în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă indică asupra rolului activării inflamației, angiogenezei, proliferării și migrării celulare în patogenia CLV.

2. Augmentarea răspunsului inflamator este consemnată pe o parte prin creșterea semnificativă în UA a conținutului citokinelor pro-inflamatoare în deosebi a IL-1beta, IL-6, IL-23, TNF-alpha, FIL și ST2 și prin micșorarea semnificativă a citokinelor anti-inflamatoare principale, AR-IL-beta, IL-10 și fetuina-A. Interfața dintre aceste citokine este în contiguitate cu majorarea cantitativă notabilă a chemokinelor MCP-1 și SDF-1.

3. Răspunsul inflamator ocular accentuat în CLV este asociat de activarea angiogenezei, proliferării și migrării celulare, evidență ce are la bază creșterea semnificativă în UA a conținutului VEGF-A și FGF-2. Remarcabil, că între citokinele pro-inflamatoare principale (IL-1beta, IL-6 și TNF-alpha) și factorii de creștere respectivi există corelații robuste, fapt ce indică interdependența fiziopatologică în procesul de influențare a altor paterne patogenice iminente evoluției cataractei, cum ar fi activarea stresului oxidativ, enzimelor matricei extracelulare, fibroblastelor, sintezei de collagen și glicării proteinelor cristaliniene.

4. Gradul de accentuare a inflamației este dependent de forma evolutivă a CLV, la care noimă trebuie menționat că la pacienții cu cataracta matură rata de creștere a citokinelor pro-inflamatoare de bază (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, FIL și ST2) este mai mare comparativ cu markerii inerenți cataractei incipiente și intumescente, iar reculul citokinelor anti-inflamatoare se estimează sub cota relativă atestată în CLV incipientă și intumescentă. Totodată, paternul cantitativ al expresiei factorilor de creștere de asemenea se impune prin niveluri superioare ale VEGF-A și FGF-2 în cataracta matură.

5. Valoarea predictivă a markerilor apreciați în UA privind evoluția CLV este concludentă, dat fiind că riscul relativ iminent IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, VEGF-A și FGF-2 se decantează *per ansamblu* în limitele 1,31-1,51 pentru CLV incipientă, 1,77-1,88 pentru CLV intumescentă și 1,88-1,96 pentru CLV matură.

6. Evoluția CLV nucleare se impune prin creșterea superioară în UA a IL-1beta, IL-6, TNF-alpha și ST2 comparativ cu cataracta capsulară și corticală, precum și valori mai diminuate ale citokinelor pro-inflamatoare, AR-IL-1beta și IL-10. CLV capsulară excelează prin valori superioare în UA ale IL-23, VEGF-A și FGF-2. Caracterul acestor modificări poate configura unele particularități patogenice și distincții cu referire la activitatea proliferativă celulară în contextul acestor paterne de cataractă legată de vârstă.

7. Cu privire la cadranul de localizare a opacității evidențele noastre aduc apel la rata superioară a incidenței opacității în cadranul infero-nazal al cataractei (peste 50%). Conținutul citokinelor pro-inflamatoare în UA la pacienții cu CLV incipientă cu acest patern se anunță mai mare, deși nesemnificativ, comparativ cu markerii apreciați în cadranul infero-temporal, supero-temporal și supero-nazal al opacității.

8. Prezența comorbidităților cronice la pacienții cu CLV corticală, cum ar fi hepatitele, gastritele și colecistitele cronice, hipertensiunea arterială și cardiopatia ischemică (angină pectorală stabilă) se caracterizează prin conținut semnificativ mai mare al IL-1beta comparativ cu cataracta fără comorbidități, iar la pacienții cu cardiopatie ischemică este semnificativ mai redus și nivelul AR-1beta. Conținutul TNF-alpha, VEGF-A și FGF-2 este de asemenea mai mare vs markerii din lotul fără comorbidități, dar decalajul nu depășește valoarea erorii admisibile.

4. PARTICULARITĂȚI MORFOLOGICE ALE CATARACTEI LEGATE DE VÂRSTĂ

Particularitățile morfologice iminente cataractei legate de vârstă (CLV) nu sunt la ora actuală elucidate, fapt ce impune prezența unei imagini patogenice intricate ale acestei patologii. Analiza literaturii de domeniu aduce la apel un număr foarte restrâns de lucrări științifice dedicate acestei probleme, fapt determinat în parte de metodologia sofisticată de cercetare: imunohistochimică, electronoptică și AFM (Atomic Force Microscopy).

În studiul nostru am realizat o evaluare electronoptică a cristalinului pentru a decela trăsăturile ultrastructurale caracteristice CLV. Mostrele preluate de la pacienții cu CLV în cadrul intervenției microchirurgicale de corecție au aparținut diferitor forme evolutive de cataractă: incipientă, întumescență, matură.

Evidențele morfologice obținute în cercetarea histochimică a cataractei legate de vârstă incipientă demonstrează deja prezența alterării membranei bazale expresată prin fragmentare și discontinuitatea acesteia (fig.4.1).

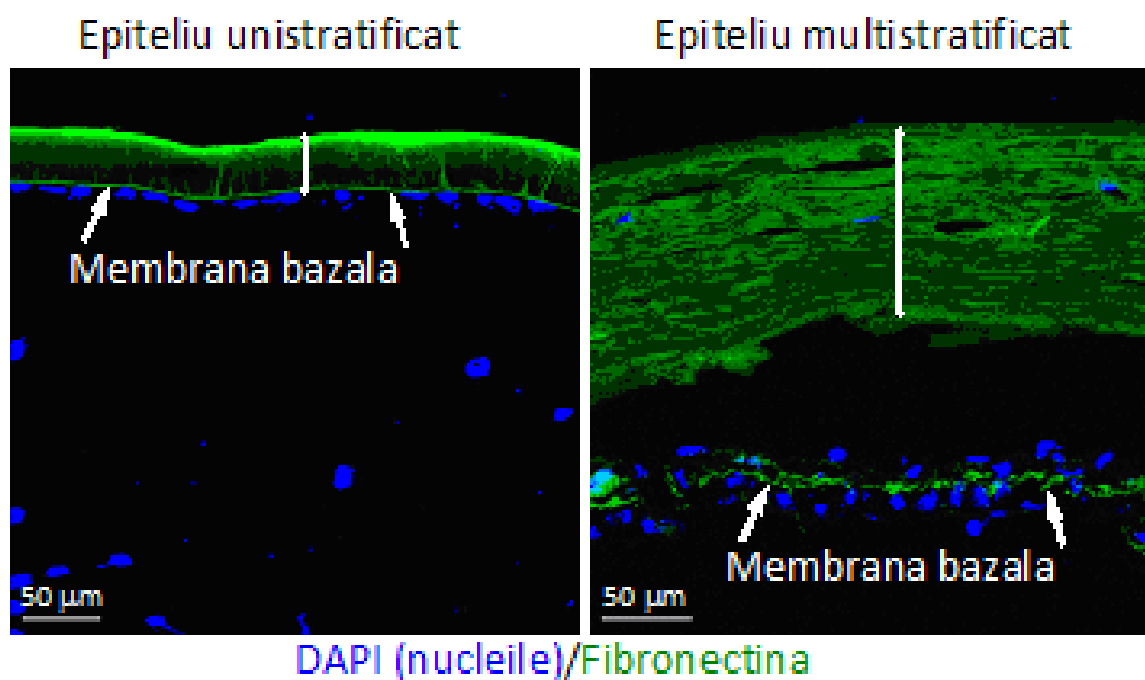


Figura 4.1. Morfologia histochimică a capsulei anterioare cristalinelor în CLV incipientă.

Imaginea din stânga - epiteliul unistratificat și capsula anterioară a unui cristalin normal.

Imaginea din dreapta – CLV incipientă: membrana bazală este fragmentată și se observă proliferarea celulelor epiteliale adiacente (structurile în albastru).

Este remarcabilă de asemenea îngroșarea considerabilă (de circa 4 ori) a capsulei anterioare cristaliniene comparativ cu paternul normal. Această îngroșare, cât și discontinuitatea membranei bazale pot fi evident factori de inducere a opacității.

Capsula reprezintă o matrice moleculară compusă din collagen fibrilar de tip IV și laminină, care în arhitectură de asamblate cu nidogen (glicoproteină formată dintr-un singur lanț) și perlican formează o membrană viscoelastică. Membrana bazală care aderă nemijlocit la stratul unicelular de celule epiteliale este formată predilect din collagen fibrilar de tip IV, deși este acceptată și prezența collagenului fibrilar de tip XV și XVIII.

Examenul electronoptic cu transmisie de electron a confirmat proliferarea celulelor epiteliale adiacente membranei bazale (fig. 4.2).

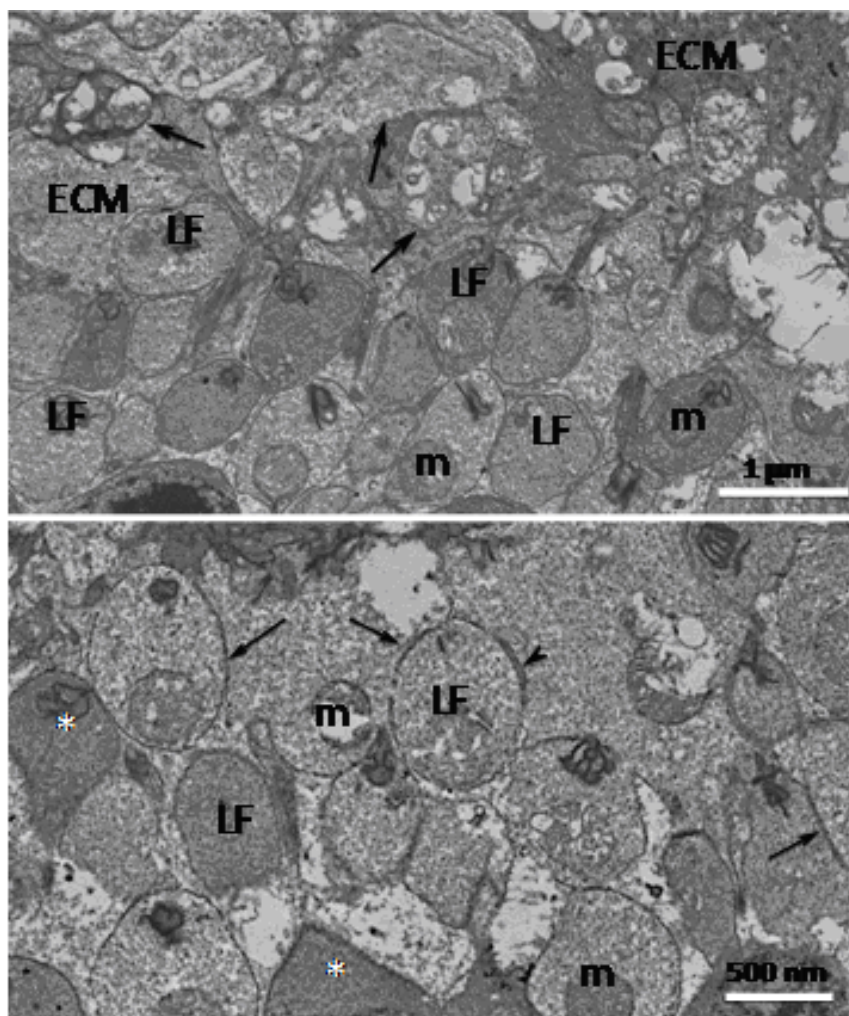


Figura 4.2. Imagine electronoptică a capsulei cristaline anterioare în CLV incipientă.

Imaginea de sus demonstrează celule epiteliale organizate în 2-3 straturi. Aceste celule sunt caracterizate prin atipie nucleară pronunțată, degenerarea celulară severă (săgeți).

Imaginea de jos demonstrează 4-5 straturi de celule epiteliale.

LF – fibrilele capsulei anterioare organizate longitudinal. Se remarcă condensarea citoplasmei și degenerarea fibrilelelor (săgeată), precum și tumefierea altor fibrile (stea). M- mitocondria.

Modificări similare ale fibrilelor corticale au fost urmărite și în mostrele de cataractă legată de vârstă intumescentă, acestea fiind de asemeneaacompaniate de proliferarea celulelor epiteliale ce a condus la apariția paternului multi-strat.

Dezordinilor structurale ale fibrilelor capsulare de asemenea poate fi atribuit fenomenul de opacitate iminentă cataractei legate de vârstă.

Progresarea CLV se impune prin accentuarea deranjamentelor structurale ale fibrilelor capsulei cristaliniene. Astfel, în CLV intumescentă apar fibrile cu degenerare avansată, asociate de extinderea matricei extracelulare (fig. 4.3).

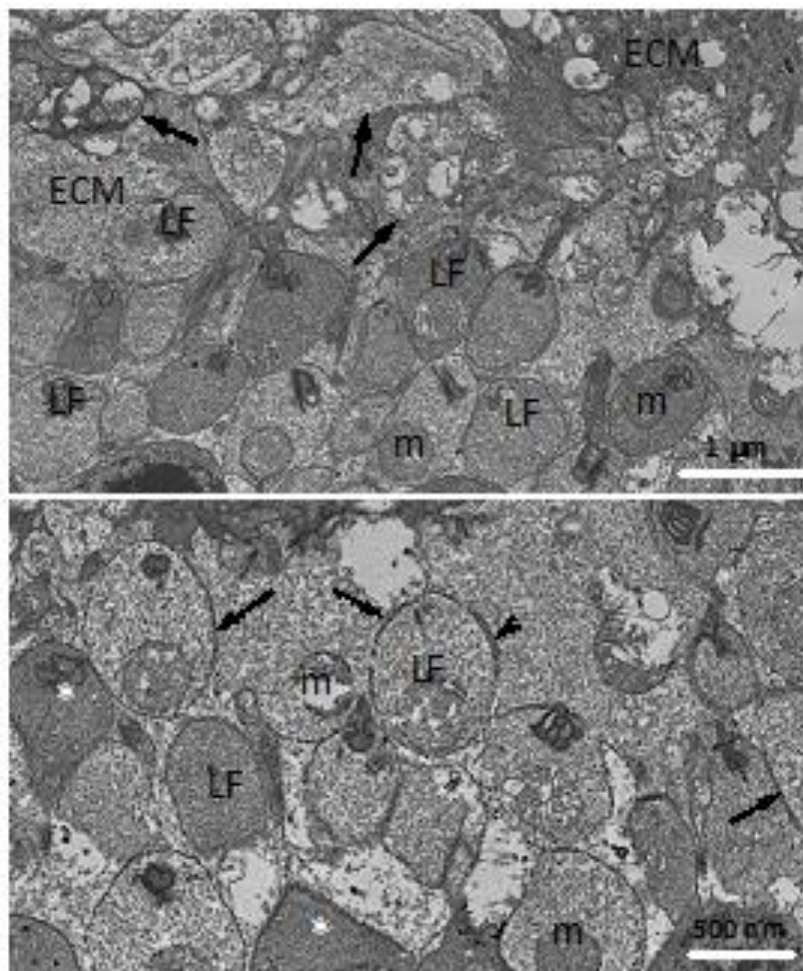


Figura 4.3. Imagine electronoptică a capsulei cristaliniene anterioare în CLV intumescentă: fibrilele capsulei cristaliniene în secțiuni transversale.

Imaginea de sus reprezintă o mixtura de fibrile intacte (LF) și fibrile în stadiu de degenerescență avansată (săgeți). Acest proces degenerativ al fibrilelor capsulei anterioare cristaliniene este asociat cu o acumulare excesivă a materialului fibrilar și nefibrilar în matricea extracelulară (ECM).

Imaginea de jos arată un grup de fibre relativ intacte. Săgețile denotă *zonula occludens*, iar vârful de săgeată indică o joncțiune numită “gap junction”. Aceste date indică

ca fibrilele intacte sunt abdent conectate una cu alta prin joncțiuni specializate de tip *zonula occludens* si *gap junctions*.

Astfel, degenerescenta avansata a fibrilelor capsulei anterioare este combinata cu periclitarea legaturii interfibrilare de tip *zonula occludens* si *gap junctions*. Aceste modificari compromis aranjamentul fibrilar de conferire a paternului transparent al capsulei anterioare si invocă fenomenul de opacitate. Mai mult decât atât, acumularea materialului fibrilar și nefibrilar in matricea extracelulara devine un factor suplimentar de periclitare a arhitecturii fibrilare a capsulei anterioare cristaliniene.

În cataracta legata de vârsta matură a fost identificat și paternul de fibroză cu depuneri de hialină, asociat de fenomenul de atrofiere a fibrilelor capsulei cristaliniene anterioare (fig. 4.4.).

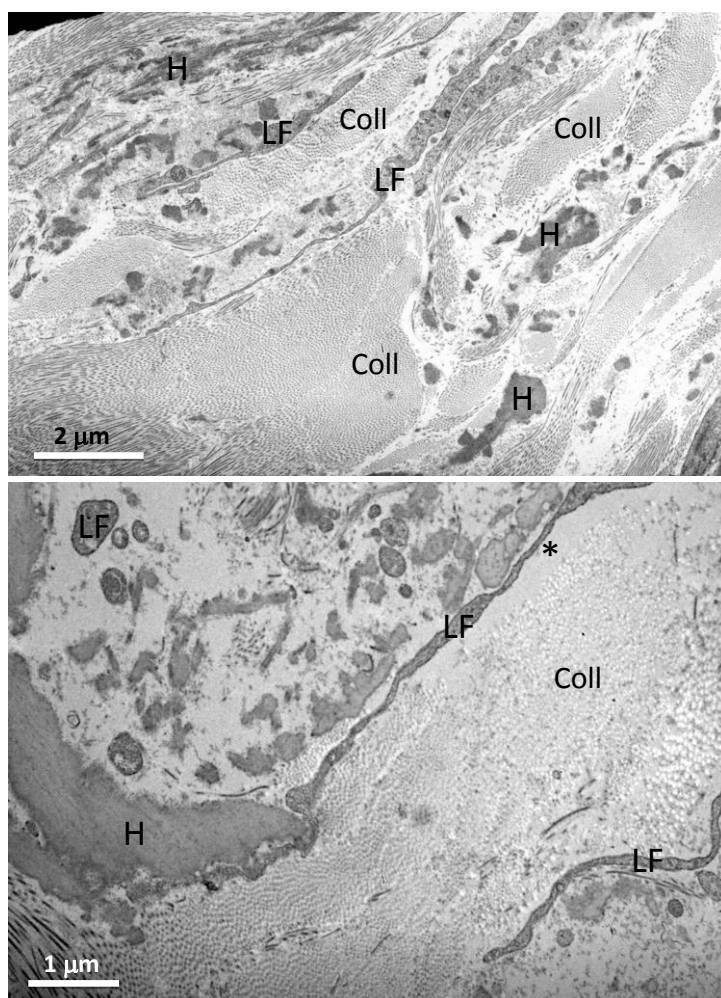


Figura 4.4. Imagine electronoptică: fibroză masivă si depuneri de hialină în CLV matură.

Fibrilele capsulei anterioare (LF) în secțiuni longitudinale (imaginea de sus) sau transversale și longitudinale (imaginea de jos).

Fibrilele capsulei anterioare sunt scurte și atrofiate. Ele sunt înconjurate de fibre de collagen (Coll) fibrilar sau material extracelular amorf și lucent (steluță) sau material extracelular dens ce corespunde ultrastructural hialinei (H).

Prezența hialinei poate indica asupra procesului destrucției structurilor fibrilare, care plauzibil ar avea la bază și un proces responsabil pentru atrofia fibrilelor capsulei anterioare.

Pe de altă parte fibroza semnifică sinteza sporită de collagen fibrilar, care prin formarea de teacă a fibrilelor capsulei afectează aranjamentul structural al acesteia.

În plan conceptual este important de menționat faptul, că pe măsură ce fibroza avansează se urmărește progresarea procesului de destrucție a fibrilelor capsulei anterioare a cristalinului (fig. 4.5).

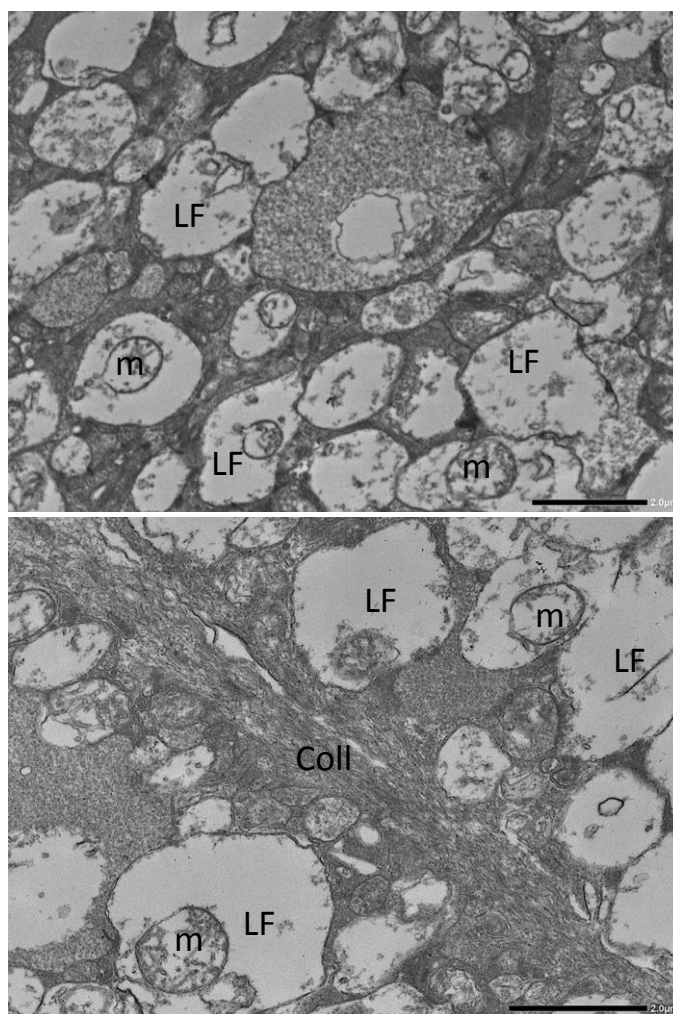


Figura 4.5. Imagine electronoptică: destrucția totală a fibrilelor capsulei cristalinene anterioare în secțiuni transversale.

Fibrilele arată lipsa oricăror granule citoplazmatice, iar mitocondriile sunt practic lipsite de criste mitocondriale. Destructia completă a fibrilelor capsulei cristaliniene se asociază cu o depunere masivă a fibrelor de collagen (Coll).

Exacerbarea cataractei este inteligibilă la noima avansării în profunzime a procesului distructiv al cristalinului. În acest context aducem la apel un proces distructiv al fibrilelor capsulei anterioare mai profund (fig.4.6).

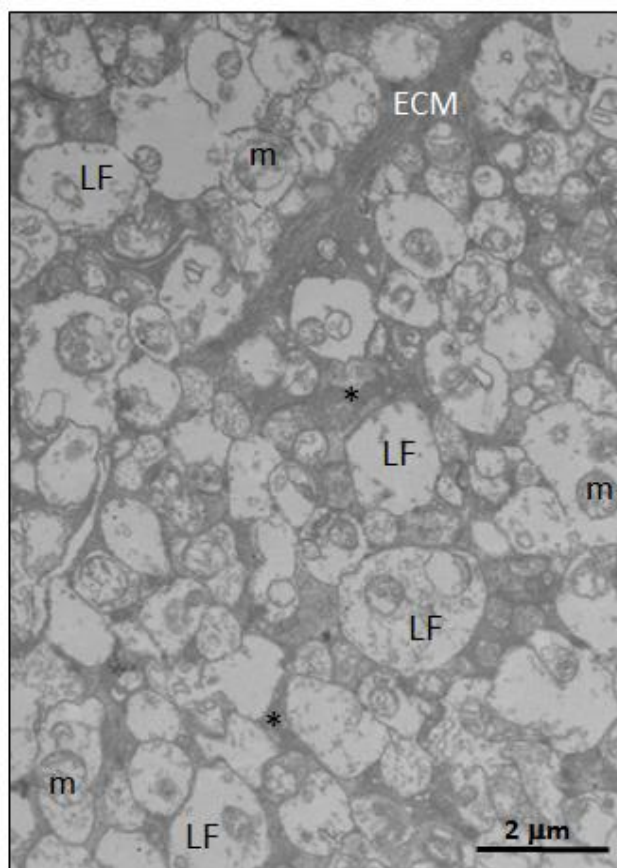


Figura 4.6. Secțiuni transversale ale fibrilelor capsulei anterioare (LF) cantonate mai profund.

Fibrilele profunde în secțiuni transversale a capsulei anterioare reprezintă o degenerescență masivă. De notat edemul accentuat și translucența citoplasmei fibrilelor și o cristoliză pronunțată în mitocondrii (m).

Acest proces degenerativ al fibrilelor capsulei anterioare este asociat cu o depozitare în matricea extracelulară (ECM) a materialului collagenos-fibrilar și hialinos (stea).

Cristoliza mitocondriilor denotă prezența unui proces alterativ celular concludent, care poate rezulta nu numai în periclitarea metabolismului energetic, dar și în preconditionarea apoptozei grație destabilizării permeabilității membranei mitocondriale, prin ce se va facilita ieșirea citocromului C, factorul de activare a catepsinei 9 și de declanșare a căii intrinseci a apoptozei.

Edemul decelat se poate estima în contiguitatea unei creșteri plauzibile a presiunii oncotice din matricea extracelulară în urma acumulării materialului proteic pe fondul degenerării fibrilelor. Atât edemul, cât și fenomenul degenerării profunde a fibrilelor sunt factori de provocare a opacității cristalinului.

Evaluarea electronoptică a stratului epitelial al capsulei anterioare cristaliniene a scos în evidență fenomenul de apoptoză celulară asociată de discontinuitatea epitelului prin depozitarea fibrelor de collagen (fig. 4.7), precum și de stratificarea celulelor epiteliale (fig. 4.8).

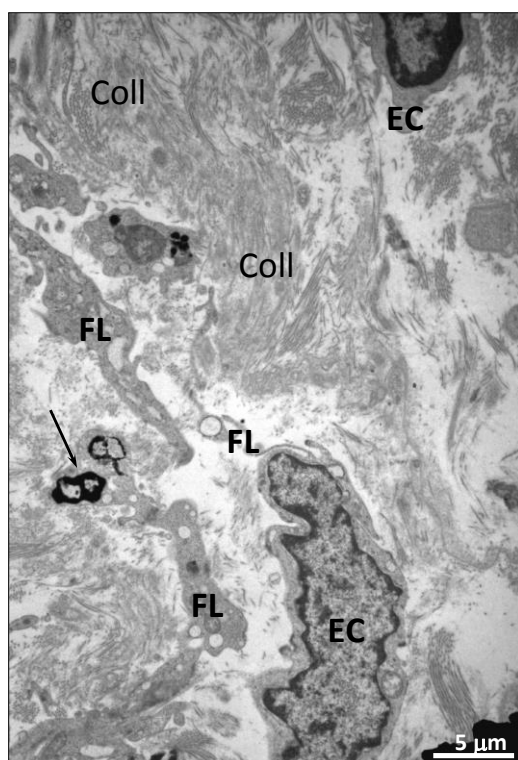


Figura 4.7. Imagini electronoptice ale epitelului capsulei anterioare cristaliniene.

Se remarcă discontinuitatea celulelor epiteliale (EC) prin depozitarea fibrelor de collagen (Coll).

Filopodiele (FL) sunt subdezvoltate. Săgeata indică un stadiu tardiv de apoptoză celulară.

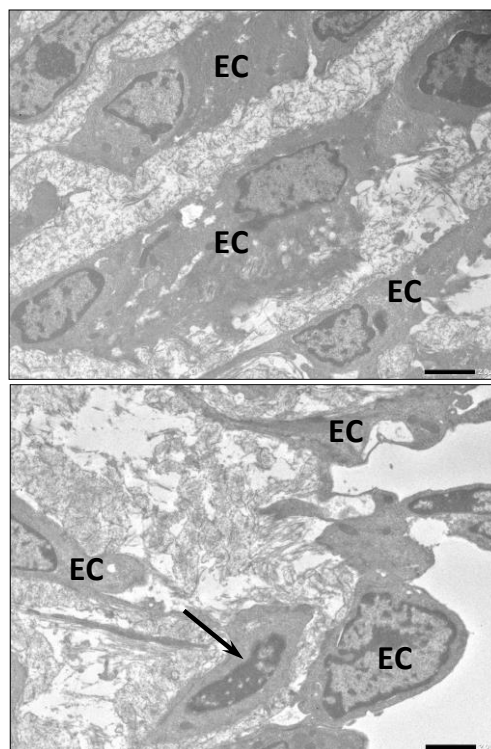


Figura 4.8. Multistratificarea celulelor epiteliale (CE) ale capsulei anterioare cristaliniene în cataractă (imaginea de sus), asociată cu apoptoza unei celule epiteliale (săgeată).

Multistratificarea epiteliului capsulei cristaliniene ar fi o repercusiune a proliferării celulelor acestora, care este în contiguitate cu dezorganizarea și degenerarea fibrilelor. În acest context se poate admite că proliferarea celulelor endoteliale ar fi direcționată spre redresarea cantitativă a fibrilelor alterate. Dacă se instalează un echilibru între degenerarea fibrilelor capsulei cristaliniene și rata de proliferare a celulelor epiteliale ale capsulei, care se pot restabili prin diferențiere în celule cu fenotipul respectiv de sinteză, atunci progresarea cataractei este temperată.

Un patern plauzibil de afectare a fibrilelor capsulei în cataractă se impune prin atrofia acestora. În plus, este iminent procesul de separare și izolare a fibrilelor prin fibre de collagen și fibre hialinice (fig. 4.9).

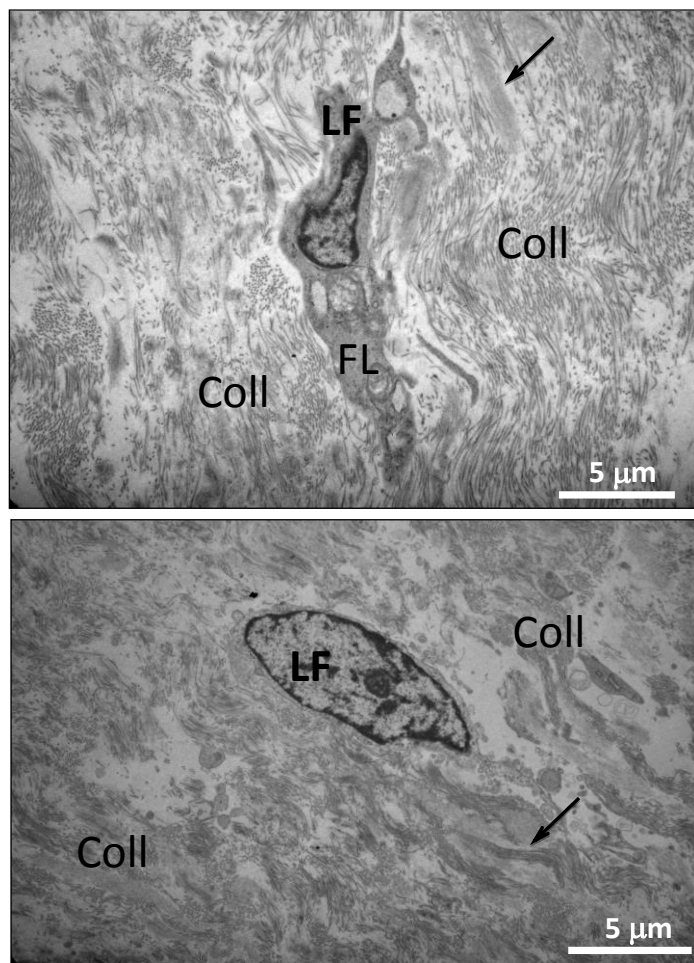


Figura 4.9. Imagini electronoptice ce demonstrează o atrofie accentuată a fibrilelor capsulei anterioare.

Fibrilele capsulare (LF) sunt absolut izolate și separate de fibre de collagen (Coll) și hialinice (săgeți) fără de a poseda filopodii (FL) citoplasmatică de lungă distanță.

Totodată, stimulii care conduc prin acțiune paracrină la injurii ale fibrilelor capsulei anterioare cristaliniene pot afecta și celulele epiteliale.

Am identificat nu numai fenomenul de apoptoză a celulelor epiteliale, dar și prezența epitelioцитelor în diferite stadii de alterare (fig. 4.10).

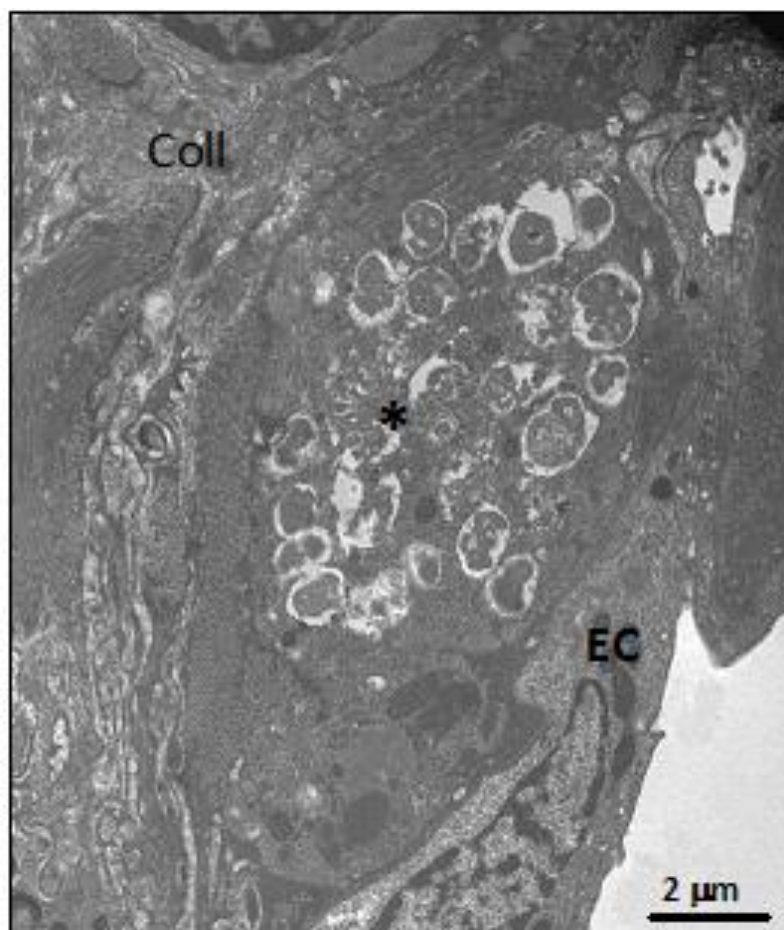


Figura 4.10. Imagini electronoptice ale epiteliului capsulei anterioare cristaliniene.

O celulă epitelială (EC) aparent normală este decelată într-un contur vecin cu o celulă epitelială ce excelează prin prezența unui stadiu avansat de degenerescență și distrugere citoplasmică (stea). Coll - fibre de collagen.

Distrugerea celulelor epiteliale poate fi de asemenea un stimul de proliferare a acestora, dată fiind semnificația lor de producție a fibrelor capsulei anterioare cristaliniene.

Prin entitatea poziției anatomice a cristalinului alterarea epiteliului sub impactul diferitor factori eliberați prin endosmoză din umoarea apoasă ar fi anticipată de alterarea capsulei, formată predilect de collagen fibrilar de tip IV.

Prin aplicarea microscopiei confocale 3-dimensionale a rețelei matricei extracelulare vizualizată prin anticorpi monoclonali către collagenul fibrilar de tip IV s-a decantat fenomenul de alterare atât a fibrelor longitudinale, cât și în deosebi a fibrelor transversale (fig. 4.11).

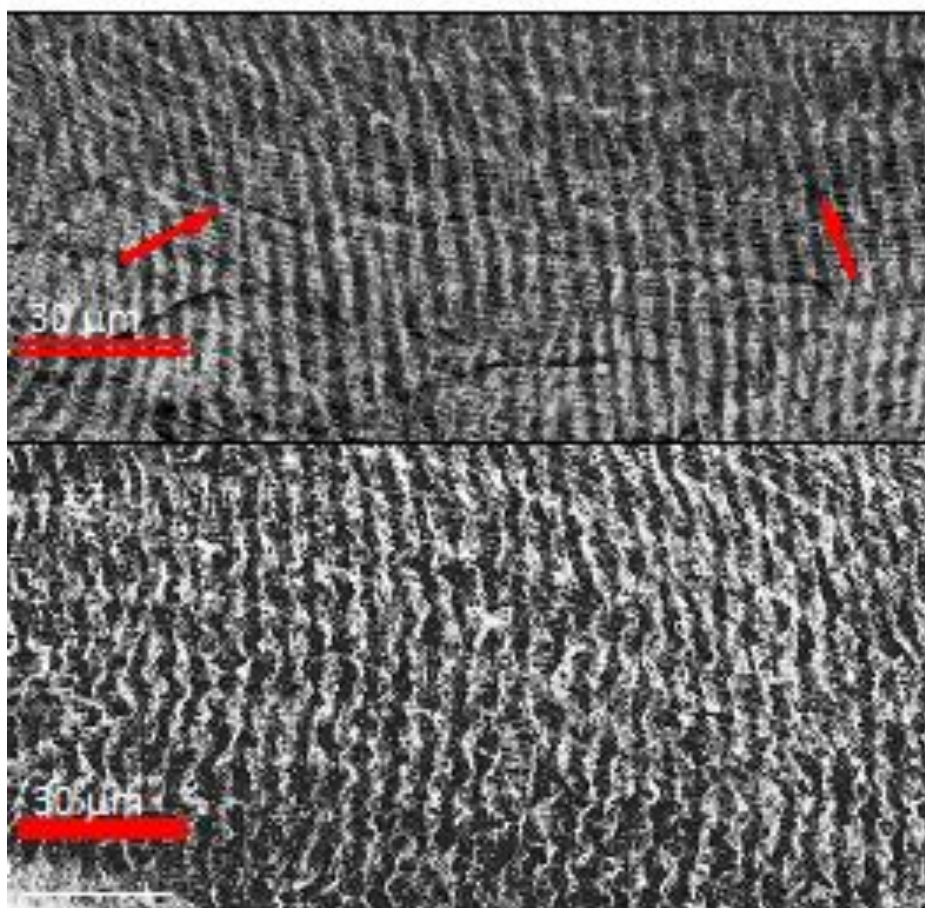


Figura 4.11. Microscopie confocală 3-dimensională a rețelei matricei extracelulare vizualizată prin anticorpi monoclonali către colagenul fibrilar de tip IV.

În imaginea de sus se observă rețeaua extracelulară aparent normală cu fibrile longitudinale și fibrile transversale foarte subțiri.

Imaginea de jos, demonstrează îngroșarea vădită a fibrelor longitudinale și descompunerea/dispariția fibrelor transversale.

Îngroșarea fibrelor longitudinale în mod direct afectează transparența cristalinului și susține progresarea opacității acestuia.

Descompunerea și dispariția fibrelor transversale poate fi apreciată drept o facilitare a pasajului factorilor din umoarea apoasă prin endosmoză către cortexul cristalinului și în profunzime către nucleu.

La noima evidențelor și particularităților decelate în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă pasajul facilitat al mediatorilor inflamației și factorilor de creștere poate fi un mecanism de declanșare și perpetuare a fenomenelor morfologice decantate: (1) proliferarea celulelor epiteliale, (2) apoptoza și leziunea lor degenerescență, (3) degradarea fibrelor

capsulei cristaliniene, precum și separarea și izolarea lor prin fibre de collagen și fibre hialinice.

Distrucția fibrilelor capsulei anterioare cristaliniene este o fațetă morfologică oportună privind progresarea cataractei legate de vârstă și este în fond inerentă formei evolutive mature. Posibil, incluziunile de hialină să fie rezultatul acestui fenomen. Nu este exclus faptul, că sinteza accentuată de collagen ce înconjoară fibrilele capsulei poate fi un factor de inducere a leziunilor mitocondriale prin „mecanismul de separare” a fibrilelor.

Leziunile mitocondriale pot reprezenta o condiție de formare excesivă a radicalilor liberi de oxigen care au un rol concludent în patogenia cataractei.

Pe de altă parte, alterarea arhitecturii matricei extracelulare și, în special, injuria collagenului fibrilar de tip IV din structura capsulei anterioare ar fi o pârgie de facilitare a trecerii razelor ultraviolete (*imprimis* undele cu lungimea < 400 nm), care posedă per se capacitatea de declanșare a stresului oxidativ.

Concluzii la capitolul 4.

1. Cercetarea morfologică cu imunofluorescență și microscopie electronoptică aplicată în studiul dat pe capsula cristaliniană umană a decelat particularități structurale distincte, care prin severitatea și profunzimea lor sunt congruente cu formele evolutive ale cataractei legate de vârstă, fapt ce întemeiază valențele lor patogene privind fenomenul de opacitate.
2. Modificările primare ale capsulei pot fi considerate iminente CLV incipiente și se impun prin îngroșarea capsulei asociate de alterarea membranei bazale cu fragmentarea și discontinuitatea acesteia. În asociere cu aceste perturbări se anunță importantă prezența paternului „multi-strat” al țesutului epitelial subiacent membranei bazale.
3. În CLV intumescentă se constată tulburări structurale mai severe, manifestate prin degenerescența fibrilelor capsulei anterioare cristaliniene, asociate de acumularea excesivă a materialului fibrilar și nefibrilar în matricea extracelulară. Conexiunile interfibrilare sunt periclitare, fapt ce per ansamblu dezorganizează structura transparentă a capsulei anterioare cristaliniene.
4. În cataracta legată de vârstă matură severitatea alterărilor structurale ale cristalinului este și mai accentuată. Fibrilele capsulei anterioare cristaliniene sunt scurtate și atrofiate, evidență stabilită în contiguitate cu extinderea fibrozei și acumularea materialului extracelular dens ce corespunde ultrastructural hialinei.

Totodată, se identifică destrucția fibrilelor capsulei anterioare cristaliniene în raport direct cu acumularea fibrelor de collagen.

5. Morfogeneza cataractei legate de vârstă angrenează 2 procese cu caracter opus: pe o parte proliferarea celulelor epiteliale și sinteza excesivă a collagenului în capsula anterioară cristaliniană, iar pe de altă parte – degradarea și destrucția collagenului membranei bazale, precum și a fibrilelor capsulare. Plauzibil de admis, că mediatorii inflamației și stresului oxidativ, cât și factorii de creștere sunt implicați în patogenia acestor inerențe morfologice.
6. Fenomenul de multistratificare a epiteliului cristalinului determinat de proliferarea celulelor epiteliale ar deține o poziție dihotomică în patogenia cataractei legate de vârstă. Pe o parte, proliferarea epiteliocitelor poate tranșa producția necesară a fibrilelor capsulei anterioare cristaliniene, acestea urmând leziuni degenerescente până la alterări ireversibile. Pe de altă parte, multiplicarea stratului de epiteliocite poate fi un factor de augmentare a opacității cristalinului, declanșată inițial prin alterarea capsulei anterioare, care la conotația fiziopatologiei cataractei legate de vârstă corespunde formei incipiente și trecerii ei în cataracta intumescentă.

5. ASPECTE CLINICE ALE CATARACTEI LEGATE DE VÂRSTĂ

5.1. Particularități clinice ale cataractei legate de vârstă

Actualmente, metodele clinice de examinare a cataractei legate de vârstă s-au materializat exclusiv prin detectarea și descrierea cataractei, fără să realizeze o cuantificare a severității opacifierii cristalinului. Recent, au fost descrise metode subiective și obiective de mare acuratețe pentru evaluarea cataractei legate de vârstă. Cortexul și nucleul au fost evaluate la lampa cu fantă, în conformitate cu clasificarea adoptată de American CCRG (Cooperative Cataract Research Group), în 1980.

Astfel, în cadrul studiului nostru constituit din 640 de pacienți cu cataractă legată de vârstă matură (sau întumescență) la un glob, cataracta incipientă la globul congener a relevat următoarele: la 448 de pacienți (70%) s-a determinat tipul cortical de cataractă legată de vârstă, la 128 de pacienți (20%) - tipul nuclear și la 64 de pacienți (10%) - tipul cupuliform, respectiv [7]. Ulterior, s-au determinat următoarele particularități ale cataractei legate de vârstă incipiente (tipul cortical) la globul congener:

- cataracta subcapsulară anterioară (SCA) (120 de pacienți) (26,8%);
- cataracta subcapsulară posterioară (SCP) (72 de pacienți) (16,1%);
- cataracta corticală anterioară (CA) (102 pacienți) (22,7%);
- cataracta corticală ecuatorială (CE) (22 de pacienți) (4,9%);
- cataracta corticală posterioară (CP) (52 de pacienți) (11,6%);
- cataracta supranucleară (SN), situată între zonele corticală și nucleară (80 de pacienți) (17,9%).

Clasificarea dată a fost completată prin adăugarea unor termeni, care să indice mai exact extensia în anumite regiuni.

Astfel, fiecare din regiunile: corticală anterioară, corticală ecuatorială, corticală posterioară și supranucleară au fost împărțite în patru cadrane (supero-nazal, infero-nazal, supero-temporal și infero-temporal).

Modificările cristaliniene, în cadrul cataractei legate de vârstă incipiente (tip cortical), sunt reprezentate în figura 5.1.

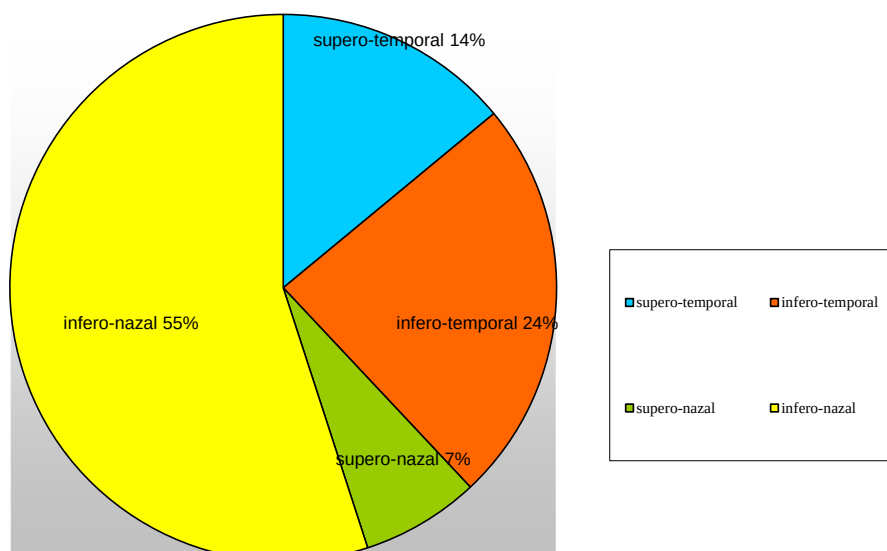


Figura 5.1. Modificările cristaliniene (tipul cortical) în cataracta legată de vârstă incipientă în dependență de localizarea opacităților conform cadranelor.

Deseori, opacitățile cristaliniene incipiente sunt primordial plasate în cadranul infero-nazal (55%) și prevalează asupra celorlalte 3 cadrane luate integral (45%).

Acest fapt corelează cu stresul fotooxidativ, indus în cadranul infero-nazal din cauza vulnerabilității acestuia (alte 3 cadrane sunt mai protejate de anexele globului ocular). Datele obținute corelează și cu datele din literatura de specialitate [80]. Cataracta legată de vârstă incipientă în cadranul infero-nazal a fost repartizată în modul următor:

- corticală anterioară – 25%;
- supranucleară – 15%;
- corticală posterioară – 10%;
- corticală ecuatorială – 5%.

Cataracta legată de vârstă incipientă în cadranul infero-temporal s-a distribuit astfel:

- corticală anterioară – 11%;
- supranucleară 7%;
- corticală posterioară – 4%.
- corticală ecuatorială – 2%.

În cadranul supero-temporal, cataracta legată de vârstă incipientă a fost calificată astfel:

- corticală anterioară – 7%;
- supranucleară - 4%;
- corticală posterioară – 2%;
- corticală ecuatorială – 1%.

Respectiv, în cadranul supero-nazal cataracta legată de vârstă incipientă a fost astfel repartizată:

- corticală anterioară – 3%;
- supranucleară – 2%;
- corticală posterioară – 1%;
- corticală ecuatorială – 1%.

La 82 de pacienți (64,1%) cu cataractă nucleară incipientă s-a determinat la biomicroscopie gradul I de densitate, exprimată printr-o estompare a imaginii clare. Respectiv, la 46 (35,9%) cu același tip de cataractă nucleară, s-a apreciat gradul II de densitate, fiind evaluat biomicroscopic la o estompare mai accentuată.

În cadrul cataractei legate de vârstă cupuliforme, capsula posterioară a fost divizată în 4 cadrane (infero-nazal, infero-temporal, supero-temporal, supero-nazal).

Modificările cristaliniene în cadrul cataractei legate de vârstă incipiente (tip cupuliform) sunt reprezentate în figura 5.2.

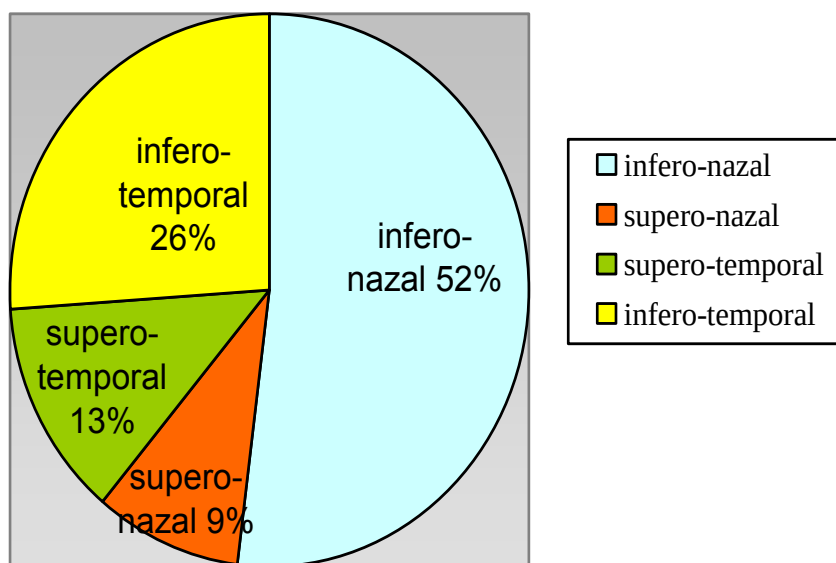


Figura 5.2. Modificările cristaliniene (tip cupuliform) în cataracta legată de vârstă incipientă în dependență de localizarea opacităților conform cadranelor.

În studiul nostru, ca și în cazul cataractei legate de vârstă incipiente (tip cortical), în cadrul tipului cupuliform s-a determinat o preponderență a opacităților în cadranul infero-nazal (52%). Respectiv, în cadranul infero-temporal – 26%, supero-temporal – 13%, supero-nazal – 9%. Aceste date, la fel, presupun vulnerabilitatea cadranelor infero-nazale și infero-temporale la acțiunea stresului oxidativ.

Actualmente, în patogenia cataractei legate de vârstă se discută despre influența factorilor sincataractogeni [84].

În studiul nostru, au fost analizate maladiile tubului digestiv (hepatite, pancreatite, colecistite, colite și gastrite cronice) [85, 86].

Maladiile menționate au fost în faza de remisie. În acest context, am repartizat pacienții astfel:

- hepatite cronice – 122 de pacienți (19,1%);
- pancreatite cronice - 32 de pacienți (5%);
- colecistite cronice - 78 de pacienți (12,2%);
- colite cronice - 29 de pacienți (4,5%);
- gastrite cronice - 152 de pacienți (23,8%).

Nivelul activității prooxidante totale și nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal, la pacienții cu cataracte legate de vârstă incipiente și maladii ale tubului digestiv este elucidat în tabelul 5.1.

Tabelul 5.1.

Nivelul activității prooxidante totale și nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal la pacienții cu cataracte legate de vârstă incipiente și maladii ale tubului digestiv

Nr.	Lotul preconizat	Activitatea prooxidantă totală ($M \pm m$, %)	Activitatea antioxidantă totală ($M \pm m$, %)
1.	Pacienții cu hepatite cronice (n=20)	97,2 $\pm$ 21,05 p<0,001 vs martor	15,02 $\pm$ 1,21 p<0,01 vs martor
2.	Pacienții cu pancreatite cronice (n=20)	80,14 $\pm$ 1,21 p<0,001 vs martor	24,44 $\pm$ 1,6 p<0,001 vs martor
3.	Pacienții cu colecistite cronice (n=20)	65,2 $\pm$ 0,9 p<0,001 vs martor	34,25 $\pm$ 1,4 p<0,001 vs martor
4.	Pacienții cu colite cronice (n=20)	60,07 $\pm$ 0,8 p<0,05 vs martor	38,01 $\pm$ 0,99
5.	Pacienții cu gastrite cronice (n=20)	58,77 $\pm$ 1,02	39,05 $\pm$ 0,44
6.	Lotul martor (n=20)	56,82 $\pm$ 1,39	40,02 $\pm$ 1,41

legendă: M – media; m – eroarea mediei; n – numărul pacienților

În lotul pacienților cu hepatite cronice se denotă cel mai înalt nivel al activității prooxidante totale în lichidul lacrimal, în raport cu lotul martor majorarea fiind cu 71,1% ($p < 0,001$). O majorare cu 41,04% ($p < 0,001$) în raport cu lotul martor se constată în lotul pacienților cu pancreatite cronice. În lotul pacienților cu colecistite cronice se depistează o majorare a activității prooxidante totale cu 14,7% ($p < 0,001$), comparativ cu lotul control.

O situație similară (majorare cu 5,7%, $p < 0,05$) s-a determinat și la pacienții cu colite cronice, în raport cu lotul de control. În lotul pacienților cu gastrite cronice, nivelul activității prooxidante totale în lacrimă nu s-a deosebit cert de cel al controlului, dar totuși s-a apreciat o tendință de majorare. Cel mai diminuat nivel al activității antioxidante totale în lichidul lacrimal, comparativ cu controlul s-a determinat la pacienții cu hepatite cronice, în cazul dat diminuarea fiind cu 62,47% ($p < 0,001$).

O diminuare mai redusă (38,93%) ($p < 0,001$) a activității antioxidante totale în lacrimă, în raport cu controlul, s-a evidențiat la pacienții cu pancreatite cronice. O diminuare a activității prooxidante totale în lacrimă, în condițiile date, cu 14,42% ($p < 0,001$) s-a determinat în lotul pacienților cu colecistite cronice.

În loturile pacienților cu colite și gastrite cronice, nivelul activității antioxidante totale în lacrimă nu s-a deosebit cert de cel al controlului, dar în loturile date s-a stabilit tendința de diminuare în raport cu pacienții din lotul controlului. Evaluarea cataractei legate de vârstă a relevat următoarele:

- Maturizarea cataractei legate de vârstă la pacienții cu hepatite cronice a survenit în medie după 1,5 ani de la debutul maladiei.
- La pacienții cu pancreatite cronice, maturizarea s-a impus în medie după 1,8 luni de la debut.
- Respectiv la pacienții cu colecistite cronice, colite și gastrite cronice, maturizarea cataractei legate de vârstă s-a stabilit în medie după 2,3, 2,6 și 3 ani de la inițierea cataractei legate de vârstă.

La evaluarea sistemului cardiovascular, hipertensiunea arterială gr. II a fost depistată în 49,79% cazuri, respectiv, cardiopatia ischemică - în 9,79% cazuri.

Activitatea prooxidantă totală și activitatea antioxidantă totală ($M \pm m$, %) în lacrima globului cu cataractă legată de vârstă incipientă a fost studiată la 20 de pacienți cu hipertensiune arterială gr. II și, respectiv, 20 de pacienți cu cardiopatie ischemică.

Activitatea prooxidantă totală în lichidul lacrimal, la pacienții cu hipertensiune arterială gr. II este de $96,59 \pm 1,09\%$, respectiv, activitatea antioxidantă totală – $14,98 \pm 1,23\%$.

La pacienții cu cardiopatie ischemică, activitatea prooxidantă totală în lacrima globului cu cataractă legată de vârstă este de $79,51 \pm 1,29\%$ și activitatea antioxidantă totală în lacrima

globului fiind de $23,52 \pm 1,7\%$. Astfel, în studiul efectuat, activitatea prooxidantă totală în lichidul lacrimal, la pacienții cu cataractă legată de vârstă incipientă și hipertensiune arterială gr. II fiind cu $69,9\%$ ($p < 0,001$) mai înaltă decât lotul de control ($56,82 \pm 1,38\%$). Respectiv, în lotul dat, activitatea antioxidantă totală în lacrimă fiind cu $62,57\%$ ($p < 0,001$) mai diminuată, comparativ cu controlul ($40,02 \pm 1,41\%$). Activitatea prooxidantă totală în lacrimă, la pacienții cu cataractă legată de vârstă incipientă și cardiopatie ischemică fiind cu $39,9\%$ ($p < 0,001$) mai mare decât lotul controlului, iar activitatea antioxidantă totală fiind cu $41,2\%$ ($p < 0,001$) mai diminuată.

De menționat că parametrii activității antioxidante totale la pacienții cu hepatite cronice și hipertensiune arterială gr. II nu s-au deosebit cert. La fel și maturizarea cataractei legate de vârstă la pacienții cu hipertensiune arterială gr. II a fost similară pacienților cu hepatită cronică (circa 1,5 ani). O atare situație s-a depistat și la pacienții cu cardiopatie ischemică. Indicii grupului dat nu s-au deosebit cu certitudine de lotul pacienților cu pancreatite cronice, iar maturizarea cataractei legate de vârstă s-a produs în aceiași termeni (în medie 1,8 luni de la debutul maladiei).

În studiul nostru, am selectat un lot de pacienți cu cataracte legate de vârstă incipiente (20), care au prezentat concomitent patologii asociate (hepatite cronice în remisie și hipertensiune arterială) și, respectiv, 20 de pacienți cu cataracte legate de vârstă incipiente, asociate cu pancreatite cronice, remisie și cardiopatie ischemică.

Nivelul activității prooxidante totale și nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal, la pacienții cu cataracte legate de vârstă incipiente asociate (hepatite cronice, remisie + hipertensiune arterială gr. II; pancreatite cronice, remisie + cardiopatie ischemică) este prezentat în tabelul 5.2.

În studiul efectuat, s-a stabilit că nivelul activității prooxidante totale în lacrima pacienților cu cataracte legate de vârstă incipiente, asociate cu hepatite cronice, remisie și hipertensiune arterială, gr. II a fost de 2 ori ($p < 0,001$) mai mare, comparativ cu controlul, iar activitatea antioxidantă totală fiind cu 75% ($p < 0,001$) mai diminuată. Maturizarea cataractei legate de vârstă la pacienții dați s-a produs în medie la 1 an de la debut.

Respectiv, nivelul activității prooxidante totale în lacrimă, la pacienții cu cataracte legate de vârstă incipiente, asociate cu pancreatite cronice, remisie și cardiopatie ischemică a fost cu $65,6\%$ ($p < 0,001$) mai mare, comparativ cu controlul, iar activitatea antioxidantă totală fiind cu 62% ($p < 0,001$) mai diminuată, comparativ cu lotul de control. Maturizarea cataractei legate de vârstă în condițiile date s-a produs în medie la 1,5 ani de la debutul cataractei legate de vârstă.

Tabelul 5.2.

Nivelul activității prooxidante și activității antioxidante totale în lichidul lacrimal la pacienții cu CLV incipientă asociată de comorbidități

Nr.	Lotul preconizat	Activitatea prooxidantă totală (M±m%)	Activitatea antioxidantă totală (M±m%)
1.	Pacienții cu hepatite cronice, remisie + hipertensiune arterială gr. II (n=20)	115,44±1,09 p<0,001 vs martor	10,04±1,18 p<0,001 vs martor
2.	Pacienții cu pancreatite cronice, remisie + cardiopatie ischemică (n=20)	94,12±1,24 p<0,001 vs martor	15,21±1,3 p<0,001 vs martor
3.	Lotul martor (n=20)	56,82±1,39	40,02±1,41

Unde: M – media; m – eroarea mediei; n – numărul pacienților.

5.2. Unele aspecte ale edemului cornean în cataracta legată de vârstă

Actualmente, după extracția cataractei legate de vârstă (mai frecvent după extracția extracapsulară), se poate declanșa edemul cornean, constituind o manifestare care poate apărea imediat postoperator. Cauza declanșării edemului cornean după înlăturarea cristalinului constă în dereglarea pompei endoteliale, care susține stroma și epiteliul cornean în stare deshidratantă, menținând astfel transparența. La dereglarea pompei endoteliale pot contribui diverși factori [87]. Majorarea tensiunii intraoculare în perioada postoperatorie, poate diminua eficiența pompei endoteliale corneene. Totodată, diminuarea tensiunii intraoculare poate contribui la regresarea edemului cornean. Endoteliul cornean uman, practic, nu are capacitatea de a regenera, totuși celulele endoteliale pot migra, pot să hiperdimensioneze și să metaplazeze, acoperind astfel celulele dezgolate ale membranei Descemet. Un alt factor esențial în apariția edemului cornean postoperator se consideră a fi trauma mecanică.

Edemul cornean postoperator se datorează, în special, traumatismului operator asupra endoteliului cornean, rata de pierdere a celulelor endoteliale în timpul extracției extracapsulare a cataractei fiind de 10-15%. Un edem difuz cornean s-ar putea datora dificultăților, care survin la înlăturarea nucleului cristalinian sau acțiunii directe a

ultrasunetului în timpul facoemulsificației (în particular când nucleul și fragmentele acestuia se află în camera anterioară). Acțiunea diferitor substanțe toxice poate favoriza decompensarea pompei endoteliale. Există posibilitatea ca substanțele de irigare, folosite în timpul actului chirurgical, să fie toxice asupra endoteliului cornean, la fel substanțele vâscoelastice introduse în camera anterioară în timpul operației, cu scopul de a menține camera anterioară și de a proteja endoteliul [88]. De asemenea, mioticele și midriaticele folosite intraoperator ar putea avea un efect iatrogen asupra endoteliului cornean. Totodată, mai pot fi implicate în edemul cornean postoperator idiopatic resturi de detergenți, rămase pe instrumente care se folosesc intraoperator. Inflamarea, de asemenea, poate diminua eficiența pompei endoteliale. Reacția inflamatorie poate apărea sub formă de reacție fibrinoasă, precipitate, sinechii postoperatorii. Se citează factori de risc care predispun la apariția acestor reacții inflamatorii: uveita în antecedentă, sindromul exfoliativ, midriaza insuficientă la începutul operației, dispersia pigmentară în timpul operației, probleme la implantarea lentilei intraoculare [36].

Actualmente, în patogenia edemului cornean mai sunt implicați și radicalii liberi. Relația patogenică radicali liberi-inflamație este o implicație de dublu sens. Pe de o parte, sub influența unor factori multipli (mai ales lumina și oxigenul), se formează în organism radicali liberi, care pot declanșa printr-o succesiune de fenomene o inflamație. Pe de altă parte, o inflamație declanșată de un anumit agent va determina și formarea radicalilor liberi care, la rândul lor, pot amplifica reacția inflamatorie, iar prin acțiune directă pot leza structurile tisulare. Pentru evidențierea intervenției radicalilor liberi în patogenia leziunilor inflamatorii corneene, s-au elaborat și realizat diferite modele experimentale. Astfel, s-a constatat că prin injectarea intrastromală în corneea de iepure a unui sistem generator de radicali liberi (de tip xantină - xantinoxidază) se produce edem și distrucția progresivă a corneei. Fenomenele sunt însă mult atenuate la animalele neutropenice sau la cele tratate cu superoxid dismutază, catalază sau indometacină [74, 86].

Mai multe studii arată că în cadrul manevrei de chemiluminiscentă are loc formarea radicalilor liberi la nivelul bulelor de cavitate, în timpul facoemulsificării [87, 88, 89]. De asemenea, au demonstrat că formarea acestor radicali liberi este cantitativ proporțională cu puterea ultrasunetelor, iar complicațiile postoperatorii care apar (leziunile endoteliului cornean), sunt puse pe seama acestor specii moleculare reactive. Adăugarea în lichidul de irigație a unor captatori de radicali liberi cum ar fi: superoxid dismutaza sau healonul pot diminua leziunile inflamatorii corneene. În urma observațiilor clinice, biochimice, și histopatologice, s-a demonstrat că ulcerările corneene experimentale tratate cu soluție apoasă de dimetil sulfoxid se vindecă mai repede decât cele ale grupului de control netratat.

Influența benefică a acestui antioxidant certifică formarea radicalului hidroxil în țesutul cornean, în cursul inflamației. La nivelul uveei, cercetările despre radicalii liberi sunt deosebit de numeroase, mai ales la capitolul afecțiunilor inflamatorii. S-au creat multe modele experimentale de uveite și, de asemenea, s-au realizat multe studii farmacologice și farmacoclinice privind influența medicației antioxidante. Toate concluziile acestor experimente și investigații par să ateste rolul radicalilor liberi în patogenia uveitelor, fie că ele sunt acute, subacute sau cronice, de origine locală sau generală.

Pe modele experimentale asemănătoare de uveite autoimune au fost studiate acțiunile protectoare și ale altor droguri, care interferează cu diferite mecanisme de producere a radicalilor liberi, droguri cum ar fi dimetil sulfoxid benzoatul de sodiu, chelatorii de fier. Aceste rezultate sunt o dovadă convingătoare a rolului important pe care derivații oxigenului îl joacă în inflamațiile acute ale uveei, produse de depunerea de complexe imune.

În sprijinul acestor idei, a intervenției radicalilor liberi ca mediatori ai proceselor inflamatorii uveale, vin și rezultatele experimentelor care folosesc modele de uveite, induse prin injectarea intravitreană a unui sistem generator de anioni superoxizi, de tip xantină-xantinoxidază. Plauzibil de admis că, infiltratul inflamator se datorează activării unui factor plasmatic chemotactic de către superoxid. Pe lângă leziunile generate la nivelul uveei și retinei și, de asemenea, pe lângă acest efect chemotactic pentru leucocite, radicalii liberi generați în cursul uveitelor au consecințe distructive la nivelul vitrosului și cristalinului. Se produce dereglarea unor macromolecule cum ar fi acidul hialuronic și colagenul, determinând lichefierea și dereglarea vitrosului cu inițierea opacității cristalinului.

În studiul dat, am analizat dinamica edemului cornean în perioada postoperatorie după extracția extracapsulară a cataractei legate de vârstă cu implant de cristalin artificial în dependență de nivelul activității prooxidante totale și a nivelului activității antioxidante totale în lichidul lacrimal. În studiu au fost incluși 200 de pacienți după extracția extracapsulară a cataractei legate de vârstă cu implant de cristalin artificial de cameră posterioară (model Serghienko), vârsta pacienților fiind de 60-80 de ani. La efectuarea extracției extracapsulare a cataractei s-a efectuat o incizie corneosclerală (10^{00} - 13^{00}). În toate cazurile, în prima zi după operație, s-a depistat un edem cornean difuz în toate cadranele corneene [37].

La 120 de pacienți, odată cu normalizarea activității prooxidante și a activității antioxidante către ziua a 3, edemul cornean a dispărut.

Nivelul activității prooxidante totale și nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal (cu normalizarea acestor parametri, către ziua a 3-a) la pacienți după extracția extracapsulară a cataractei cu implant de cristalin artificial, este elucidat în tabelul 5.3.

Tabelul 5.3.

Nivelul activității prooxidante și activității antioxidante totale în lichidul lacrimal după extracția extracapsulară a cataractei cu implant de cristalin artificial

Nr.		Preoperator	1 zi după operație	A 3-a zi după operație	A 7-a zi după operație (externare)
1.	Activitatea prooxidantă totală ($M \pm m$, %) (n=120)	97,37 $\pm$ 1,11 p<0,01 vs martor	92,28 $\pm$ 1,13	58,16 $\pm$ 1,39	57,29 $\pm$ 1,2
2.	Activitatea antioxidantă totală ($M \pm m$, %) (n=120)	13,29 $\pm$ 1,01 p<0,001 vs martor	15,31 $\pm$ 1,11	42,02 $\pm$ 1,3	41,07 $\pm$ 1,3
3.	Lotul de control Activitatea prooxidantă totală ($M \pm m$, %) (n=20)	56,82 $\pm$ 1,39			
4.	Lotul de control Activitatea antioxidantă totală ($M \pm m$, %) (n=20)	40,02 $\pm$ 1,4			

Unde: M – media; m – eroarea mediei; n – numărul pacienților

Din tabelul menționat se poate conchide, că activitatea prooxidantă totală în lichidul lacrimal, la pacienții preconizați pentru extracția extracapsulară a cataractei cu implant de cristalin artificial, în perioada postoperatorie, a fost majorată cu 71,4% (p<0,001), comparativ cu lotul de control.

Nivelul activității prooxidante totale în lichidul lacrimal la contingentul dat, în 1 zi după operație, nu s-a deosebit cert de nivelul preoperator (92,28 $\pm$ 1,13% și 97,37 $\pm$ 1,11%), fiind prezent un edem moderat în toate cadranele corneene. Activitatea prooxidantă totală în lacrimă, la a 3-a zi după operație, nu s-a deosebit cert de nivelul controlului, fapt confirmat și de dispariția edemului cornean în toate cadranele. La externare (ziua a 7-ea), acest nivel nu s-a deosebit cert de cel al controlului. Activitatea antioxidantă totală în lichidul lacrimal, la pacienții preconizați pentru extracția extracapsulară a cataractei cu implant de pseudofac, în

perioada preoperatorie a fost diminuată cu 66,8% ($p<0,001$), comparativ cu controlul ($40,02\pm1,4\%$). Nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal la contingentul dat, în 1 zi după operație, nu s-a deosebit cert de nivelul preoperator ($15,31\pm1,11\%$ și $13,29\pm1,01\%$), fiind constatat edemul cornean declanșat în toate cadranele corneene. În ziua a 3-a după intervenția microchirurgicală, nivelul activității antioxidante totale ($42,02\pm1,3\%$) nu s-a deosebit cert de cel al controlului, fapt care a coincis cu dispariția edemului cornean în toate cadranele. De asemenea, și la externare (ziua a 7-a) acest nivel ($41,07\pm1,3\%$) nu s-a deosebit cert de nivelul lotului de control.

80 de pacienți după extracția extracapsulară a cataractei cu implant de cristalin artificial, către ziua a 3-a, s-au manifestat prin valori diferite ale activității prooxidante totale și ale activității antioxidante totale în lacrimă, comparativ cu nivelul controlului. Nivelul activității prooxidante totale și nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal (cu valori diferite de cele ale controlului către ziua 3), după extracția extracapsulară a cataractei cu implant de cristalin artificial este elucidat în tabelul 5.4.

Ca și în lotul precedent, nivelul activității prooxidante totale în lacrimă, în perioada preoperatorie, a fost cu 69,5% ($p<0,001$) mai mare, comparativ cu controlul. Nivelul dat nu s-a deosebit cert de cel depistat în 1 zi după operație ($90,23\pm1,15\%$). La ziua a 3-a după intervenție, activitatea prooxidantă totală a diminuat cu 27,3% ($p<0,001$), în comparație cu nivelul preoperator, dar nu a stabilit limitele controlului ($56,82\pm1,39\%$). La externare s-a constatat o tendință de diminuare a activității prooxidante totale în lacrimă, cu determinarea unui edem cornean în cadranele superioare corneene. Respectiv, activitatea antioxidantă totală în preoperator a fost cu 67,54% ($p<0,001$) mai diminuată, în comparație cu nivelul controlului. Totodată, nivelul preoperator ($12,99\pm1,05\%$) nu s-a deosebit cert de nivelul stabilit în 1 zi după operație ($14,77\pm1,09\%$).

La a 3-a zi după operație și la externare se denotă o tendință de majorare a activității antioxidante totale în lacrimă ($20,1\pm1,13\%$ și $24,37\pm1,2\%$, respectiv). La a 3-a zi după operație, se constată o diminuare a activității antioxidante totale cu 49,8% ($p<0,001$) și cu 39,1% ($p<0,001$) la externare în comparație cu lotul de control.

De menționat faptul că nivelul activității prooxidante totale și nivelul activității antioxidante totale în lacrimă, în preoperator și în 1 zi după operație, nu s-au deosebit cert în grupurile cu și fără normalizarea indicilor respectivi la ziua a 3-a după operație. Lotul în care normalizarea indicilor către ziua a 3-a s-a caracterizat și prin dispariția edemului cornean în toate cadranele, iar lotul cu absența normalizării, dar cu tendința spre normalizare (activitatea prooxidantă totală - $70,01\pm1,14\%$ și activitatea antioxidantă totală - $20,1\pm1,13\%$) s-a

caracterizat prin persistența unui edem cornean în cadranele superioare corneene la externare (ziua a 7-a după operație).

Tabelul 5.4.

Nivelul activității prooxidante și activității antioxidante totale în lichidul lacrimal după extracția extracapsulară a cataractei cu implant de cristalin artificial

Nr.		Preoperator	1 zi după operație	A 3-a zi după operație	A 7-a zi după operație (externare)
1.	Activitatea prooxidantă totală ($M \pm m$, %) (n=80)	96,29 $\pm$ 1,10 p<0,001 vs martor	90,23 $\pm$ 1,15	70,01 $\pm$ 1,14 p<0,001 vs preoperator	69,55 $\pm$ 1,16 p<0,001 vs preoperator
2.	Activitatea antioxidantă totală ($M \pm m$, %) (n=80)	12,99 $\pm$ 1,05 p<0,001 vs martor	14,77 $\pm$ 1,09	20,1 $\pm$ 1,13	24,37 $\pm$ 1,2
3.	Lotul de control Activitatea prooxidantă totală ($M \pm m$, %) (n=20)	56,82 $\pm$ 1,39			
4.	Lotul de control Activitatea antioxidantă totală ($M \pm m$, %) (n=20)	40,02 $\pm$ 1,41			

Unde: M – media; m – eroarea mediei; n – numărul pacienților

5.3. Rezultate și complicații ale implantului de cristalin artificial de cameră anterioară

În prezent, pentru implantul de cameră anterioară sunt utilizate lentile flexibile, moderne Kelman cu trei puncte de fixare (Omnifit) sau cu patru puncte de fixare (Multiflex).

În studiu a fost inclus un lot de 120 de globi oculari operați în perioada 2000-2009, în clinica oftalmologie nr. 1 USMF „Nicolae Testemițanu”, vârsta pacienților fiind de 60-85 de ani. Cazurile au fost urmărite postoperator, la 1 an de la externare, distribuția pe sexe fiind aproximativ egală (48% - bărbați și 52% - femei).

Implanturile de cristalin artificial (model Hanita) au fost utilizate *per primam* în 72 de cazuri (60%) și *per secundam* în 48 de cazuri (40%). Indicațiile pentru implantare de IOL-CA au fost:

✓ *per primam*:

- breșă capsulară (capsula posterioară) extinsă cu pierderea de vitros.

✓ *per secundam*:

- absența suportului capsular (după crioextracția intracapsulară a cristalinului);
- breșă capsulară extinsă și vitros în camera anterioară;
- extracția extracapsulară a cristalinului (EEC) cu sinechii iridocapsulare extinse.

Examenul preoperator a evidențiat:

- cornee transparentă;
- camera anterioară prezentă cu sau fără vitros în *per secundam*;
- afachie în cazurile de IOL-CA *per secundam*;
- fundul ochiului nu se luminează sau se luminează difuz în cazul implantării *per primam* sau fund de ochi normal la cele *per secundam*;
- autorefractometria s-a efectuat în cazurile de implantare *per secundam*, relevând astigmatismul preoperator;
- ecografia oculară (B-scan) indicată a relevat în toate cazurile absența detașării de retină și a opacităților vitreene.

În cazurile de afachie operatorie s-a investigat globul ocular din punct de vedere funcțional (acuitatea vizuală maximală cu corecție).

Selectarea valorii optice a pseudofacului s-a calculat, ținând cont de datele autokeratorefractometriei și a datelor biometrice (B-scan).

În acest calcul s-a ținut cont și de corecția optică avută înainte de cataractă, vârstă și lentila de corecție a afachiei.

Intervențiile s-au efectuat la administrarea anesteziei locale prin injecție retrobulbară cu xilină 2% sau lidocaină 2%. În toate intervențiile, s-a efectuat abord cornean și marcajul capsulei anterioare cu trepan blue. Iridectomia s-a efectuat de ambele părți ale hapticeii, după implantarea lentilei (Brevet de invenție nr. 3247).

S-a utilizat vâscoelasticul Apovisc. IOL-CA *per secundam* s-a efectuat la cel puțin 10 luni de la prima intervenție, mai des utilizate fiind cele din monobloc PMMA (model Hanita). Complicațiile postoperatorii imediate specifice la implantarea IOL-CA sunt elucidate în tabelul 5.5.

Tabelul 5.5.

Complicații postoperatorii specifice la implantarea IOL-CA

	Complicații (abs.)				
	I	II	III	IV	V
<i>Per primam</i> (n=72)	40	10	15	3	8
<i>Per secundam</i> (n=48)	15	2	3	0	2

Legendă: n – numărul de cazuri. I – keratită striată (descementită); II- uveită; III- hipertonie oculară; IV – hifemă; V – pupilă deformată

Din tabelul prezentat reiese că complicațiile postoperatorii imediate specifice la implantarea IOL-CA au fost cu certitudine statistice ($p < 0,001$) mai frecvente - la pacienții cu implantare *per primam*, comparativ cu *per secundam*:

1. Cheratita striată (descementită) s-a constatat la majoritatea pacienților datorită traumatismului operator al endoteliului în timpul extracției cristalinului și implantării ulterioare a cristalinului artificial (la 40 (55,8%) pacienți *per primam* și la 15 (31,3%) *per secundam*). În toate cazurile ea a fost tranzitorie și s-a remis în 7-10 zile, după administrarea preparatelor steroidiene, nesteroidiene și midriaticelor.
2. În majoritatea cazurilor, în prima zi postoperator, s-au observat semne inflamatorii minore (congestie pericheratică, Tyndall pozitiv), care s-au remis rapid cu tratament local și steroizi. În 10 (13,9%) cazuri de IOL-CA *per primam* și 2 (4,17%) *per secundam*, reacțiile inflamatorii s-au accentuat (precipitate endoteliale persistente, Tyndall +++). A fost necesar tratament general cu corticosteroizi (Sol. Dexazonă 1,0 ml (4 mg) intravenos - nr. 3). Tratamentul local (0,5 ml dexazonă subconjunctival și 0,5 ml dexazonă parabolbar), a constatat instilații de preparate non steroidiene, steroide și midriatice.
3. Hipertonia oculară postoperatorie, declanșată în 15 (20,8%) cazuri de IOL-CA *per primam* și în 3 (6,3%) cazuri *per secundam* a cedat la joc pupilar, betablocante și inhibitori de anhidrază carbonică (dorsopt 2%) local. În 1 caz s-a realizat iridotomia laser YAG.
4. Hifema parțială (consecința iridotomiilor bazale) a fost prezentă în 3 (4,2%) cazuri de IOL-CA *per primam*. Resorbția acesteia s-a produs pe parcursul primelor 24 de ore de la operație.

5. Pupila deformată a fost prezentă în 8 (11,1%) cazuri de IOL-CA *per primam* și în 2 (4,2%) cazuri de *per secundam*, fiind deformată inițial.

Complicațiile postoperatorii tardive specifice (la 1 an după operație), la implantarea IOL-CA au fost prezentate în tabelul 5.6.

Tabelul menționat a depistat 1 caz (1,4%) de uveită cronică în grupul *per primam* remitentă la tratamentul general și local cu antiinflamatoare nesteroidiene și steroidiene. Cataracta secundară prezentă în 5 cazuri (6,9%) de IOL-CA *per primam* și în 3 cazuri (6,3%) *per secundam*, a beneficiat de capsulotomie YAG (3 luni – 1 an de la intervenție).

Dezlipirea de retină a fost prezentă într-un caz (2,1%) de IOL-CA *per secundam*. Astigmatismul postoperator peste 2,5D a fost prezent în 13 cazuri (9 cazuri (12,5%) în *per primam* și 4 cazuri (8,3%) în *per secundam*. Într-un caz (2,1%) în lotul *per secundam*, ansa superioară s-a luxat în plagă necesitând repoziționarea ei. Respectiv, într-un caz (1,4%) a existat o eroare de putere a implantului, ceea ce a dus la o miopizare accentuată a globului în lotul pacienților *per primam*.

Acuitatea vizuală (cu corecție) la externare, în caz de IOL-CA *per primam* a fost cuprinsă între 0,1-0,3 și 0,3-0,8, la cele *per secundam*. Cauza cea mai frecventă de diminuare a acuității vizuale a fost keratita striată.

Potrivit obiectivelor studiului am evaluat și complicațiile post-operatorii tardive, documentate la distanța de 1 an după implantarea IOL-CA. În structura complicațiilor post-operatorii tardive am inclus uveita cronică, cataracta secundară, dezlipirea de retină, astigmatismul și ansă luxată.

Datele privind scorul total al complicațiilor post-operatorii tardive *per primam* și *per secundam* sunt expuse în tab. 5.6.

Tabelul 5.6.

Complicații postoperatorii tardive specifice (la 1 an după operație) la implantarea IOL-CA

	Complicații (abs.)					
	I	II	III	IV	V	VI
<i>Per primam</i> (n=72)	1	5	0	9	0	1
<i>Per secundam</i> (n=48)	0	3	1	4	1	0

legendă: n – numărul de cazuri; I – uveită cronică; II – cataractă secundară; III – dezlipire de retină; IV – astigmatism; V – ansă luxată

Reacțiile inflamatorii au fost minime în cazul IOL-CA *per secundam*, comparativ cu cele *per primam* datorită inciziei mai mici, manevrelor intraoculare miniinvazive și absenței maselor cristaliniene. Hipertonia oculară postoperatorie s-a datorat reacțiilor inflamatorii, vitrosului din camera anterioară, iridectomiilor bazale și a fost semnalată mai frecvent la IOL-CA *per primam*, rezultate confirmate în literatura de specialitate. Astigmatismul postoperator a fost mai mic la IOL-CA *per secundam*. Dezlipirea de retină, în ambele loturi de studiu clinic, nu a fost diferită statistic. Acuitatea vizuală la externare, la bolnavii incluși în studiu, a fost superioară la IOL-CA *per secundam*.

Astfel, se poate concluziona, că IOL-CA rămâne a fi o soluție în corecția afachiei la pacienții de peste 60 de ani, după crioextracție intracapsulară a cristalinului și în extracția extracapsulară cu pierdere de vitros. Complicațiile postoperatorii precoce și tardive IOL-CA au fost cu certitudine de ordin statistic ($p < 0,001$), mai frecvente la pacienții cu implantare *per primam*, în comparație cu *per secundam*.

5.4. Particularități ale cataractei secundare după extracția extracapsulară a cataractei legate de vârstă

Actualmente, cataracta secundară constituie o problemă majoră după extracția extracapsulară a cataractei legate de vârstă. Extracția extracapsulară se practică în cadrul cataractei legate de vârstă (când nucleul este dur) cu sau fără implantarea unui cristalin artificial.

La declanșarea unei cataracte secundare, se poate impune diminuarea acuității vizuale cu stabilirea distorsiunilor optice. Incidența cataractei secundare, în literatura de specialitate, variază între 3,6-50% în termeni de la 6 luni până la 3 ani [90]. Rolul patogenetic al RLO se estimează în acest context drept un fenomen de potențare a leziunilor cristalinului indus de stresul oxidativ demonstrat inclusiv în cadrul unui studiu populațional [91, 92].

La pacienții cu vârsta de până la 18 ani, cataracta secundară se declanșează în 28% cazuri, la pacienții de peste 60 de ani, cataracta secundară se declanșează în 3,3% cazuri [93, 94, 95]. Momentan, se disting următoarele tipuri clinico-morfologice de bază ale cataractei secundare:

- tipul regenerator, determinat de proliferarea celulelor epiteliale reziduale ale capsulei anterioare, care migrează spre capsula posterioară – „perlele” Elschnig;
- capsulofibroza determinată de procesele inflamatorii, urmate de metaplazia fibroblastică a celulelor epiteliale reziduale. Totodată, procesele de fibroză a capsulei posterioare sunt considerate procese imunodependente.

De menționat faptul, că ochiul uman este expus de-a lungul vieții radiației solare, mai ales luminii ultraviolete B (UVB, 290-320 nm) și luminii ultraviolete A (UVA, 320-400 nm). Cristalinul absoarbe radiațiile UVA și UVB (295-320 nm), care traversează corneea și umoarea apoasă și care pot avea un efect fotodramatic asupra lipidelor cristaliniene [95]. Procesele de fotooxidare sunt implicate în procesele de cataractogeneză a cataractei legate de vârstă. La extracția extracapsulară a cataractei legate de vârstă se păstrează capsula cristaliniană posterioară care, ulterior, este expusă radiației ultraviolete, care poate genera radicali liberi oxigenați, care intervin în mecanismul intim de producere a maladii date, precum și a degenerescenței maculare [96]. În studiul nostru, am analizat particularitățile cataractei secundare după extracția cataractei legate de vârstă la pacienții din zona sudică și nordică a Republicii Moldova, cu determinarea nivelului activității prooxidante totale și a nivelului activității antioxidante totale în lichidul lacrimal. În studiu au fost incluși 200 de pacienți (100 de pacienți din zona sudică și 100 - din zona nordică) cu cataracte secundare, operați în baza cataractei legate de vârstă (tip cortical), în perioada 1992-1996, vârsta pacienților fiind de 62-78 de ani [97]. La 50 de pacienți din zona sudică, le-au fost implantate cristaline artificiale de cameră posterioară, model Serghienko. 50 de pacienți au fost privați de implantarea cristalinelor artificiale. Respectiv, la 50 de pacienți din zona nordică a republicii, le-au fost implantate, la fel, cristaline artificiale de cameră posterioară (model Serghienko), iar 50 de pacienți au fost privați de aceste implanturi. Rezultatele la distanță au fost evaluate la 1 an de la intervenția microchirurgicală.

Prin metoda biochimică, a fost analizat nivelul activității prooxidante totale și nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal, la pacienții incluși în studiu. Lotul martor a fost format din 20 de persoane sănătoase de aceeași vârstă. Pacienții incluși în studiu au fost investigați biomicroscopic pre- și postoperator la lampa cu fantă „Karl Zeiss”.

Nivelul activității prooxidante totale și nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal, la pacienții cu cataractă secundară după extracția extracapsulară a cataractei legate de vârstă (cu sau fără cristalin artificial) este elucidat în tabelul 5.7.

Variantele clinice ale cataractei secundare au fost evaluate la 1 an după operație, timp necesar pentru clarificarea aspectului clinic al cataractei secundare.

La pacienții cu cataractă secundară din zona sudică, la 1 an după intervenția microchirurgicală, în lotul cu afakie (lipsit de cristalin artificial), cataracta secundară în 85% cazuri a manifestat o capsulofibroză, iar în 15% cazuri - o cataractă secundară prin „perle” Elschmig. Respectiv, la pacienții cu cristaline artificiale din zona dată, în 80% cazuri, cataracta secundară a fost manifestată prin capsulofibroză și în 20% cazuri - prin „perle” Elschmig. La pacienții cu cataracte secundare din zona nordică, la 1 an după intervenția microchirurgicală,

în lotul cu afakie (lipsit de cristalin artificial), cataracta secundară în 75% cazuri a manifestat o capsulofibroză, iar în 25% cazuri - cataractă secundară prin „perle” Elschmig. Respectiv, la pacienții cu cristaline artificiale din zona dată, în 70% cazuri cataracta secundară s-a manifestat prin capsulofibroză și în 30% cazuri - prin „perle” Elschmig. Modificările biochimice în lichidul lacrimal (activitatea prooxidantă totală și activitatea antioxidantă totală) la pacienții cu cataractă secundară după extracția extracapsulară a cataractei legate de vârstă, cu sau fără implantarea unui cristalin artificial, la 3 luni după operație și, respectiv, la 1 an după operație nu s-au deosebit cu certitudine. Totuși, în loturile menționate se semnalează o tendință de majorare a activității prooxidante totale și a activității antioxidante totale la 1 an după operație, comparativ cu primele 3 luni de la intervenția microchirurgicală.

În tabelul 5.7, se constată o majorare accentuată a nivelului activității prooxidante totale în lichidul lacrimal la pacienții din zona sudică, lipsiți de cristaline artificiale (majorare cu 73,13% ($p < 0,001$) în raport cu controlul). La pacienții din zona dată, cu cataracte secundare (plus cristalin artificial) s-a semnalat o majorare cu 25,33% ($p < 0,001$). La pacienții, cu cataracte secundare lipsite de cristaline artificiale din zona nordică se denotă o majorare a nivelului activității prooxidante totale în lacrimă cu 41,27% ($p < 0,001$) în raport cu controlul. Respectiv, pentru pacienții din zona dată cu cataractă secundară, cu implantarea cristalinelor artificiale, acest nivel s-a majorat cu 7,25% ($p < 0,05$) în raport cu controlul. De menționat faptul, că atât în grupul sudic, cât și cel nordic (cu sau fără implantarea cristalinului artificial), deosebiri certe la 3 luni și 1 an după intervenția microchirurgicală a nivelului activității prooxidante totale în lacrimă nu s-au înregistrat [18, 97].

Evaluându-se nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal se constată aceeași legătură. O diminuare mai pronunțată a acestui nivel se determină în zona sudică la pacienții cu cataracte secundare, lipsite de cristaline artificiale (diminuare cu 66,84%; ($p < 0,001$)), în raport cu controlul. Respectiv, acest nivel din zona dată a pacienților cu cataracte secundare, cu implantarea cristalinelor artificiale s-a diminuat cu 39,53% ($p < 0,001$) în raport cu controlul.

La pacienții cu cataracte secundare din zona nordică, lipsiți de cristaline artificiale, nivelul activității antioxidante totale a fost mai diminuat cu 45% ($p < 0,001$), în raport cu controlul. Respectiv, la pacienții din zona dată, cu cataracte legate de vârstă și cristaline artificiale s-a determinat o diminuare a acestui nivel cu 18,94% ($p < 0,001$) în raport cu controlul. Ca și în cazul studiului nivelului activității prooxidante totale, atât în grupul sudic, cât și în cel nordic (cu sau fără implantarea cristalinului artificial), deosebiri certe la 3 luni și 1 an după operație, a nivelului activității antioxidante totale nu s-au semnalat. La 1 an după

intervenția microchirurgicală, capsulofibroza a fost cel mai frecvent tip de studiu (85% și 80% în zona sudică și, respectiv, 75% și 70% în zona nordică).

Tabelul 5.7.

Nivelul activității prooxidante și antioxidante totale în lichidul lacrimal la pacienții cu cataractă secundară după extracția extracapsulară a CLV (cu sau fără cristalin artificial)

Nr.	Lotul preconizat	Activitatea prooxidantă totală (M±m, %)		Activitatea antioxidantă totală (M±m, %)	
		3 luni după operație	1 an după operație	3 luni după operație	1 an după operație
1.	Pacienții (grupul sudic) cu afakie (n=50)	98,37±1,12 p<0,001 vs martor	99,48±1,18 p<0,001 vs martor	13,27±1,02 p<0,001 vs martor	14,55±1,14 p<0,001 vs martor
2.	Pacienții (grupul sudic) cu cristaline artificiale (pseudofaci) (n=50)	71,21±1,22 p<0,001 vs martor	73,44±1,15 p<0,001 vs martor	24,2±1,17 p<0,001 vs martor	25,4±1,14 p<0,001 vs martor
3.	Pacienții (grupul nordic) cu afakie (n=50)	80,27±1,11 p<0,001 vs martor	82,45±1,03 p<0,001 vs martor	22,01±1,11 p<0,001 vs martor	24,22±1,03 p<0,001 vs martor
4.	Pacienții (grupul nordic) cu cristaline artificiale (pseudofaci) (n=50)	60,94±1,06 p<0,05 vs martor	62,58±1,09 p<0,001 vs martor	32,44±0,09 p<0,05 vs martor	33,29±1,02 p<0,05 vs martor
5.	Lotul de control (n=20)	56,82±1,39		40,02±1,41	

Legendă: n – numărul de cazuri; M – media; m – eroarea mediei

Deci, se poate concluziona, că cel mai înalt nivel al activității prooxidante totale în lichidul lacrimal, la pacienții cu cataracte secundare, s-a depistat la pacienții din zona sudică a

republicii după extracția extracapsulară, lipsiți de cristaline artificiale (majorare cu 71,13%, $p<0,001$), în raport cu controlul.

În lotul dat, s-a semnalat și o diminuare mai marcantă a nivelului activității antioxidante totale în lichidul lacrimal (66,84%, $p<0,001$), în raport cu controlul. În ambele loturi de studiu (zona sudică și nordică), s-a semnalat o prevalare a cataractei secundare manifestate prin capsulofibroză (85% și 80% în zona sudică și, respectiv, 75% și 70% - în zona nordică).

Reieșind din acest context, în studiul dat, am analizat nivelul activității prooxidante totale și nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal după extracția extracapsulară a cataractei (cu sau fără cristalin artificial), cu evaluarea declanșării unei eventuale cataracte secundare la administrarea unui tratament antioxidant și antiinflamator.

În studiu, au fost incluși 120 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 66-81 de ani. 60 de pacienți (30 cu afakie și 30 cu pseudofachie) au administrat tratament antioxidant (capsule Aevit *per os* și 5-fluoruracil intraoperator și postoperator) [98, 99]. Respectiv, 60 de pacienți (30 cu afakie + 30 cu pseudofachie) au fost lipsiți de tratamentul indicat. Aevitul a fost indicat câte 1 capsulă de 3 ori pe zi *per os* (1 lună), 3 cure anual (pe parcursul 1 an de zile). 5-fluoruracilul a fost administrat intraoperator pe capsula cristaliniană posterioară (0,1 ml soluție dizolvată în prealabil cu 10 ml ser fiziologic) și subconjunctival 0,3 ml (4%) la finele operației, ulterior, câte 0,3 ml (4%) subconjunctival - nr. 8 (Brevet de invenție nr. 2735). Alți 60 de pacienți au fost supuși unui tratament postoperator tradițional (antibiotice, preparate steroidiene și nesteroidiene).

Nivelul activității prooxidante totale și nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal, la pacienții cu afakie sau cu pseudofachie (în lipsa sau la administrarea tratamentului antioxidant și antiinflamator) este elucidat în tabelul 5.8.

Tabelul menționat reflectă o majorare a nivelului activității prooxidante totale în lacrimă, în perioada preoperatorie în toate loturile de studiu, comparativ cu lotul de control. Astfel, la pacienții cu afachie, care au beneficiat de tratament antioxidant și antiinflamator, acest nivel fiind cu 71,2% ($p<0,001$) mai mare, comparativ cu controlul. Respectiv, la pacienții cu pseudofachie, care au beneficiat de tratament antioxidant și antiinflamator, nivelul fiind mai mare cu 69,2% ($p<0,001$). La pacienții cu afakie și pseudofachie, care au beneficiat de tratament tradițional acest nivel fiind cu 67,8% ($p<0,001$) și, respectiv, cu 72,9% ($p<0,001$) mai mare în raport cu lotul de control. De menționat faptul, că în toate loturile de studiu menționate, nivelul activității prooxidante totale în lichidul lacrimal în preoperator nu s-a deosebit cu certitudine.

Analizând nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal, în tabelul 5.8 se menționează că nivelul dat în preoperator la pacienții cu afachie, care au beneficiat de

tratament antioxidant și antiinflamator a fost mai mic cu 68,37% ($p < 0,001$), comparativ cu controlul. Respectiv, la pacienții cu pseudofachie, care au beneficiat de tratament antioxidant și antiinflamator, acest nivel a fost diminuat cu 67,47% ($p < 0,001$).

Pacienții cu afachie, care au beneficiat de tratament tradițional, au prezentat un nivel al activității antioxidante totale preoperator în lacrimă mai mic cu 67,79% ($p < 0,001$), în raport cu lotul controlului. Pacienții cu pseudofachie, care au beneficiat de un tratament tradițional, au manifestat un nivel al activității antioxidante mai redus cu 67,32% ($p < 0,001$), comparativ cu controlul.

Se menționează faptul, că în toate loturile de studiu, nivelul activității antioxidante totale preoperator în lacrimă, nu s-a deosebit cu certitudine.

La 1 an după operație nivelul activității antioxidante totale în lacrimă, la pacienții cu afachie și pseudofachie, care au fost supuși unui tratament antioxidant și antiinflamator, nu s-a deosebit cert de cel al controlului ($37,11 \pm 1,03\%$ și $39,08 \pm 1,21\%$; controlul – $40,02 \pm 1,41\%$). Pacienții cu afachie, care au beneficiat de un tratament tradițional, au determinat un nivel al activității antioxidante totale în lacrimă la 1 an după operație mai diminuat cu 67,8% ($p < 0,001$), comparativ cu controlul (tab.5.8).

Respectiv, și la pacienții cu pseudofachie, în condițiile menționate, s-a determinat un nivel al activității antioxidante totale mai diminuat cu 67,32% ($p < 0,001$), în raport cu lotul controlului. De menționat, că nivelul activității antioxidante totale în lacrimă, la 1 an de la operație, în aceste 2 loturi de studiu, nu s-au deosebit cu certitudine.

Important de notat că cel mai înalt nivel al activității antioxidante totale după 1 an de supraveghere s-a decelat la pacienții cu pseudofachie, care au beneficiat de tratament antioxidant și antiinflamator: $39,08 \pm 1,21\%$. Acest nivel a fost urmat de valoarea markerului iminent lotului de pacienți cu afachie, care de asemenea au beneficiat de tratament antioxidant și antiinflamator: $37,11 \pm 1,03\%$.

Astfel, se poate concluziona că în patogenia cataractei legate de vârstă sunt implicate procese de fotooxidare, declanșate în capsula cristaliniană posterioară. Aceste procese sunt mai intense la pacienții din zona sudică a republicii (majorare mai pronunțată a nivelului activității prooxidante totale în lichidul lacrimal, cu diminuarea nivelului activității antioxidante totale). O reglare a parametrilor menționați cu diminuarea frecvenței de declanșare a cataractei secundare s-a determinat la pacienții, care au fost supuși unui tratament antioxidant și antiinflamator, comparativ cu contingentul pacienților supuși unui tratament tradițional.

Tabelul 5.8.

Nivelul activității prooxidante și antioxidante totale în lichidul lacrimal, la pacienții cu afachie sau pseudofachie în dependență de tratamentul aplicat

Nr.	Lotul preconizat	Activitatea prooxidantă totală ($M \pm m$, %)		Activitatea antioxidantă totală ($M \pm m$, %)	
		preoperator	1 an după operație	preoperator	1 an după operație
1.	Pacienții cu afachie cu tratament antioxidant și antiinflamator (n=30)	97,29 $\pm$ 1,07 p<0,001 vs martor	72,19 $\pm$ 1,05 p<0,001 vs martor	12,66 $\pm$ 1,3	37,11 $\pm$ 1,03 p<0,05 vs martor
2.	Pacienții cu pseudofachie cu tratament antioxidant și antiinflamator (n=30)	96,13 $\pm$ 1,02 p<0,001 vs martor	57,92 $\pm$ 1,01 p<0,001 vs martor	13,02 $\pm$ 1,04	39,08 $\pm$ 1,21 p<0,01 vs martor
3.	Pacienții cu afachie cu tratament tradițional (n=30)	95,32 $\pm$ 1,09 p<0,001 vs martor	97,92 $\pm$ 1,06 p<0,001 vs martor	12,89 $\pm$ 1,22	32,04 $\pm$ 1,32 p<0,01 vs martor
4.	Pacienții cu pseudofachie cu tratament tradițional (n=30)	98,24 $\pm$ 1,14 p<0,001 vs martor	74,11 $\pm$ 1,12 p<0,001 vs martor	13,08 $\pm$ 1,07	32,15 $\pm$ 1,08 p<0,01 vs martor
5.	Lotul de control (n=20)	56,82 $\pm$ 1,39		40,02 $\pm$ 1,41	

Unde: n – numărul de cazuri; M – media; m – eroarea mediei. P – valoarea semnificației vs nivelul preoperator

Concluzii la capitolul 5

1. Cataracta legată de vârstă mai frecvent este depistată în cadranul infero-nazal, fapt ce s-ar datora particularităților anatomico-fiziologice de protecție a globului ocular contra radiației ultraviolete. Frecvența acestui patern a depășit în studiul nostru 55%, fiind urmată de paternul infero-temporal atestat la cote de 24%.

2. Determinarea nivelurilor activității prooxidante totale și activității antioxidante totale în lichidul lacrimal a scos în evidență activarea stresului oxidativ la pacienții cu cataractă legată de vârstă. Creșterea maximă a activității prooxidante totale față de markerul martor (96,5%), cât și deprecierea cea mai pronunțată a activității antioxidante totale (75%) s-a decelat la pacienții cu CLV asociată de hepatită cronică în combinație cu hipertensiune arterială.

3. Maladiile digestive și cele cardiovasculare intensifică stresul oxidativ în lichidul lacrimal. Intensitatea stresului oxidativ în lacrimă este în corelare directă cu gravitatea edemului cornean și cataractei secundare în perioada postoperatorie, iar tratamentul antioxidant diminuează intensitatea edemului cornean și frecvența cataractei secundare.

4. Perioada postoperatorie la pacienții supuși extracției extracapsulare a cataractei cu implant de cristalin artificial s-a impus prin atenuarea stresului oxidativ, parametrii explorați având devieri benefice semnificative la ziua a 3-a comparativ cu nivelul preoperator.

5. Tratamentul antioxidant postoperator de durată prin administrarea per os a aevitului (3 cure pe perioada unui an) a condus la pacienții cu afachie sau pseudofachie la o ameliorare mai notabilă a stresului oxidativ comparativ cu pacienții ce nu au administrat remediul antioxidant.

6. IOL-CA în paralel cu fixarea lentilei la scleră rămân în continuare de a fi o opțiune în corecția afachiei la bolnavii cu vârstă peste 60 ani, după crioextracția intracapsulară a cristalinului și în extracția extracapsulară cu pierdere de vitros.

6. TRATAMENTUL CATARACTEI LEGATE DE VÂRSTĂ

6.1. Conceptul tratamentului medicamentos în cataracta legată de vârstă

Deși se fac multe speculații și s-au încercat numeroase preparate și remedii terapeutice, nu se cunoaște deocamdată un tratament medicamentos eficient pentru profilaxia și terapia cataractei legate de vârstă. Sunt testate coliruri cu potențial anticataractogen pe bază de iod (Colovitiod, Vitaiodurol, Durajod, Rubjovit), inhibitori de radicali liberi (superoxiddismutază, catalază). Sunt utilizate, de asemenea, diferite produse pentru ameliorarea nivelului energetic al cristalinului: ATP, citocrom C, hialuronidat de sodiu (Ophtalon), adenoin (catarstat, Catacol, Dulciphac, Vitaphacol), Quinax.

Actualmente, din datele literaturii de specialitate, deseori controversate, reiese că fortificarea sistemului antioxidant al cristalinului rămâne a fi una din direcțiile principale ale tratamentului medicamentos al cataractei. De menționat faptul, că la un nivel al vitaminei E, în serul sanguin mai diminuat de 20 de micromoli/l, cataracta legată de vârstă incipientă la bărbații în vârstă a fost depistată în 54,4% din cazuri, la un nivel mai mare de 26 micromoli/l – în 33,3% [94, 100]. Astfel, cu scop de profilaxie sau de stopare a cataractei legate de vârstă, în fazele inițiale ale maladiei, sunt binevenite preparatele cu efect antioxidant. Un rol deosebit îi revine alimentației adecvate.

- Ceaiurile din diverse plante posedă un efect antiradicalic. Deoarece conțin flavonoizi, fenoli, alcaloizi, ele au efecte antioxidante. Pătlagina (*Plantago lanceolata*) conține polifenoli, vitamine C și E și alte substanțe antioxidante.
- Ginsengul este un extract din planta *Danax Ginseng*, ale cărei proprietăți terapeutice au fost determinate și evaluate de chinezi mai bine de 2500 de ani. Având în compoziția sa vitaminele C și E, fitosteroli, metale (Mn, Zn, Cu etc.), acest preparat are proprietăți antioxidante.
- Usturoiul și ceapa prezintă proprietăți antioxidante, mai ales prin conținutul de Zn, Se, vitamina C și derivați sulfurați (enantiol, dialil disulfură și alicină). Firmele farmaceutice Whintorpe și Sandoz utilizează extracte de usturoi pentru sinteza unor substanțe, luând în considerație capacitatea antioxidantă a acestora.
- Cerealele germinale, în particular grâul încolțit, care este cel mai cunoscut, sunt folosite pe rol de tonice generale; aceste plante având și proprietăți antioxidante, prin conținutul de vitamine A și E și minerale (Mg, Ca, Mn, Zn etc.).

- Condimentele sunt și ele menționate printre antioxidanții naturali, îndeosebi piperul negru și alte specii înrudite cu acesta, care conțin amide fenolice cu proprietăți antiradicalice asemănătoare cu ale vitaminei E.

Un rol deosebit în tratamentul cataractei legate de vârstă le revine colirelor oftalmice cu efect antioxidant. În tratamentul cataractei legate de vârstă incipientă este indicată sen-cătălina. Conform datelor acestor autori, administrarea sen-cătălinei a contribuit la majorarea acuității vizuale în 26,6% și menținerea acesteia la un nivel constant în 54%, comparativ cu 13% și 40,6% în lotul martor (de control).

Preparatul se administrează câte 1-2 picături, de 5 ori/zi. Pe parcursul anilor, vitaminele A, E și C au fost administrate atât în colir, cât și pe cale orală. Astfel, pentru stoparea progresiei cataractei legate de vârstă, unii autori recomandă ca, pe parcursul a 2-3 ani să se administreze zilnic câte 600 mg/zi de vitamină E și câte 750 mg/zi de vitamine A și C.

În SUA a fost finalizat un studiu randomizat pentru o perioadă de 5 ani, în care au fost investigați factorii etiologici și evoluția cataractei legate de vârstă.

În plan terapeutic au fost propuse următoarele recomandări:

- abandonarea fumatului;
- administrarea antioxidanților (local și general);
- folosirea multivitaminelor (general);
- diminuarea indicelui masei corporale.

În contextul dat, au fost finalizate încă două proiecte euroamericane. S-a demonstrat că administrarea (*per os*) a preparatelor ce conțin vitamina C, vitamina E și B-caroten contribuie la inhibarea progresării cataractei legate de vârstă.

Unii autori recomandă pacienților cu cataracte legate de vârstă incipientă următoarele remedii: quinox, sen-cătălină, bendozac, facan, acid acetilsalicilic (aspirină).

Astfel, **Quinox** este aplicat pe larg în Japonia și în alte țări din Asia Mijlocie, America Centrală, Europa, Orientul Mijlociu. Mecanismul de acțiune este bazat pe neutralizarea chinonelor, substanțe care induc formarea cataractei legate de vârstă. Un alt preparat topic anticataractogen, bazat pe neutralizarea chinonelor este sen-cătălina. Preparatul dat posedă proprietăți de oxido-reducere cu protejarea grupurilor SH (tiolice).

Bendozacul este un preparat antiinflamator; se administrează *per os* în tratamentul cataractelor legate de vârstă. La pacienții reumatogeni care utilizează bendozacul, riscul declanșării unei cataracte legate de vârstă este foarte redus. S-a confirmat că bendozacul blochează parțial deteriorarea albuminei serice și denaturarea proteinelor serice la acțiunea ultravioletă. Totodată, preparatul diminuează hidratarea, oxidarea grupurilor tiolice, formarea complexelor macromoleculare, normalizează nivelul glutatationului.

Facanul – preparat anticataractogen. Remediul conține glucină, acid glutamic, L-arginină, inozină, fosfat de piridoxină, L-cisteină și acid ascorbic. Compoziția dată stimulează sinteza glutationului în cristalin. Se administrează *per os*.

Acidul acetilsalicilic (aspirina). S-a demonstrat că la pacienții cu artrită reumatogenă, care iau aspirină, riscul declanșării unei cataracte legate de vârstă se reduce de 2 ori. Mecanismul de acțiune este axat pe eliberarea triptofanului. Conjugat în serul sanguin, preparatul mai inhibă aldoreductaza și aldehida malonică (produs al lipoperoxidării), cu efect cataractogen. Totodată se mai poate menționa și atenuarea inflamației sistemice.

Suplimentele cu polivitamine A, C și E diminuează cu circa 50% riscul declanșării cataractei nucleare, precum și cu 77% a riscului unei cataracte incipiente legate de vârstă, utilizarea acestor suplimente s-a realizat pe parcursul a mai bine de 10 ani.

La locuitorii din Canada, care consumă timp îndelungat aceste suplimente, riscul declanșării unei eventuale cataracte legate de vârstă a diminuat cu 45% [94].

În studiul dat, pe un lot de 60 de pacienți cu cataracte incipiente legate de vârstă (60-75 de ani), s-a evaluat efectul antioxidant al preparatelor Quinax și Aevit (separat) și a combinației (Quinax + Aevit + ochelari cu protecție ultravioletă) (Brevet de invenție nr. 2515). Lotul de control a fost format din 55 de persoane sănătoase de aceeași vârstă.

20 de pacienți cu cataracte legate de vârstă incipiente au folosit în permanență azopentacină polisulfat (Quinax) (colir, 2 picături x 5 ori pe zi). 20 de pacienți au administrat Aevit (1 capsulă x 3 ori pe zi *per os*, 1 lună) și, respectiv, 20 de pacienți - Quinax (2 picături x 5 ori pe zi în combinație cu Aevit (1 capsulă x 3 ori *per os*, 1 lună) + ochelari cu protecție ultravioletă. La pacienții cu cataracte legate de vârstă incipiente a fost investigată activitatea prooxidantă totală și activitatea antioxidantă totală în lacrimă, până și după inițierea tratamentului menționat. Astfel în lotul martor (n=55):

- I. Activitatea prooxidantă totală – $56,82 \pm 1,39\%$;
- II. Activitatea antioxidantă totală – $40,02 \pm 1,41\%$.

La pacienții cu cataracte legate de vârstă incipiente (n=60) (până la administrarea tratamentului) s-a constatat:

- I. Activitatea prooxidantă totală – $86,37 \pm 1,12\%$ (majorare 52%, $p < 0,001$), în raport cu controlul.
- II. Activitatea antioxidantă totală – $24,20 \pm 1,18\%$ (diminuare 39,5%, $p < 0,001$), în raport cu controlul.

Ulterior, la 6 luni de la administrarea azopentacinei polisulfat (Quinax) la 20 de pacienți cu cataracte legate de vârstă incipiente s-au constatat următoarele modificări:

I. Activitatea prooxidantă totală – $71,22 \pm 1,14\%$ (majorare cu 25,3%, $p < 0,001$), în raport cu controlul.

II. Activitatea antioxidantă totală – $32,4 \pm 1,03\%$ (diminuare cu 19%, $p < 0,001$), în raport cu controlul.

În lotul pacienților, la 6 luni de la administrarea Aevitului, s-a determinat:

I. Activitatea prooxidantă totală – $73,26 \pm 1,07\%$ (majorare cu 29%, $p < 0,001$), în raport cu controlul.

II. Activitatea antioxidantă totală – $34,8 \pm 1,77\%$ (diminuare cu 13%, $p < 0,001$), în raport cu controlul.

De menționat faptul că la administrarea azopentacinei polisulfat (Quinax) separat și a Aevitului (separat), activitatea prooxidantă totală, precum și activitatea antioxidantă totală în lacrimă nu s-au deosebit cu certitudine în loturile date.

Respectiv, la pacienții (20) cu cataracte legate de vârstă incipientă, cu utilizarea Quinaxului, Aevitului și a ochelarilor cu protecție antivioletă, după 6 luni s-au relevat următoarele:

I. Activitatea prooxidantă totală – $58,02 \pm 1,22\%$;

II. Activitatea antioxidantă totală – $42,04 \pm 1,55\%$.

În lotul dat de studiu, atât activitatea prooxidantă totală, precum și activitatea antioxidantă totală nu s-au deosebit de cele ale controlului. Aceste rezultate biochimice remarcă eficiența utilizării combinației azopentacinei polisulfat (Quinax) cu Aevit și cu protejarea ochilor de razele ultraviolete cu ajutorul ochelarilor, comparativ cu administrarea separată a Quinaxului sau Aevitului. Rezultatele biochimice sunt în corelare directă cu particularitățile clinice ale cataractei legate de vârstă.

Astfel, tratamentul antioxidant potențează sistemul antioxidant endogen al ochiului și se anunță important atât în prevenirea CLV, cât și în atenuarea complicațiilor post-operatorii. Pe acest fondal s-a remarcat micșorarea activității prooxidante totale, fapt ce indică asupra unei reduceri plauzibile de formare a radicalilor liberi de oxigen.

Prin metoda biomicroscopică (lampa cu fantă), la pacienții care au folosit separat Quinax și Aevit, pe parcursul a 6 luni de tratament, s-a constatat o progresie a cataractei legate de vârstă cu diminuarea acuității vizuale. La pacienții cu cataracte legate de vârstă, utilizându-se combinația Quinax + Aevit + cu protejarea globilor oculari de razele ultraviolete, pe parcursul a 6 luni nu s-a constatat progresia cataractei legate de vârstă, acuitatea vizuală fiind conservată (aceeași de până la administrarea tratamentului). Maturizarea cataractei legate de vârstă la pacienții cu absența ochelarilor cu protecție antivioletă, la administrarea separată a Quinaxului și Aevitului, a survenit în medie, după 1 an

de la debutul maladiei. Respectiv, maturizarea cataractei legate de vârstă în lotul pacienților cu aplicarea combinației Quinax + Aevit + ochelari cu protecție antivioletă s-a produs în medie după 5 ani de la inițierea cataractei. Acest rezultat încă o dată confirmă rolul stresului oxidativ în patogenia CLV, cât și relevanța aplicării precoce a tratamentului antioxidant. Acesta în deosebi poate avea un impact concludent la persoanele cu comorbidități cronice, care excelează printr-o inflamație sistemică accentuată.

Deci, reieșind din investigațiile biochimice și clinice, la pacienții cu cataracte legate de vârstă incipiente la administrarea combinației Quinax + Aevit + ochelari cu protecție antivioletă se denotă un synergism al efectului antioxidant, comparativ cu aplicarea separată a Quinaxului și Aevitului, neutilizând ochelarii de protecție contra razelor ultraviolete. Totodată, studiul dat a mai avut ca scop analiza gradului de influență a unor preparate anticataractogene (Sen-cătălina și Quinax) asupra activității prooxidante totale și activității antioxidante totale în lichidul lacrimal, la pacienții cu cataracte legate de vârstă incipiente, în dependență de zona geografică a Republicii Moldova (sud și nord) și nivelul radiației ultraviolete în zonele respective [101, 102].

S-a determinat nivelul radiației ultraviolete în localitatea Briceni (zona de nord) și localitatea Vulcănești (zona de sud) zilnic, în prima decadă a lunii iulie (2001-2002), la un interval de 2 ore în următorul diapazon 8^{00} ; 10^{00} ; 12^{00} ; 14^{00} ; 16^{00} ; 18^{00} cu ajutorul aparatului „Uvimetru”, energia fiind exprimată în mW/sm^2 . 60 de pacienți (30 de pacienți din zona sudică a republicii și, respectiv, 30 de pacienți din zona nordică) cu cataractă legată de vârstă incipientă (tipul cortical) în vârstă de 55-65 de ani, au administrat local (în colir) Sen-cătălină și Quinax.

Respectiv, 15 pacienți (zona sudică) și 15 pacienți (zona nordică) au administrat local Sen-cătălină și Quinax cu o frecvență de instilare de 3 ori/zi. Lotul martor a fost format din 22 de persoane sănătoase de aceeași vârstă. Prin metode biochimice a fost investigată activitatea prooxidantă totală și activitatea antioxidantă totală în lichidul lacrimal.

Prin metoda biomicroscopică, pacienții dați au fost investigați la 6 luni după inițierea tratamentului. Astfel, în studiul efectuat de noi, nivelul energiei UVA (Briceni) fiind de $1,71 \pm 0,03$, energia razelor UVB din zona data a fost de $2,45 \pm 0,02$.

În localitatea Vulcănești au fost determinați următorii indici: $2,3 \pm 0,02$ (UVA) și, respectiv, $3,2 \pm 0,02$ (UVB). Nivelul activității prooxidante totale și nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal, la pacienții cu cataracte legate de vârstă incipiente, preconizați pentru administrarea Sen-cătălinei și Quinaxului este elucidat în tabelul 6.1.

Tabelul 6.1.

Nivelul activității prooxidante și antioxidante totale în lichidul lacrimal la pacienții cu CLV incipientă, preconizați pentru administrarea Sen-cătălinei și Quinaxului

Nr.	Lotul preconizat	Activitatea prooxidantă totală (M±m, %)	Activitatea antioxidantă totală (M±m, %)
1.	Pacienții (grupul sudic) preconizați pentru administrarea Sen-cătălinei (frecvența instilațiilor – 3 ori) (n=15)	87,37±1,12 p<0,001 vs martor	24,2±1,18 p<0,001 vs martor
2.	Pacienții (grupul sudic) preconizați pentru utilizarea Quinaxului (frecvența instilațiilor – 3 ori) (n=15)	86,22±1,22 p<0,001 vs martor	23,7±1,34 p<0,001 vs martor
3.	Pacienții (grupul nordic) preconizați pentru aplicarea Sen-cătălinei (frecvența instilațiilor – 3 ori) (n=15)	75,21±1,04 p<0,001 vs martor	31,04±1,03 p<0,05 vs martor
4.	Pacienții (grupul nordic) preconizați pentru administrarea Quinaxului (frecvența instilațiilor – 3 ori) (n=15)	73,36±1,11 p<0,001 vs martor	33,28±1,17 p<0,05 vs martor
5.	Lotul de control (n=22)	56,82±1,39	40,02±1,41

Legendă: n – numărul pacienților; M – media; m – eroarea mediei.

Pacienții cu cataractă legată de vârstă incipientă, care au administrat pe parcursul a 6 luni Sen-cătălina (zona sudică) cu o frecvență de instilare (3 ori), au avut un nivel al activității prooxidante totale în lichidul lacrimal de 64,77±1,62%, activitatea antioxidantă totală fiind de 33,39±1,44%. Respectiv, pentru pacienții din zona dată, care au aplicat Quinaxul cu aceeași frecvență de instilare, activitatea prooxidantă totală fiind de 58,29±1,78%, iar activitatea antioxidantă totală fiind de 35,17±1,35%. Pacienții cu cataractă incipientă legată de vârstă, care au administrat pe parcursul a 6 luni Sen-cătălina (grupul nordic) cu o frecvență de

instilare de 3 ori/zi, au determinat un nivel al activității prooxidante totale în lichidul lacrimal de $61,36 \pm 1,23\%$, activitatea antioxidantă totală fiind de $38,18 \pm 1,39\%$. Respectiv, pentru pacienții din zona nordică, care au utilizat Quinaxul cu frecvența instilațiilor de 3 ori/zi, activitatea prooxidantă totală fiind de $57,03 \pm 1,56\%$, iar activitatea antioxidantă totală în lichidul lacrimal fiind de $39,44 \pm 1,26\%$ [103, 104].

Un nivel majorat al radiației ultraviolete A și B se depistează în localitatea sudică, comparativ cu zona nordică a Republicii Moldova. Astfel, nivelul radiației ultraviolete A, era majorat cu 34,5% ($p < 0,001$) și, respectiv, nivelul radiației UVB - cu 30,6% ($p < 0,001$). Tabelul 6.1 elucidează activitatea prooxidantă totală în lichidul lacrimal la pacienții cu cataractă incipientă legată de vârstă din zona sudică și nordică a Republicii Moldova, care este cu certitudine majorată, comparativ cu lotul de control. Cele mai înalte valori au fost determinate la pacienții din zona sudică (majorare cu 53,8% ($p < 0,001$)) pentru pacienții preconizați să administreze Sen-cătălina și, respectiv, 51,7% ($p < 0,001$) pentru pacienții preconizați să utilizeze Quinaxul. Pentru pacienții din zona nordică majorarea a fost cu 32,4% ($p < 0,001$) și, respectiv, cu 29,1% ($p < 0,001$). În același tabel, se constată o diminuare a activității prooxidante totale în lichidul lacrimal, în grupurile respective (un nivel mai diminuat veridic s-a constatat pentru pacienții din zona sudică a republicii).

Astfel, pentru pacienții din zona sudică, preconizați pentru administrarea Sen-cătălinei, se denotă o diminuare cu 39,5% ($p < 0,001$) și, respectiv, cu 40,8% ($p < 0,001$) pentru pacienții preconizați pentru utilizarea Quinaxului, pentru pacienții din zona nordică diminuarea fiind de 22,4% ($p < 0,001$) și, respectiv, de 16,8% ($p < 0,001$).

La administrarea Sen-cătălinei și Quinaxului (6 luni), se constată o diminuare a activității prooxidante totale cu o majorare a activității antioxidante totale, comparativ cu valorile de până la administrarea remediilor respective. La pacienții din zona sudică a republicii, diminuarea activității prooxidante totale era cu 25,9% ($p < 0,001$) și, respectiv, cu 32,4% ($p < 0,001$). Pentru pacienții care au utilizat Quinaxul, activitatea prooxidantă totală nu s-a deosebit cert de cea a controlului. Majorarea activității antioxidante totale la pacienții din zona sudică, era cu 38% ($p < 0,001$) și, respectiv, cu 48% ($p < 0,001$), comparativ cu nivelul preconizat pentru instilare. La pacienții din zona nordică, diminuarea activității prooxidante era cu 18,4% ($p < 0,001$) și, respectiv, cu 22,3% ($p < 0,001$), comparativ cu nivelurile stabilite până la administrarea remediilor utilizate în studiu. De menționat faptul, că la administrarea Quinaxului, nivelul activității prooxidante totale nu s-a deosebit cu certitudine de cel al controlului. Nivelul activității antioxidante totale, în zona nordică a republicii, s-a majorat cu 23% ($p < 0,001$) și, respectiv, cu 18,5% ($p < 0,001$), comparativ cu nivelurile de până la

administrarea Sen-cătălinei și Quinaxului. În ambele cazuri (la utilizarea Sen-cătălinei și Quinaxului), nivelul activității antioxidante totale nu s-a deosebit veridic de cel al controlului.

La 6 luni după administrarea tratamentului medicamentos, evaluarea cataractei incipiente legate de vârstă a fost apreciată prin metoda biomicroscopică la lampa cu fantă.

De remarcat faptul, că în toate grupurile de studiu, s-a depistat o progresie a maladii date. Progresia fiind minoră la pacienții, care au utilizat Quinaxul cu frecvența instilării de 3 ori/zi (acuitatea vizuală cu corecție fiind de 0,7-0,9). Respectiv, la administrarea Sen-cătălinei acuitatea vizuală era de 0,4-0,6 cu corecție.

Astfel, se poate concluziona, că un nivel major al radiației ultraviolete (UVA și UVB) s-a depistat în zona sudică a Republicii Moldova. În cadrul cataractei legate de vârstă incipiente s-a depistat o majorare a activității prooxidante totale cu diminuarea activității antioxidante totale în lichidul lacrimal (modificările fiind majorate la pacienții din zona sudică a republicii).

O reglare mai eficientă a activității prooxidante totale și a activității antioxidante totale, la aplicarea colirelor cu Sen-cătălină și Quinax a fost determinată la administrarea Quinaxului, cu frecvența instilațiilor de 3 ori/zi. Progresia cataractei legate de vârstă incipiente, determinată biomicroscopic și prin vizometrie a fost mai redusă la pacienții care au administrat Quinaxul.

6.2. Administrarea BioR-ului în perioada postoperatorie după extracția extracapsulară a cataractei legate de vârstă cu implant de cristalin artificial

Reieșind din faptul, că edemul cornean după extracția extracapsulară a cataractei cu implant de pseudofac, ulterior, poate declanșa un proces degenerativ al corneei și conjunctivei, ne-am trasat ca scop analiza acțiunii preparatului BioR la administrarea subconjunctivală la pacienții după extracția extracapsulară a cataractei cu implant de cristalin artificial.

În studiu au fost incluși 64 de pacienți cu vârsta de 60-75 de ani după extracția extracapsulară a cataractei legate de vârstă cu implant de cristalin artificial [105].

Intraoperator, la extracția cataractei, conjunctiva a fost detașată de limb, începând cu 10⁰⁰-14⁰⁰ și orientată spre fornixul conjunctival superior pentru ca ulterior să acopere sutura (10-0) inciziei corneene (abord cornean) de la 10⁰⁰-14⁰⁰. La 32 de pacienți (16 cu pseudofaci de cameră anterioară și 16 cu pseudofaci de cameră posterioară), pe parcursul a 6 zile li s-a administrat tratamentul:

- Sol. Ciprofloxacina 0,3% - 2 pic.x 6 ori/zi;
- Sol. Diclofenac 0,3% - 2 pic. x 6 ori/zi;
- Sol. Dexametazonă 0,1% - 2 pic. x 6 ori;

- Sol. Glucoză 40% - 2 pic. x 6 ori;
- Sol. Tropicamidă 1% - 2 pic. x 1 dată;
- Sol. Cefazolină 1% x 2 ori i/v;
- Supp. Diclofenac 100 mg x 1 dată *per rectum*;
- Sol. Dexametazonă 1,0 + Sol. Lidocaină 2% - 0,1 subconjunctival.

Alți 32 de pacienți după extracția extracapsulară (16 cu pseudofaci de cameră anterioară și 16 cu pseudofaci de cameră posterioară), au beneficiat de același tratament cu excepția dexametazonei. Aceasta din urmă a fost substituită cu un alt preparat autohton – Sol. BioR 5% - 0,5 ml subconjunctival. Pentru estimarea procesului degenerativ al conjunctivei și corneei s-a utilizat clasificarea caracterizată prin 2 grade de extindere.

Gradul I de extindere a procesului degenerativ al conjunctivei și corneei se manifestă prin microsemne + diminuarea moderată a funcției lacrimale.

Respectiv, gradul II de extindere se va exprima prin microsemne + diminuarea critică a funcției lacrimale. Tabloul clinic al microsemnelor procesului degenerativ al conjunctivei și al corneei se manifestă prin simptome subiective și obiective.

Simptome subiective:

- Disconfort ocular;
- Jenă oculară;
- Senzație de usturime;
- Senzație de corp străin sub pleoape;
- Prurit;
- Fotofobie ușoară;
- Clipit frecvent;
- Sensibilitate la fum, vânt, climatizor;
- Suportarea mai dificilă a substanțelor medicamentoase în formă de colir.

Simptome obiective (depistate la investigarea biomicroscopică):

- îngustarea filmului lacrimal precorneal;
- hiperemia marginii libere a pleoapelor;
- hiperemia conjunctivei epibulbare cu microeroziuni corneene;
- iritație locală în unghiul intern al fantei palpebrale.

Funcția lacrimală la pacienții dați a fost apreciată prin testul Shirmer (norma fiind de 15-22 mm). Procesele degenerative (eroziunile) au fost evaluate prin testul cu fluoresceină [106].

Indiferent de cristalinul implantat, în ambele loturi de studiu (cu administrarea dexametazonei și a BioR-ului subconjunctival) în perioada postoperatorie precoce s-a depistat un edem cornean (stromal) mai marcat în cadranele superioare.

Acuitatea vizuală la globul operat în prima zi după operație fiind de 0,01-0,1 n.c. (nu corijează). La pacienții cu pseudofaci la administrarea dexametazonei subconjunctival, edemul cornean s-a recuperat la a 6-a zi după intervenția microchirurgicală. Respectiv, la pacienții lotului cu aplicarea BioR-ului subconjunctival, edemul cornean a dispărut în același timp (a 6-a zi de la intervenția microchirurgicală) [107, 108].

Gradul de extindere a procesului degenerativ al conjunctivei și corneei, după 6 luni de la efectuarea extracției extracapsulare a cataractei legate de vârstă cu implant de pseudofac a fost notabil mai inferior în lotul pacienților care au administrat subconjunctival BioR, comparativ cu utilizarea dexametazonei. Astfel, raportul punctajului ce se referă la gradul II al procesului degenerativ al conjunctivei și corneei (microsemne + diminuarea critică a funcției glandelor lacrimale) a fost 25:0 (dexametazonă:BioR).

Gradul de extindere a procesului degenerativ al conjunctivei și corneei atestat după 12 luni de la efectuarea extracției extracapsulare a CLV a fost de asemenea notabil mai inferior în lotul pacienților care au administrat subconjunctival BioR, comparativ cu utilizarea dexametazonei. Astfel, raportul punctajului ce se referă la gradul I al procesului degenerativ al conjunctivei și corneei (microsemne + diminuarea moderată a funcției glandelor lacrimale) a fost 3:1 (dexametazonă:BioR), iar raportul punctajului ce se referă la gradul II al procesului degenerativ al conjunctivei și corneei (microsemne + diminuarea critică a funcției glandelor lacrimale) a fost 8:0 (dexametazonă:BioR).

Studiul efectuat a elucidat efectul antiedemic al BioR-ului, aplicat subconjunctival, care nu s-a deosebit de efectul similar al dexametazonei administrate pe aceeași cale. În ambele cazuri, edemul a dispărut la a 6-a zi de la intervenția microchirurgicală. Declanșarea unui sindrom de „ochi uscat” după extracția extracapsulară a cataractei legate de vârstă cu implant de cristalin artificial (indiferent de tipul lentilei) s-ar datora următorilor factori:

- Alterarea componentei secretorii. La detașarea intraoperatorie a conjunctivei de limb, spre fornixul superior, s-ar putea leza glandele lacrimale adiacente Wolfring și Krause. Totodată, se mai pot leza și glandele adiacente cu secreție de mucină, situate în conjunctivă: celulele calciforme, glandele Manz și Henle.
- Prin efectuarea intraoperatorie a inciziei corneene la extracția cataractei se poate deregla inervația senzorială și trofică a corneei, care survine din ramul oftalmic al trigemenului. Se poate produce o alterare a nervilor ciliari.

O acțiune benefică de profilaxie și tratament al sindromului „ochi uscat” survine la administrarea BioR-ului, preparat cu efect citoprotector, regenerant, antiinflamator, antiedemic, imunomodulator, antivirotic. Astfel, la administrarea BioR-ului subconjunctival, la 6 luni după extracția cataractei legate de vârstă cu implant de cristalin artificial, numai la 6 pacienți s-a depistat gradul I de extindere a procesului degenerativ. Gradul II de extindere nu s-a depistat. Respectiv, la pacienții similari, la administrarea dexametazonei subconjunctival în 7 cazuri s-a depistat gradul I de extindere a procesului degenerativ și gradul II la 25 de pacienți, supuși intervenției microchirurgicale. Efectul benefic al preparatului autohton BioR, comparativ cu dexametazona, s-a depistat și la 12 luni de la intervenția microchirurgicală. Gradul I de extindere a procesului degenerativ, la administrarea BioR-ului s-a depistat într-un singur caz (1 pacient). Gradul II de extindere a procesului degenerativ nu s-a determinat. Respectiv, la pacienții care au administrat dexametazonă subconjunctival, în 3 cazuri s-a depistat gradul I de extindere a procesului degenerativ și în 8 cazuri (8 pacienți) – gradul II de extindere a procesului degenerativ.

Astfel, se poate concluziona, că utilizarea subconjunctivală a preparatului autohton BioR 5% - 0,5 ml poate fi o alternativă a dexametazonei în tratamentul edemului cornean, survenit în perioada postoperatorie precoce. S-a depistat o acțiune net superioară, comparativ cu dexametazona, a preparatului BioR în profilaxia și tratamentul sindromului „ochiului uscat” după extracția extracapsulară a cataractei legate de vârstă cu implant de cristalin artificial.

6.3. Microchirurgia cataractei legate de vârstă

De mai bine de peste 100 de ani, obiectivul principal al chirurgiei cataractei nu s-a schimbat și constă în ameliorarea acuității vizuale a pacientului, concomitent cu reducerea riscului complicațiilor.

Astfel, privind retrospectiv se poate constata, că s-au produs modificări majore în trecerea de la tehnica de extracție intracapsulară la cea extracapsulară. Au progresat continuu și tehnicile de corecție optică a pacienților cu afachie: de la conceptul potrivit căruia nu se operează nici o corecție la ochiul afak, trecându-se la ochelari pentru afachie, cu lentile convexe, cu putere dioptrică mare și foarte grele, la lentile de contact, actualmente ajungându-se la utilizarea cu succes a lentilelor intraoculare foldabile și chirurgia fotorefractivă.

Deoarece obiectivul principal al chirurgiei cataractei constă în obținerea în postoperator a unei acuități vizuale superioare, precum și reducerea complicațiilor, inovațiile continuă să apară în acest domeniu.

În pofida faptului că extracția extracapsulară a câștigat mult teren, extracția intracapsulară (EIC) este indicată într-o serie de cazuri. Indicațiile generale EIC sunt:

- ✓ necesitatea extracției tuturor elementelor cristaliniene;

- ✓ imposibilitatea practicării extracției extracapsulare.

Indicațiile specifice în EIC sunt:

- ✓ extracția cristalinului cataractat subluxat;
- ✓ extracția unei cataracte însoțite de un facodonezis sever.

Există circumstanțe în care EIC poate deveni o alternativă a extracției extracapsulare:

- ✓ uveitele severe induse de afectarea cristalinului, în care este mai prudent să se îndepărteze toate rămășițele cataractei, aceasta în cazurile în care nu se intenționează implantarea unui pseudofac;
- ✓ a doua operație pentru cataractă, când prima intervenție a fost realizată prin tehnica extracției intracapsulare, iar pacientul este complet adaptat la ochelari de afachie.

Considerații generale în extracția extracapsulară a cataractei legate de vârstă.

Actualmente, dezvoltarea microchirurgiei reprezintă, probabil, cel mai important factor, care a influențat tehnica chirurgiei moderne a cataractei legate de vârstă.

De fapt, tehnicile microchirurgicale moderne de realizare a extracției extracapsulare presupun o bună dotare, constând într-o tehnologie performantă, fără de care astfel de intervenții nu ar fi posibile. Instrumentar de o înaltă calitate și precizie, ace de microchirurgie, materiale foarte fine de sutură, echipament automat sofisticat, substanțe vâscoelastice, acestea și multe alte asemenea produse noi apar și sunt permanent perfecționate. Deoarece fiecare model sau tip de instrument presupune un sistem propriu de utilizare, chirurgul oftalmolog trebuie să se familiarizeze cu particularitățile fiecărui aparat, pe care îl folosește în scopul obținerii unor rezultate net superioare.

Pregătirea preoperatorie.

Pentru efectuarea extracției extracapsulare a cataractei legate de vârstă, inițial este nevoie de a realiza unele etape:

- ✓ obținerea midriazei;
- ✓ sedarea pacientului anterior anesteziei locale;
- ✓ efectuarea anesteziei locale concomitent cu realizarea achineziei;
- ✓ diminuarea presiunii intraoculare;
- ✓ aseptizarea câmpului operator.

De menționat faptul, că pe parcursul extracției extracapsulare (inclusiv facoemulsificarea) este necesară o durată maximală pe tot parcursul intervenției. De obicei, midriaticile topice sunt instilate preoperator, dar în unele situații sunt administrate și pe cale intracamerulară cu scopul menținerii unei midriaze de calitate. În tabelul 6.2 este prezentată lista celor mai utilizate substanțe.

Tabelul 6.2.

Agenții folosiți pentru inducerea midriazei

Medicamentul	Mod de administrare	Concentrații	Timpul necesar instalării midriazei max./min.
Substanțe adrenergice:			
1. Fenilefrine hidroclohid (AK-Dilate, Dilatair, I-Phrine, Mydfrin, Neo-Synephrine, Ocuphrin).	Topic	2,5% 10%	60-90
2. Epinefrină	Intracameral	1:100	imediat
3. Mezonă	Intracameral	1%	imediat
Substanțe anticolinergice:			
1. Sulfat de atropină (Atropair, Atropine Care, Ocu-tropine).	Topic	1%; 2%	30-40
2. Ciclopentolat hidroclohid (Ocu-Pentolat, cyclogil)	Topic	0,5%; 1%; 2%	30-60
3. Homotropină hidrobromid (AK-Homotropine, Isopto-Homotropine)	Topic	2%; 5%	40-60
4. Scopolamină hidrobromide (Isopto-Hysocine)	Topic	0,25%	20-30
5. Tropicamidă (I-Picamide, Ocu-tropic, Tropicacyl)	Topic	0,5%; 1%	20-40
Adrenergic + anticolinergic:			
1. Fenilefrină hidroclohid 1% + ciclopentolat hidroclohid 0,2% (cyclomidil).	Topic	-	60
2. Fenilefrină hidroclohid 10% + scopolamină hidrobromid 0,3% (Murocoll)	Topic	-	60
3. Fenilefrină hidroclohid 5% + tropicamide (0,8%) Phen-trop			60
Inhibitori de prostaglandine			
1. Flurbiprofen Sodium (Ocufen)	Topic	0,03%	-

Mecanismul de acțiune al agenților adrenergici este bazat pe stimularea mușchiului dilatator al irisului (fără efect de cicloplegie).

Fenilefrina și epinefrina acționează direct asupra receptorilor adrenergici ai mușchiului dilatator. Unele studii au demonstrat că nu există diferențe semnificative între midriaza cu soluție de 2,5% și cea obținută prin administrarea soluției de 10%. Alte studii au arătat că soluția de 10% este mult mai eficientă decât cea de 2,5% (în particular la populația de culoare). La administrarea topică a fenilefrinei, se pot produce reacții adverse sistemice: hipertensiune arterială și aritmii ventriculare. În pofida faptului, că aceste reacții sunt rare, se impune instilarea cu precauție la pacienții vârstnici, în special la cei hipertensivi, cu patologie cardiovasculară, anevrisme și arteroscleroză generalizată. Concentrația maximă plasmatică survine la 20-30 minute după administrare. Pacienții din grupul de risc necesită monitorizare pe tot parcursul perioadei menționate. Administrarea fenilefrinei la pacienții tratați cu inhibitori ai monoaminoxidazei și cu antidepressive triciclice poate provoca un efect presor adrenergic exagerat. De aceea, fiecare oftalmochirurg este dator să evalueze datele, luând în considerare factorii cum ar fi statusul medical al pacientului (existența hipertensiunii arteriale, a bolilor cardiace, administrarea medicației incompatibile). Mecanismul de acțiune al epinefrinei este bazat pe stimularea receptorilor α și β adrenergici. Preparatul nu produce midriază semnificativă atunci când se administrează topic, dar poate produce o dilatare marcată la administrarea intracamerală. Unele soluții de epinefrină mai conțin bisulfid de sodiu, substanță care poate provoca keratită buloasă. Această complicație poate fi prevenită dacă nu se utilizează astfel de substanțe conservante. Deoarece epinefrina reprezintă atât un agonist α cât și β , poate interacționa cu anestezice halogenate, care sensibilizează intima la catecolamine. În condițiile menționate, când sunt folosite astfel de anestezice, se va administra în exclusivitate fenilefrina, care este un α agonist pur.

Mecanismul de acțiune al agenților anticolinergici este bazat pe paralizia mușchiului ciliar, determinând în cele din urmă o dilatare a pupilei. Totuși, majoritatea oftalmologilor utilizează produse combinate în preoperator (adrenergic + anticolinergic): fenilefrină 2,5% + ciclopentolat 0,5% (1%), administrat în una până la patru doze, la un interval de 5-15 minute, începând cu 1-2 ore înainte de intervenție. În pofida instalării unei midriaze în preoperator, pupila poate deveni miotică din cauza eliberării unor mediatori (prostaglandine) în timpul actului operator. Un tratament preoperator cu inhibitori sintetici de prostaglandine, cum ar fi flurbiprofenul (Ocufen) sau indometacină topică poate preveni sau reduce mioza, care poate apărea pe parcursul intervenției. Dezavantajele acestor agenți includ inhibarea agregării plachetare, contribuind la hemoragia intraoperatorie, întârziind vindecarea plăgii operatorii și facilitând infecția cu *herpes simplex*. Actualmente, pentru oftalmologi a devenit obișnuită

anestezia retrobulbară sau blocajul peribulbar precum și anestezia topică, în detrimentul anesteziei generale. Astfel, a câștigat teren sistemul ambulator de operare a cataractei legate de vârstă.

Anterior de anestezia locală, majoritatea anesteziologilor administrează o combinație de medicamente pentru a obține o analgezie, sedare și amnezie de scurtă durată.

De asemenea, se utilizează substanțe anxiolitice și antiemetice. Odată cu tendințele de aplicare a chirurgiei cataractei în ambulator, s-a promovat și utilizarea unei premedicații cât mai reduse și cu durată de acțiune scurtă.

Astăzi, chirurgia cataractei legate de vârstă, are loc sub anestezie locală. Un număr restrâns de pacienți, din diferite motive (de comportament, comunicare, personale), solicită anestezie generală. Rareori, este necesară trecerea pacientului de la anestezie locală la cea generală în timpul intervenției microchirurgicale. În unele situații, pot apărea evenimente neașteptate în cursul operației, ceea ce necesită prelungirea actului operator, dictând astfel administrarea unei anestezii generale. Astăzi, există numeroase controverse legate de alegerea celei mai bune anestezii, care să producă un blocaj al segmentului anterior al globului ocular: anestezia retrobulbară sau peribulbară. Totodată, mai există discuții și referitor la aplicarea sau nu a unui blocaj al pleoapelor, care va afecta nervul VII și, prin urmare, mușchiul orbicular al ochiului.

Un moment important în preoperator ține de diminuarea tensiunii intraoculare, obiectiv important, menit să reducă dificultățile și complicațiile intraoperatorii. Unele dintre problemele ce pot fi evitate prin reducerea presiunii intraoculare pot fi: deplasarea anterioară a diafragmei iris-cristalin, care determină dezorganizarea camerei anterioare, pierderea de vitros și hemoragia coroidiană. Există diferite metode de diminuare a presiunii intraoculare. Mulți oftalmochirurghi folosesc combinații ale acestor metode. Astfel de metode constau în aplicarea unei presiuni externe, digitale pe globul ocular sau utilizarea unor agenți hiperosmotici.

De menționat faptul, că intervenția pe un ochi „moale” reprezintă un beneficiu extrem de important în extracția extracapsulară a cataractei și, în special, în tehnica facoemulsificării.

În marea majoritate a cazurilor, oftalmochirurgii aplică asupra globului ocular o presiune externă, pentru câteva minute sau mai mult, imediat după administrarea anesteziei locale. Acest lucru poate fi realizat, aplicând presiunea digitală, de preferat intermitent (pentru a preveni ocluzia vasculară), pentru 5 minute sau mai mult.

Pentru prima dată, Chandler a utilizat presiunea digitală după injecția retrobulbară pentru a reduce presiunea intraoculară. Mecanismul prin care se obține hipotensiune oculară prin presiune digitală nu este încă clar elucidat. Un alt procedeu de presiune este determinat de balonul Honan, un balon pneumatic care este plasat pe globul închis și menținut pe loc

printr-o fașă de susținere în jurul capului. În extracția extracapsulară se folosește o presiune de 30 mm Hg, pentru 15-20 de minute. Exercițarea presiunii asupra globului ocular ar putea determina diminuarea frecvenței cardiace prin reflex oculo-vagal. Astfel, toți pacienții ar trebui monitorizați pentru a depista o eventuală bradicardie, care se poate declanșa atunci când se efectuează o presiune asupra globului ocular.

Agenții osmotici se aplică rar. Aceștia sunt indicați în lotul pacienților cu risc crescut. Indicația acestor remedii a scăzut semnificativ datorită aplicării tot mai frecvente a extracției extracapsulare miniinvasive, care păstrează intactă capsula posterioară. Pentru pacienții cu risc major se folosește manitol 20% prin administrare intravenoasă.

Mecanismul de acțiune al manitolului în timpul actului operator este determinat de diminuarea volumului de lichid din vitros. Dar trebuie de ținut cont de faptul, că o administrare rapidă a agenților hiperosmotici ar putea cauza expandarea lichidelor dinspre spațiul interstițial spre cel vascular, fapt care poate cauza o insuficiență cardiacă congestivă sau un edem pulmonar.

Actualmente, deși incidența endoftalmitei postoperatorii a scăzut esențial în ultimele decenii, potențialele efecte devastatoare ale infecției microbiene au făcut ca asepsia să se încadreze în managementul preoperator al fiecărui pacient cu cataractă. Cel mai implicat microb în declanșarea endoftalmitei este *Staphylococcus epidermidis*. Dar totuși, în majoritatea cazurilor, sursa de infecție nu poate fi însă identificată. Drept surse de infectare pot fi considerate: instrumentarul contaminat, soluții pentru irigare, alte produse folosite în timpul operației sau alte surse de infecție din mediu. Transmiterea infecției poate avea loc direct sau aerogen. Cea mai frecventă sursă este, probabil, flora de la nivelul pleoapelor și conjunctivei. Deoarece endoftalmita postoperatorie nu este o complicație comună (aproximativ 0,02%), este dificil de realizat o statistică care să stabilească metoda de asepsie cea mai frecventă.

Scopul asepsei pielii pleoapelor și conjunctivei circumorbiculare constă în scăderea numărului microorganismelor de pe suprafața țesuturilor menționate. În acest context, astăzi se utilizează un preparat standard, soluție de betadină 10%. Este de menționat faptul, că soluția de betadină 10% este destul de toxică pentru epiteliul cornean și deaceia, manipularea acesteia necesită o deosebită atenție. În scop de asepsie a conjunctivei, se mai pot aplica 1-2 picături de soluție de iod 5% în sacul conjunctival. S-a demonstrat că metoda menționată reduce semnificativ flora microbiană de pe suprafața oculară. De asemenea, cu scop de asepsie se pot administra topic antibiotice cu spectru larg de acțiune pentru a acoperi cea mai mare parte a florei comune de pe suprafața oculară [47] .

Microscoapele moderne, utilizate în blocul operator, constituie inovația lui Perritt din 1946. Pe parcursul mai multor decenii, am fost martorii oculari ai încercărilor continue de a perfecționa microchirurgia oculară, propunând sisteme tot mai performante de iluminare și mărire a imaginilor. Circa 15-20 de ani în urmă, oftalmologul utiliza în timpul intervenției pe cataractă o lupă, care permitea o mărire a imaginii de 1,5-2,5 ori.

Actualmente, microscopul operator permite o amplificare a imaginii de la 6 până la 15 ori. Modelele moderne sunt foarte complexe și sofisticate, oferind o manevrare facilă și sisteme de focalizare superioară. Utilizarea acestor microscopie îmbunătățește rezultatele postoperatorii. Posibilitatea măririi imaginilor cu focalizarea la nivelul planului capsulei anterioare, permite un control intraoperator înalt, în perioada când se efectuează capsulorexisul anterior. Pentru obținerea unui rezultat postoperator eficient, este necesară o bună iluminare a câmpului operator. O serie din modelele aplicate în trecut erau binoculare, iar lumina era direcționată dintr-o parte.

Astăzi, microscoapele utilizate sunt dotate cu un sistem de iluminare coaxial, care permite vizualizarea reflexului roșu. Astfel, intraoperator, se pot vizualiza plăgi, porțiuni din capsula posterioară aflate în tensiune, precum și mici porțiuni din corticala cristalinului. Dezvoltarea instrumentarului microchirurgical pentru polul anterior al globului ocular, incluzând depărtătoare, ace, foarfece, canule, bisturiuri etc., s-a realizat concomitent cu dezvoltarea și perfecționarea microscopului.

Astăzi, există peste 2000 de instrumente chirurgicale oftalmologice, pentru care chirurgul poate opta, în funcție de preferințele sale și de procedurile de realizat, progresul tehnologiei acelor și materialelor de sutură, care a avut loc concomitent cu dezvoltarea tehnicilor microchirurgicale oftalmologice. Până în 1960, pentru închiderea plăgilor chirurgicale, în intervențiile pentru cataractă, se utiliza firul de mătase standard 6-0. Astăzi, majoritatea oftalmochirurgilor preferă suturile realizate cu ace foarte fine, de diferite mărimi sau grade de curbură. Varietatea materialului de sutură oferă oftalmologului numeroase opțiuni. Chirurgul trebuie să fie informat permanent despre noile materiale apărute, astfel încât să poată alege produsul cel mai bun, adecvat tehnicii și tipului de incizie folosită. Recentele inovații în tehnologia polimerilor au permis perfecționarea materialelor de sutură în oftalmologie. Acestea fiind de dimensiuni mici, sunt ușor manevrabile și produc un răspuns inflamator minim.

Respectiv, blocul operator oftalmologic, unde se realizează extracția extracapsulară a cataractei, trebuie să fie dotat cu aparatură complexă. Pentru extracția cristalinului este necesar un sistem de irigație-aspirație. De asemenea, este indispensabil instrumentarul automat necesar pentru vitrectomie.

Majoritatea oftalmochirurgilor adepți, ai inciziilor mici, folosesc tehnica facoemulsificării, aceasta necesitând un echipament special. În timpul extracției extracapsulare, după ce se îndepărtează nucleul cristalinian, materialul cortical trebuie aspirat.

Principiul de bază, după care funcționează sistemul irigație-aspirație, constă în aspirarea materialului cortical, cu menținerea profunzimii camerei anterioare, folosind în acest scop soluții de irigație. Sistemul de irigație-aspirație poate fi manual s-au automat. Prin sistemul manual aspirația este controlată printr-o seringă sau printr-un balon de plastic.

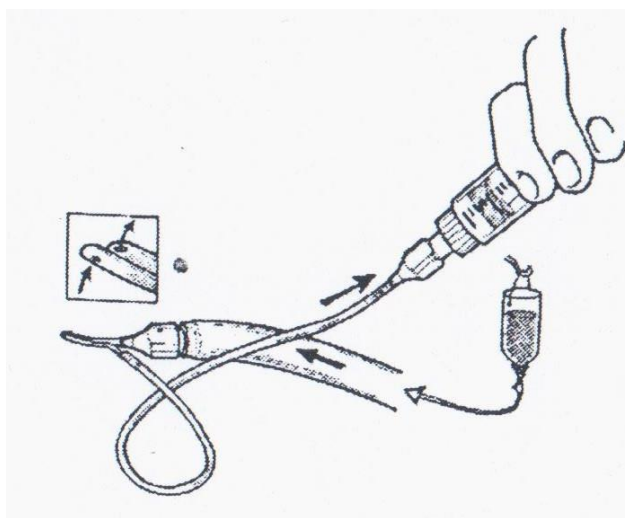


Fig. 6.1. Sistemul manual de irigație-aspirație.

Sistemul automat realizează două tipuri de aspirație: peristaltică sau vacuum.

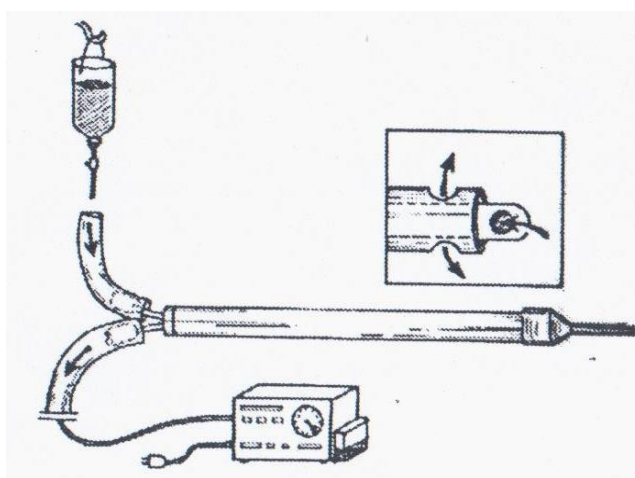


Fig. 6.2. Sistemul automat de irigație-aspirație.

În timpul funcționării aparatului, se fixează cortexul la lumen cu vârful piesei și se aspiră (prin vidul care se formează interior).

Astfel, materialul cortical se aspiră prin piesa de mână în sistemul de drenaj. Prin ocluzionarea vârfului piesei, secțiunea poate atinge niveluri ridicate și astfel, când ocluzionarea încetează, se poate produce pierderea camerei anterioare. Din aceste considerente, majoritatea sistemelor automate de aspirare posedă un mecanism de siguranță, care favorizează limitarea nivelurilor înalte de aspirație. Sistemele automate de irigație-aspirație mai posedă și un sistem de control, care permite liniei de aspirare să comunice cu exteriorul, permițând astfel reducerea vacuumului.

Este de menționat faptul, că în timpul extracției extracapsulare a cataractei legate de vârstă, accidental, se poate deregla integritatea capsulei posterioare cristaliniene cu prolabarea corpului vitros în camera anterioară.

În condițiile menționate, este necesară o vitrectomie anterioară. Principiul vitrectomiei este bazat pe îndepărtarea vitrosului prolabat, concomitent cu o minimă scurtare a corpului vitros și o minimă tracțiune a bazei vitrosului. Totodată, vitrectomia anterioară mai are ca scop minimalizarea efectului traumatic, exercitat asupra endoteliului cornean, capsulei anterioare și posterioare cristaliniene. În timpul vitrectomiei anterioare, camera anterioară este menținută de un sistem separat de irigare sau de un sistem integrat în piesă pentru efectuarea vitrectomiei.

Termenul de extracție extracapsulară se referă la tehnica de extracție a cristalinului, în care o porțiune a capsulei anterioare a cristalinului este îndepărtată pentru a permite extracția nucleului și a cortexului. În condițiile menționate, rămân intacte o porțiune a capsulei anterioare, capsula posterioară și suportul zonular. În funcție de mărimea inciziei, extracția extracapsulară (EEC) poate fi clasificată astfel:

- ✓ EEC standard;
- ✓ EEC cu incizie minimă.

Tehnica EEC, realizată cu o incizie minimă, permite îndepărtarea cristalinului cataractat printr-un orificiu de aproximativ 1,8-3,2 mm lungime. Această tehnică este posibilă doar prin facoemulsificare, care prin energie ultrasonică emulsifică (lichefiază) nucleul cristalinian, astfel putând fi aspirat [109, 110].

Incizia poate fi corneană, limbică sau sclerală, precum și uni-, bi- și tridirecțională (fig.6.3):

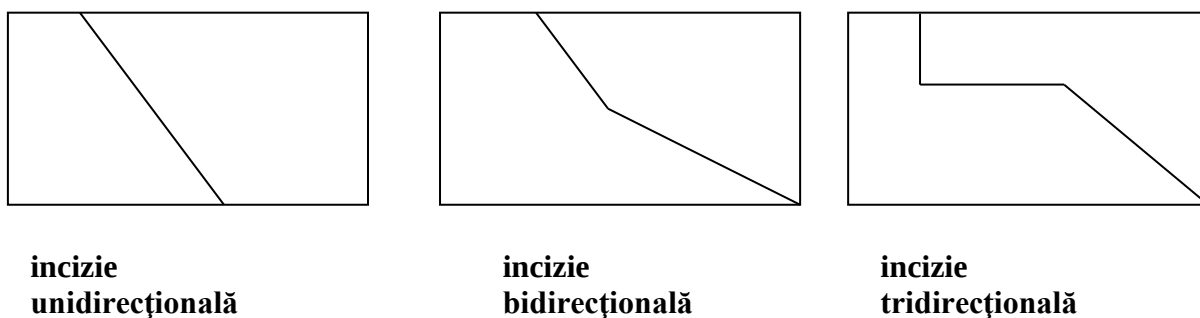


Figura. 6.3. Tipurile de incizii.

Incizia a suferit modificări în ceea ce privește lungimea. Astfel, în extracția extracapsulară clasică, incizia are 10-12 mm lungime, permițând extracția nucleului și implantarea lentilei intraoculare. În studiul nostru, pe un lot de 120 de pacienți operați în baza cataractei legate de vârstă, am efectuat o incizie unidirecțională. Inițial, s-a aplicat intraoperator proteza Comberg-Baltin cu diametrul de 11 mm. Proteza menționată a fost supusă în prealabil sterilizării, ulterior aceasta s-a plasat pe corneea. Adiacent limbului intern, s-a efectuat o incizie a corneei de la 10^{00} - 13^{00} (*Brevet de invenție nr. 142Z*) [111].

Din cei 120 de pacienți cu abord cornean, la 87 de pacienți (72,5%) s-a constatat un astigmatism cornean postoperator de până la 4,0D. La 13 (10,8%) pacienți a fost determinat un astigmatism de 5,0D și, respectiv, la 20 (16,7%) pacienți - un astigmatism de 6,0D. La 3 luni după intervenție, la toți pacienții li s-a înlăturat sutura corneană. La 1 lună după înlăturarea suturii, în lotul cu un astigmatism de până la 4,0D s-a determinat un astigmatism restant de până la 1,0D. Respectiv, la pacienții cu un astigmatism de 5,0-6,0D s-a determinat un astigmatism restant de 2,0-3,0D. La 1 an de la operație, în lotul pacienților cu un astigmatism de 4,0D, s-a stabilit un astigmatism restant de 0,5D, iar în condițiile date, la pacienții cu astigmatism de 5,0-6,0D s-a apreciat un astigmatism restant de până la 1,5D.

În cazul facoemulsificării, incizia poate varia de la 3,2-1,8 mm și permite introducerea unui cristalin pliabil de cameră posterioară. O incizie mai mică contribuie la o stabilitate mai mare a refracției [112, 113, 114, 115]. De asemenea, capsulotomia a suferit modificări de-a lungul anilor. Astfel, putem deosebi mai multe feluri de capsulotomii: liniară, “can opener” și circulară (capsulorexis circular) [116-121].

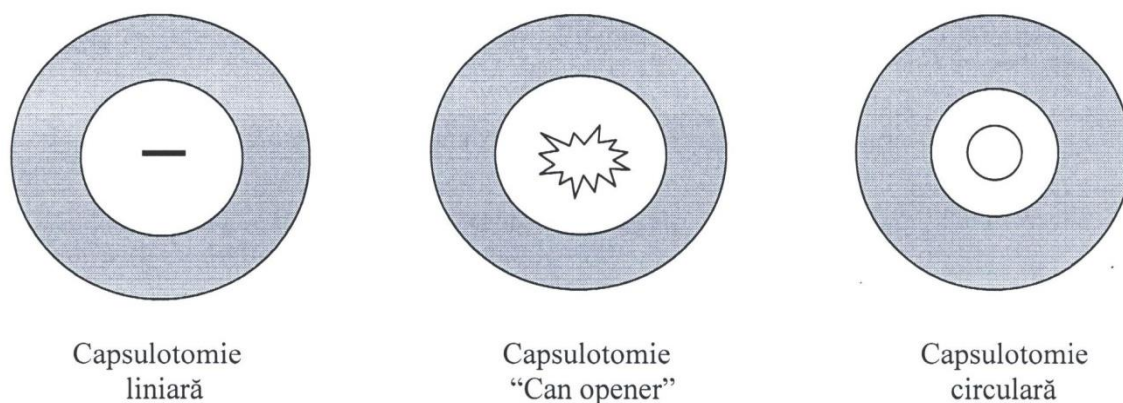


Figura. 6.4. Tipurile de capsulotomii.

În facoemulsificare se folosește doar metoda capsulorexisului circular. Modificându-se puțin, mărimea capsulorexisului circular, această tehnică se poate aplica și în EEC clasică. Deseori, vizualizarea capsulei devine o problemă (mai ales când cataracta este avansată). În aceste situații, capsula se poate colora, astfel ușurând vizualizarea ei în vederea efectuării capsulorexisului.

Apoi nucleul este mobilizat în diferite direcții, separându-l astfel de cortexul adiacent (fig. 6.5).

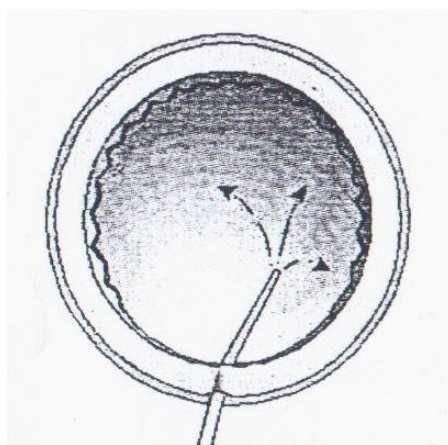


Figura 6.5. Hidrodisecția nucleului.

Ulterior, nucleul poate fi extras prin împingerea acestuia prin presiune. Presiunea trebuie exercitată în punctul corespunzător orei 18⁰⁰ (marginea inferioară a limbului), și în punctul corespunzător orei 12/1-2 mm posterior de la incizia efectuată (corneană, limbală, corneosclerală) cu un instrument bont, cârlig de strabism, ansă. Pe măsură ce presiunea la

nivelul globului ocular se execută alternativ cu cele două instrumente, nucleul trece prin incizia de la limbul superior (fig. 6.6).

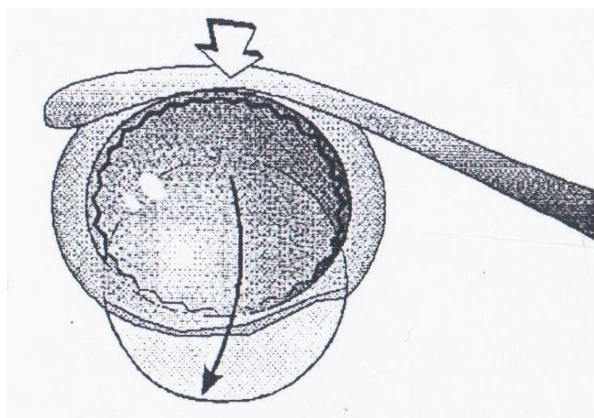


Figura 6.6. Extracția nucleului “*pushing nucleus out*”.

Manevra menționată trebuie efectuată încet și lent. În cadrul unui capsulorexis circular, nucleul cristalinian se poate luxa în camera anterioară. Ulterior, acesta poate fi extras cu ansa sau se recurge la facoemulsificare.

După ce nucleul a fost extras, sonda de irigație-aspirație este introdusă în camera anterioară. Aspirația prinde cortexul la periferie (fig. 6.7).

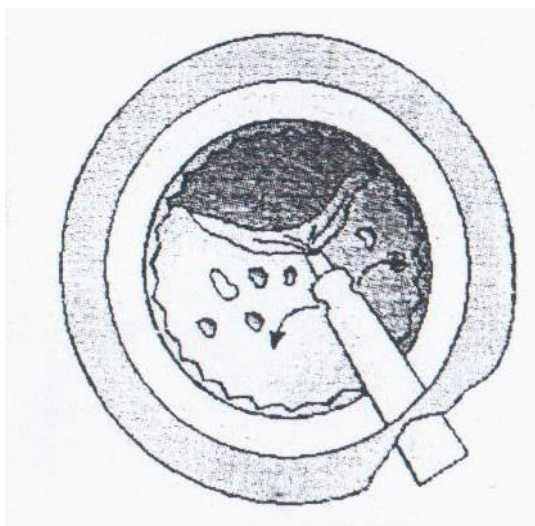


Figura 6.7. Sistemul de irigație-aspirație.

Procedeul menționat continuă până când cortexul este total evacuat, iar sacul capsular este „curat”. Capsula posterioară este apoi polizată. În situațiile când capsula posterioară este prinsă accidental în aspirator, aspirarea trebuie imediat stopată.

Irigația și aspirația cortexului restant se poate face manual sau prin sistemul automat. După extracția nucleului, aspirația maselor (la o capsulă posterioară intactă), se trece la implantarea unui cristalin artificial de cameră posterioară. Realizarea tehnică începe prin injectarea vâscoelasticului în interiorul sacului capsular.

Ulterior, implantul este trecut prin incizie în camera posterioară (fig. 6.8).

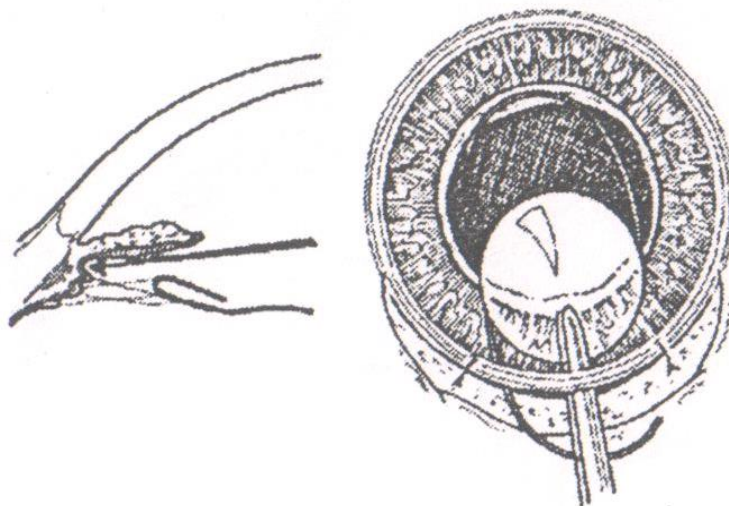


Figura 6.8. Plasarea implantului; hapticul inferior trece printre iris și camera posterioară în sulcus.

Cristalinul este manevrat astfel încât, atât partea optică, cât și cea haptică să fie poziționate în sacul capsular sau în șanț, la preferința oftalmochirurgului (fig. 6.9).



Figura 6.9. Plasarea implantului; hapticul superior se trece posterior porțiunii superioare a irisului.

Este nedorită situația, când o parte haptică este în sacul capsular, iar alta în sulcus. Pseudofacul implantat poate fi rotat în sensul acelor de ceasornic, astfel încât partea haptică să fie plasată orizontal, oftalmochirurgul asigurându-se că orice retrație a irisului este îndepărtată. Implantul pliabil poate fi implantat printr-o incizie foarte mică (de 4 mm sau chiar și mai redusă) (fig. 6.10).

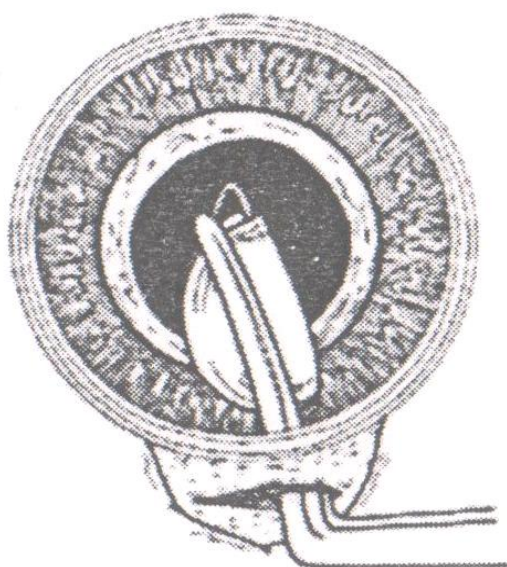


Figura 6.10. IOL pliabil.

Implantarea pseudofacului cu suturare la scleră (fig. 6.11) se efectuează în trei situații, implicând pierderea integrității capsulei posterioare:

1. În cazul unei extracții intracapsulare.
2. Ruptură de capsulă posterioară sau zonulară.
3. În cazul implantului secundar, după o extracție intracapsulară.

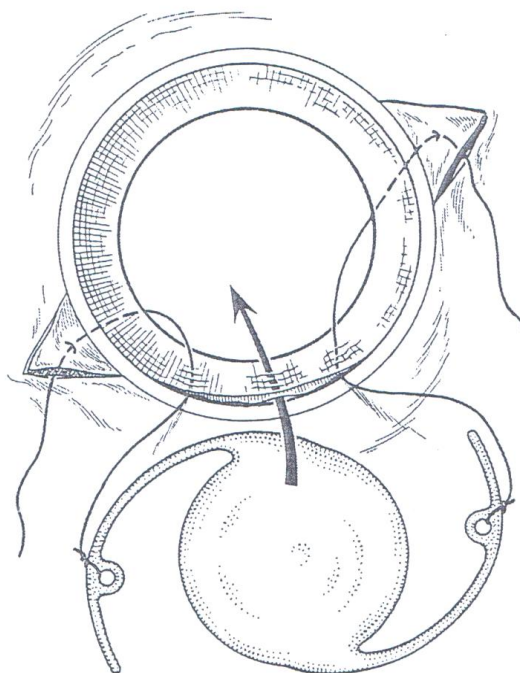


Figura 6.11. Sutura la scleră.

În cazul când ruptura capsulei posterioare este foarte extinsă sau când se presupune ruptura zonulei, se poate opta pentru un cristalin artificial de cameră anterioară. Pentru efectuarea acestei tehnici este necesară măsurarea „alb-la-alb” a diametrului orizontal cornean. Diametrul implantului de cameră anterioară trebuie să fie cu 1 mm mai mare decât diametrul cornean orizontal. Vitrectomia anterioară se va realiza în cazul în care este necesară curățarea urmelor de vitros din camera anterioară.

Mioza este obținută prin injectarea acetilcolinei (miostat). (fig. 6.12). Intervenția se efectuează cu folosirea vâscoelasticului.



Figura 6.12. Injectarea miostatului.

Securitatea suturilor în extracția extracapsulară reprezintă un element important pentru asigurarea unei recuperări postoperatorii rapide. În extracția extracapsulară standard, incizia limbului se închide prin aplicarea câtorva suturi radiale. Sutura pot fi realizate după modelul întrerupt (fig.6.13).

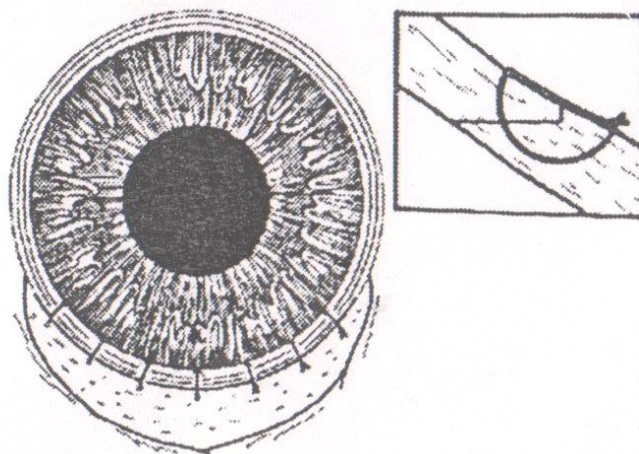


Figura 6.13. Sutura standard utilizată în EEC; modelul întrerupt cu suturi radiale.

Suturile limbale mai pot fi efectuate după modelul continuu („running”), în funcție de preferința chirurgului. Este important ca suturile să nu exercite compresiune la nivelul țesuturilor. Deseori, suturile neadecvate sunt urmate în multe cazuri de astigmatism postoperator. Pentru a obține un bun rezultat, studiile de specialitate recomandă ca suturile de

la nivelul limbului să fie plasate radial (perpendicular pe plaga operatorie) și de-a lungul ariei respective.

Merită atenție și efectuarea adâncimii suturii. În genere, se consideră că materialul de sutură nu trebuie să penetreze complet grosimea plăgii, deoarece acest lucru poate favoriza defecte la închidere. Astfel, pentru efectuarea suturilor majoritatea oftalmochirurgilor sunt adepții unei penetrări parțiale a țesuturilor. Numărul suturilor nu este foarte important, dar în final sutura trebuie să fie fermă, fără defecte de afrontare.

Sutura plăgii operatorii diferă în extracția extracapsulară și facoemulsificare. În extracția extracapsulară, unde incizia are o lungime mai mare, se utilizează sutura clasică, care poate fi discontinuă (cu fire separate) sau sutura continuă.

Sutura continuă continuă să câștige din ce în ce mai multă popularitate. Cele mai utilizate metode sunt etalate în fig. 6.14.

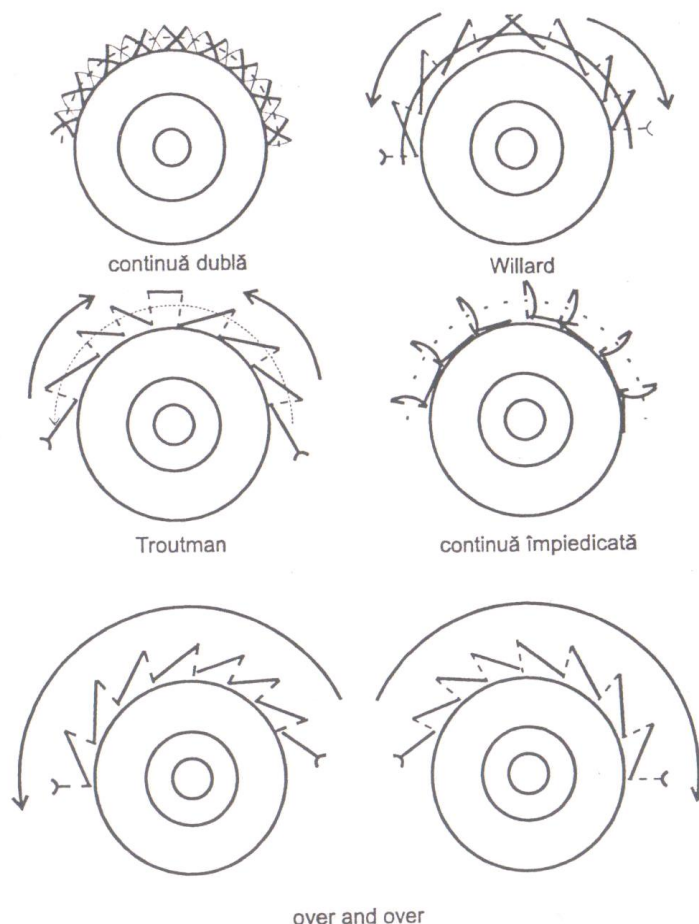


Figura 6.14. Tipuri de suturi.

În cazul facoemulsificării, unde incizia se reduce foarte mult, suturile moderne se reduc până la dispariție (în tehnica inciziei în tunel nu se face sutura plăgii). În cazurile în care sutura este necesară, aceasta se poate face «în X» sau orizontală. Pe parcursul microchirurgiei cataractei legate de vârstă (extracția extracapsulară clasică și facoemulsificarea) s-au folosit unele procedee:

1. Efectuarea unor microperforații circulare a capsulei anterioare cu capsulorexis anterior (Brevet de invenție Nr. 437Z) [122]. Problema pe care o rezolvă invenția propusă constă în obținerea unui capsulorexis circular (adekvat). Conform invenției cu ajutorul unei seringi de unică folosință în capsula anterioară pe un diametru de 5-6 mm, se efectuează microperforații cu o distanță de 2-3 mm între ele, după care cu penseta se înlătură porțiunea capsulei anterioare menționate. Metoda dată are unele avantaje: este simplă în realizare prin efectuarea unui capsulorexis anterior circular dozat, se evită decentrarea cristalinului artificial implantat ce poate declanșa unele complicații ca:

- glaucom secundar,
- uveită postoperatorie,
- keratopatia edematobuloasă.

Metoda a fost aplicată la 32 de pacienți cu cataractă legată de vârstă. La 1 an de la intervenția microchirurgicală nu s-a depistat decentrarea cristalinului artificial implantat sau alte complicații posibile menționate.

Capsulorexisul a fost efectuat cu un dispozitiv special (Brevet de invenție Nr. 612Z) [123], ce a inclus o seringă de unică folosință cu ac executat în 2 segmente unite sub un unghi de 90^0 , segmentul proximal are lungimea de 5 mm, iar cel distal - 7 mm.

Dispozitivul menționat este încărcat în prealabil cu colorant - albastru de metilen și aer steril. Inițial se introduc 0,3 ml aer steril în camera anterioară, apoi se marchează capsula anterioară prin introducerea a 0,2 ml de albastru de metilen cu efectuarea ulterioară a capsulorexisului menționat. Avantajele invenției propuse constau în aceea că utilizarea dispozitivului menționat încărcat în prealabil cu colorant - albastru de metilen și aer steril, permite perforarea camerei anterioare (puncție), fără a efectua în prealabil o incizie, fapt care deseori contribuie la evacuarea conținutului camerei anterioare cu inclavarea în plagă a irisului. Păstrarea profunzimii camerei anterioare se obține prin folosirea concomitentă a combinației aer steril și colorant, de asemenea se efectuează cu ușurință marcajul capsulei anterioare cristaliniene. Prin metoda dată au fost supuși intervenției microchirurgicale 37 de pacienți cu cataractă legată de vârstă. În cadrul cataractei legate de vârstă hiperature s-a efectuat un capsulorexis modificat (80 pacienți). Astfel, după marcajul capsulei anterioare cu trepan blue s-a efectuat o incizie liniară a capsulei

anterioare paracentral, meridianul 18.00 perpendicular pe limb cu o lungime de 2-3 mm. Ulterior s-au aspirat masele cristaliniene lichefiate în cadrul cataractei hiperature. Sub capsula anterioară s-a introdus vâscoelasticul și cu pensa capsulară s-a efectuat capsulorexisul circular în direcția contrară mișcării acelor de ceasornic [105, 107].

La extracția extracapsulară clasică la prezența maladiilor concomitente (diabet zaharat și hipertensiune arterială) [124, 125] după înlăturarea nucleului și lavajul maselor cristaliniene, prin presionare ușoară a irisului în aria pupilară la nivelul orei 18.00 cu un dispozitiv format din două plăci metalice cu lățimea de 2 mm, unite între ele sub un unghi de 135°, una dintre plăci cu lungimea de 30 mm, iar a doua de 7 mm, introdus cu placa mică în camera anterioară, și anume, pe suprafața anterioară a irisului după care pe suprafața plăcii menționate s-a alunecat cristalinul artificial și s-a implantat în sacul capsular, apoi dispozitivul s-a înlăturat, s-a suturat corneea și conjunctiva (Brevet de invenție nr.870Z) [126]. Prin metoda dată au fost operați 21 pacienți cu cataractă legată de vârstă matură. Metoda dată este simplă în realizare și nu este costisitoare. La un an de la intervenția microchirurgicală careva complicații postoperatorii nu s-au depistat.

2. În cazul unei pupile rigide s-au efectuat 4 sfincterotomii (Brevet de invenție Nr. 581Z) [127].

La nivelul marginii pupilei au fost efectuate inciziile ce au corespuns orelor : 9:00, 12:00, 15:00 și respectiv 18:00. Metoda revendicată este simplă în realizare și permite efectuarea unui capsulorexis circular adecvat cu posibilitatea ulterioară de a înlătura nucleul cristalinian.

Metoda dată a fost aplicată la 14 pacienți. La 1 an de la intervenția microchirurgicală nu au fost depistate complicații oculare.

3. Practicarea unei seringi ce conținea concomitent aer steril și colorant, permițându-ne păstrarea profunzimii camerei anterioare cu marcajul capsulei anterioare (Brevet de invenție Nr. 3075) [128].

Folosirea unui dispozitiv elaborat în baza unei seringi de unică folosință, format din 2 trepte perpendiculare pe axa longitudinală a seringii, treapta proximală fiind de 2 mm și cea distală de 1 mm. Metoda constă în aceea că se efectuează o puncție la nivelul limbului cu ajutorul dispozitivului menționat, se introduce aer steril în camera anterioară, se efectuează capsulorexisul anterior, ulterior cu vârful acului dispozitivului menționat se fixează nucleul cristalinian și se re poziționează în camera anterioară. Rezultatul constă în simplitatea și eficacitatea tratamentului în vederea efectuării unei capsulectomii circulare perfecte, necesare pentru extragerea nucleului cristalinian prin fixarea acestuia cu vârful

acului jetabil și protecția concomitentă a endoteliului cornean prin introducerea aerului steril în camera anterioară a globului ocular.

Metoda dată a fost aplicată la 30 pacienți cu cataractă legată de vârstă, dând rezultate funcționale optime, iar simplitatea ei o face accesibilă pentru toți pacienții.

4. După luxarea nucleului în camera anterioară cu un dispozitiv ce include:

- o seringă cu ac executat în 2 segmente :

- unul proximal cu lungimea de 9 mm este îndoit sub un unghi de 135° față de axa longitudinală a seringii,
- unul distal cu lungimea de 3 mm este perpendicular pe axa menționată. Nucleul în camera anterioară va fi divizat în 2 (Brevet de invenție Nr. 3475) [106].

Folosirea dispozitivului în baza unei seringi de unică folosință permite cu ușurință divizarea nucleului și facilitează evacuarea fragmentelor prin incizia efectuată(de pînă la 5 mm) ce va reduce astigmatismul cornean postoperator. Prin metoda dată au fost supuși intervenției microchirurgicale 45 pacienți cu cataractă legată de vârstă. La 1 an de la intervenția microchirurgicală complicații oculare nu au fost depistate.

5. În cazul unei cataracte legate de vârstă cu subluxare(slăbirea ligamentului Zinn) vor fi folosite concomitent 2 dispozitive care constau dintr-o seringă cu ac executat din 2 segmente :

- unul proximal cu lungimea de 9 mm îndoit sub un unghi de 135° față de axa longitudinală a seringii,
- altul distal cu lungimea de 3 mm perpendicular pe axa menționată (Brevet de invenție Nr. 835Z) [129].

Astfel, cu primul dispozitiv care se introduce la nivelul orei 10:00 se va fixa cristalinul, iar cu dispozitivul al doilea care se introduce la nivelul orei 13:00 se va efectua capsulorexisul anterior circular în direcția acelor de ceasornic.

În cazurile cataractei legate de vârstă cu subluxarea cristalinului la efectuarea capsulorexisului anterior se poate amplifica subluxarea sau poate parveni și luxarea cristalinului în corpul vitros care pot declanșa ulterior un glaucom secundar, o uveită postoperatorie sau o cheratopatie edematobuloasă.

Problema pe care o rezolvă invenția dată constă în elaborarea unei metode noi ce ar permite fixarea intraoperatorie a cristalinului subluxat în timpul efectuării capsulorexisului anterior. Metoda dată a fost aplicată la 23 de pacienți cu cataractă legată de vârstă cu subluxarea cristalinului. La 1 an de la intervenția microchirurgicală complicații oculare nu s-au determinat. Totodată la bolnavii cu cataracta legată de vârstă cu facodonezis după efectuarea etapelor tradiționale piciorușul superior al cristalinului

artificial implantat s-a fixat cu un fir de sutură 10-0 și s-a trecut sub iris la nivelul orei 12.00, ulterior prin scleră cu suturarea sclerală la orele 12.00 (Brevet de invenție Nr. Nr.656Z) [130]. Metoda dată este simplă în realizare și evită complicațiile postoperatorii (uveita postoperatorie, glaucomul secundar, etc). Prin metoda dată au fost operați 24 pacienți. La un an de la intervenția microchirurgicală complicații postoperatorii nu s-au determinat.

În cadrul unei cataracte legate de vârstă hiperature în timpul intervenției se va efectua o incizie pe capsula anterioară, perpendicular pe limb, ce corespunde orei 18:00 cu o lungime de 2-3 mm, se vor aspira masele cristaliniene, se va introduce un remediu viscoelastic sub capsula anterioară cristaliniană, după care capsula anterioară și nucleul cristalinian se va înlătura, se va efectua lavajul maselor cristaliniene și se va implanta un cristalin artificial de cameră posterioară foldabil (Brevet de invenție Nr. 438Z) [131]. Metoda revindecată are unele avantaje: este simplă în realizare și prin introducerea remediei viscoelastic sub capsula cristaliniană anterioară se va obține un capsulorexis anterior circular adecvat cu evitarea unor complicații, ca: glaucom secundar, uveită postoperatorie și keratopatia edematobuloasă. Metoda menționată a fost aplicată la 48 de pacienți cu cataractă legată de vârstă hiperatură. La 1 an de la intervenția microchirurgicală careva complicații oculare nu s-au apreciat. În situația unei cataracte legate de vârstă hiperature se practică un dispozitiv ce include o seringă cu ac îndoit sub un unghi de 135° față de axa longitudinală a seringii, cu o lungime de 10 mm, porțiunea distală fiind îndoită sub un unghi de 90° în raport cu cea proximală cu o lungime de 2 mm (Brevet de invenție Nr.500Z) [132].

Cu ajutorul dispozitivului conform invenției se mobiliza nucleul, după care el se fixa și se transfera în camera anterioară prin mișcări de rotație în direcția acelor de ceasornic. Rezultatul constă în simplitatea intervenției microchirurgicale de transferare a nucleului cristalinian în camera anterioară. Metoda dată a fost aplicată la 30 de pacienți cu cataractă legată de vârstă. Complicații precoce și tardive nu s-au depistat.

6. În cazul unei mioze parvenite intraoperator s-a practicat un dispozitiv ce a inclus o seringă cu ac bont executat din 2 segmente unite sub un unghi de 90°, segmentul proximal cu o lungime de 9 mm, iar cel distal cu o lungime de 2 mm (Brevet de invenție Nr.722Z) [133]. Cu ajutorul dispozitivului menționat se dilată pupila circular până la periferie, se aspiră masele cristaliniene restante și se implantează cristalinul artificial de cameră posterioară foldabil. Problema pe care o rezolvă invenția dată este elaborarea unui dispozitiv și a unei metode pentru tratamentul cataractei legate de vârstă, care să permită controlul maselor cristaliniene restante cu aspirația ulterioară a acestora.

Rezultatul constă în faptul că prin utilizarea dispozitivului și metodei propuse se asigură realizarea operației într-un mod minim invaziv, rapid, efektiv și necostisitor. Prin metoda dată au fost supuși intervenției microchirurgicale 39 de pacienți cu cataractă legată de vârstă.

7. În cazul necesității implantării unui pseudofac de camera anterioară s-a folosit un dispozitiv format din 2 plăci metalice cu lățimea de 2 mm, unite între ele sub un unghi de 135° , una din plăci cu lungimea de 30 mm, iar a doua de 7 mm (Brevet de invenție Nr. 3676) [134]. Astfel, dispozitivul menționat cu placă mai mică se introduce în camera anterioară, și anume pe suprafața anterioară a irisului. Pe suprafața plăcii menționate se lunecă cristalinul artificial și se implantează în camera anterioară. Problema pe care o rezolvă invenția dată constă în implantarea cristalinului artificial de cameră anterioară prin introducerea în prealabil a dispozitivului menționat în camera anterioară. Avantajele metodei propuse constau în aceea că este simplă în realizare și nu este costisitoare. Rezultatul constă în aceea că prin utilizarea dispozitivului menționat se reține deplasarea anterioară a irisului și a capsulei cristalinene posterioare, ceea ce permite poziționarea corectă a cristalinului artificial de cameră anterioară. Metoda dată a fost aplicată la 40 de pacienți cu cataractă legată de vârstă. Din 362 cazuri operate, la 36 pacienți (9,9%) intraoperator s-a produs ruptura capsulei posterioare, în 28 cazuri (7,7%) ruptura s-a asociat cu pierdere de vitros. Atunci când a existat suport capsular pe minim 2 ore pentru fiecare haptică s-a implantat cristalinul artificial în sulcus (14 cazuri). Implant cu sutură la scleră s-a efectuat în 6 cazuri și, respectiv, în 7 cazuri s-a efectuat plasarea unui cristalin artificial de cameră anterioară [133]. În cazul necesității implantării unui cristalin de cameră anterioară se vor efectua 2 iridotomii la nivelul orelor 11:00 și 13:00, iar prin iridotomia de la nivelul orei 11:00 se trece ansa piciorușului superior al cristalinului artificial pentru fixarea acestuia (Brevet de invenție Nr. 9Z) [135].

Problema pe care o rezolvă invenția dată constă în obținerea unei stabilități a cristalinului artificial implantat. Metoda dată este simplă în realizare, fiind aplicată la 16 pacienți cu cataractă legată de vârstă. La 1 an de la intervenția microchirurgicală nu s-a depistat decentrarea cristalinului artificial implantat cu declanșarea unui glaucom secundar, uveitei postoperatorii sau a keratopatiei edematobuloase.

În situația necesității implantării unui cristalin artificial de cameră anterioară, după implantarea acestuia, din ambele părți ale haptice superioare se vor efectua iridotomiile respective (Brevet de invenție Nr. 3247) [136]. Problema pe care o rezolvă invenția dată constă în preîntâmpinarea apariției blocului pupilar. Rezultatul constă în simplitatea intervenției microchirurgicale și în profilaxia complicațiilor intra- și postoperatorii.

Metoda dată a fost aplicată la 42 de pacienți cu cataractă legată de vârstă. După efectuarea intervenției microchirurgicale semne de dezvoltare a unui bloc pupilar nu s-au depistat.

8. La practicarea facoemulsificației cu pierdere de vitros după vitrectomie anterioară firul 10-0 se trece prin piciorușul superior al pseudofacului foldabil, ulterior prin inelul capsular ca în final să fie suturat la scleră (Brevet de invenție Nr. 292Z) [137]. Metoda revendicată este simplă în aplicare și puțin costisitoare. Fixarea cristalinului artificial de inelul capsular implantat în sacul cristalinian determină o poziționare corectă a cristalinului implantat.

Metoda dată a fost aplicată la 15 pacienți cu cataractă legată de vârstă matură, care au fost inspectați la 1 an de la intervenția microchirurgicală. S-a apreciat o poziție corectă a pseudofacului implantat cu absența complicațiilor postoperatorii.

9. În cazurile dislocării unui picioruș al pseudofacului în camera anterioară în perioada postoperatorie după o terapie hipotonizantă (2,0 ml Furosemid i/v și tab. Acetazolamidă de 0,25 mg per os) și o midriază maximală (0,3 ml sol. Mezonă 1%) prin presiunea din exterior pe limb cu microspatula s-a reușit re poziția pseudofacului (Brevet de invenție Nr. 5Z) [138]. Problema pe care o rezolvă invenția propusă constă în elaborarea unei metode de înlăturare a dislocării cristalinului artificial printr-o manevră neinvazivă. Prin metoda dată au fost tratați 15 pacienți cu dislocări ale pseudofacului în postoperator, care la 1 an de la tratament au prezentat o poziție corectă a pseudofacului implantat.

6.4. Rezultate comparative în extracția extracapsulară clasică și facoemulsificare în cataracta legată de vârstă

În studiu au fost incluși 200 de pacienți (100 de pacienți operați prin extracție extracapsulară și, respectiv, 100 de pacienți - prin facoemulsificare) cu vârsta de 51-85 de ani, operați în baza cataractei legate de vârstă. Etapele de bază ale extracției extracapsulare (EEC):

- anestezia topică și regională;
- aseptizarea câmpului operator;
- incizia corneană 10⁰⁰-13⁰⁰;
- marcajul capsulei anterioare;
- capsulorexis anterior;
- expresia nucleului cristalinian;
- lavajul maselor cristalinien;
- implantarea cristalinului artificial;

- suturarea plăgii operatorii;
- pansament aseptice.

Etapele de bază ale facoemulsificării:

- anestezia topică și regională (opțional);
- aseptizarea câmpului operator;
- 2 microincizii paralimbale la 15⁰⁰ și 10³⁰;
- marajul capsulei anterioare;
- capsulorexis anterior;
- hidrodisecția și hidrodelineația nucleului cristalinian;
- facoemulsificarea nucleului;
- facoaspirația maselor cristaliniene;
- implantarea cristalinului artificial foldabil prin injector;
- hidroermetizarea plăgilor operatorii;
- pansament aseptice.

Pacienților supuși intervenției microchirurgicale li s-a determinat acuitatea vizuală în dinamică, cu examinarea biomicroscopică la lampa cu fantă.

Lotul inclus în studiu (200 de pacienți) a fost constituit din 101 (50,5%) bărbați și, respectiv, 99 (49,5%) femei.

Toți pacienții supuși intervenției microchirurgicale au fost divizați în 4 categorii conform vârstei: 51-60 de ani; 61-70 de ani; 71-80 de ani, >81 de ani. În studiul efectuat, am observat că majoritatea intervențiilor microchirurgicale au fost efectuate la pacienții cu vârstă cuprinsă între 71 și 80 de ani (42,5%), urmând categoria de vârstă 61-70 de ani (31%), apoi categoria 51-60 de ani (15,5%), cel mai puțini fiind pacienții care depășesc vârsta de 81 de ani (11%).

Astfel, observăm că peak-ul de vârstă este cuprins între 60 și 80 de ani, frecvența adresărilor crescând până la vârsta menționată.

Analiza lotului, în funcție de angajarea pacienților în câmpul muncii, relevă faptul că 77% (154 de pacienți) sunt pensionari; 10,5% (21 de pacienți) au un anumit grad de invaliditate, cauzat de cataracta legată de vârstă și 12,5% (25 de pacienți) sunt angajați. Aceste 23% (angajați și invalizi), reprezintă persoane apte de muncă, iar o chirurgie de succes a cataractei va garanta reîntoarcerea acestora în câmpul muncii, asigurându-se confortul pacienților și, desigur, statul și rudele vor suporta cheltuieli mai reduse pentru întreținerea acestora.

Cataracta legată de vârstă este o maladie progresivă, care debutează la un singur ochi, dar apoi tinde să se extindă bilateral. Ulterior, am analizat repartizarea pacienților operați prin extracția extracapsulară clasică și facoemulsificare după prezența cataractei sau pseudofachiei la globul ocular congener. În baza studiului efectuat (investigarea a 200 de pacienți), s-a constatat că doar 1% dintre pacienții examinați nu prezentau cataractă sau pseudofachie la globul congener. Celelalte 99% din cazuri prezentau diverse forme evolutive ale cataractei legate de vârstă: cataractă incipientă – 40%; cataractă nematură – 21%; cataractă aproape matură – 7%; cataractă matură – 3%; pseudofachie – 26%. Un procent mic reprezintă anoftalmul sau subatrofia globului ocular congener – 2%.

Distribuția pacienților operați prin extracție extracapsulară în baza maladiilor concomitente [139, 140]:

- Hipertensiune arterială – 46% (46 de cazuri);
- Cardiopatie ischemică - 32% (32 de cazuri);
- Diabet zaharat – 9% (9 cazuri);
- Glaucom – 5% (5 cazuri);
- Hepatită virală – 3% (3 cazuri).

Respectiv, distribuția pacienților operați prin facoemulsificare în baza maladiilor concomitente a semnificat:

- Hipertensiune arterială – 51% (51 de cazuri);
- Cardiopatie ischemică (CPI) - 34% (34 de cazuri);
- Diabet zaharat – 11% (11 cazuri);
- Glaucom – 8% (8 cazuri);
- Hepatită virală – 5% (5 cazuri);
- Sechele ale uveitei – 3% (3 cazuri);
- Subluxația cristalinului – 2% (2 cazuri);
- Degenerescenta maculară legată de vârstă – 1% (1 caz).

Analizând evoluția patologiei, s-a constatat că majoritatea pacienților acuză apariția primelor semne ale maladei, manifestate prin diminuarea acuității vizuale acum 1-2 ani – 48% (96 de pacienți), de >2 ani – 36,5% (73 de pacienți), 15,5% (31) din pacienți prezentând acuze de mai puțin de un an.

Literatura de specialitate confirmă faptul că cataracta legată de vârstă este un proces relativ lent, în genere, indolor (excepție fiind cataracta intumescentă și hiper matură), iar principala cauză de adresabilitate fiind scăderea acuității vizuale, acest fapt adevărându-se și în cazul nostru.

A fost efectuată și analiza comparativă în funcție de faza cataractei legate de vârstă. Astfel, relevăm faptul că majoritatea cazurilor din studiu o constituie cataracta legată de vârstă matură – 45% (90 de pacienți), urmând grupul pacienților cu cataractă legată de vârstă nematură – 40,5% (81 de pacienți), apoi pacienții cu cataractă legată de vârstă aproape matură – 14% (28 de pacienți), grupul cel mai mic fiind format din pacienții cu cataractă hipermetură – 0,5% (1 pacient). Faptul că majoritatea pacienților se adresează în stadiul de cataractă legată de vârstă matură se explică prin raționamentul că în această fază a maladiei diminuează dramatic acuitatea vizuală, ceea ce impune pacientul să se adreseze pentru tratament specializat.

Toți pacienții incluși în studiu, au fost operați prin inserție ulterioară în camera posterioară a unui pseudofac. Cristalinul este un detaliu important în chirurgia cataractei. De el depinde în mare măsură confortul pacientului, acuitatea vizuală și ratele opacifierii postoperatorii.

În studiul nostru, majoritatea pacienților au beneficiat de implantarea cristalinului Alcon Foldabil (42%), urmând respectiv Hanita Lenses (31%), Eyekon (14%), Bausch&Lomb (9%) și US 301 (4%). Deci, pacienții operați prin facoemulsificare au beneficiat mai des de un cristalin Alcon sau Bausch&Lomb, iar cei operați prin EEC - de Hanita și Eyekon.

Alegerea puterii optime a cristalinului artificial constituie altă cheie de succes în tratamentul cataractei legate de vârstă. La pacienții incluși în studiul nostru, decelăm frecvența maximă a cristalinului de 22 de dioptrii (24,5%), urmată de 21 de dioptrii (23,5%), apoi 20 de dioptrii (18,5%), 23 de dioptrii (10,5%), 19 dioptrii (9%), 18 dioptrii (5,5%), 5% au primit un cristalin artificial cu o putere mai mare de 24 de dioptrii, iar 2,5% - un cristalin cu puterea mai mică de 17 dioptrii.

Ideal ar fi să folosim pseudofaci care ar avea puterea de refracție identică cu cea a cristalinului natural, ținând cont, totodată, de corecțiile suplimentare (miopii, hipermetropii induse de vârstă). Puterea de refracție a cristalinului natural este de aproximativ 18-20 de dioptrii.

Comparând subploturile în dependență de vârstă, decelăm că vârsta medie la pacienții operați prin facoemulsificare este de 69,12 ani, iar a celor operați prin EEC este de 71,32 de ani. Analiza statistică a datelor nu evidențiază diferențe statistice semnificative, $p > 0,05$ ($t_{\text{calculat}} - 1,90$; $t_{\text{critic}} - 1,97$); fapt așteptat întrucât nu există o vârstă fixă la care ar apărea cataracta.

Intervenția chirurgicală este unica metodă eficientă de tratament. Ne-am propus analiza spectrului de intervenții chirurgicale în funcție de tipul cataractei. Astfel, observăm că pacienții cu cataractă nematură au tendința să fie operați mai des cu ajutorul facoemulsificării – 54%; iar cei cu cataractă matură - prin extracție extracapsulară a cristalinului – 59%,

cataracta aproape matură fiind operată egal prin ambele tehnici, câte 50%. Analiza statistică a datelor cu ajutorul parametrului t-Student decelează diferențe semnificative statistic atât în spectrul intervențiilor chirurgicale pentru cataracta nematură, fiind operată mai des prin facoemulsificare ($t_{\text{calculat}}=4,04$; $p<0,001$); iar cataracta matură fiind veridic statistic mai des operată prin extracție extracapsulară a cristalinului ($t_{\text{calculat}}=3,98$; $p<0,001$). Rezultatele studiului sunt în concordanță cu protocoalele internaționale, care recomandă efectuarea facoemulsificării în cataractele nemature, cu nucleu moale, incomplet indurat, iar EEC în cataractele mature și hiperature (cu nucleu dens, dur). Raționamentul doar se bazează pe faptul că utilizarea facoemulsificării la cataractele dure, se asociază cu rate înalte ale complicațiilor (edem macular și descemetită corneană), survenite în urma folosirii pentru o perioadă mai îndelungată a ultrasunetelor, necesare pentru fragmentarea cristalinului [8].

Efectuând o analiză comparativă a loturilor privind tipul de intervenție, în funcție de locul de trai, observăm că pacienții din mediul rural sunt operați mai des prin extracție extracapsulară a cristalinului – 57%, în timp ce pacienții domiciliați în mediul urban sunt operați mai des prin facoemulsificare – 67%. Analiza statistică pune în evidență o diferență semnificativă între loturi conform acestui parametru ($t_{\text{calculat}}=5,11$; $p<0,001$). Realitatea dată, reiese din faptul că majoritatea pacienților din mediul rural ajung la tratament specializat cu cataractă matură (48%), astfel pentru ei EEC este o tehnică mai adaptată cristalinului indurat; iar pacienții urbani prezintă rate mai înalte ale cataractei nemature (47%), astfel facoemulsificarea este o metodă optimă în acest caz.

Acuitatea vizuală este una din funcțiile fundamentale ale analizatorului vizual, ea fiind prima afectată în cataracta legată de vârstă și tot ea fiind principalul criteriu monitorizat postoperator. Din aceste considerente am comparat subploturile în baza AV.

Preoperator, constatăm că la pacienții operați prin EEC, AV se încadrează în intervalele PLC -0,04-61%, fiind expresia unei cataracte mature; la facoemulsificare acuitatea vizuală se încadrează în intervalul 0,01-0,3. Prelucrarea statistică a datelor depistează diferențe veridice în compartimentele PLC (mai mult EEC, $p<0,001$), și în compartimentul 0,01-0,04 (mai mult FCO, $p<0,05$). Astfel, acuitatea vizuală preoperator este net superioară la pacienții operați prin facoemulsificare deoarece majoritatea din ei ajung la tratament specializat în stadiul de cataractă nematură, care mai asigură o oarecare acuitate vizuală.

Acuitatea vizuală postoperator (cu corecție) reflectă în mod direct rezultatele fiecărei tehnici în parte, compararea loturilor în funcție de acest criteriu fiind una principială. Pacienții operați prin EEC prezintă următoarele rezultate: 2% în intervalul 0,01-0,09; 56% în intervalul 0,1-0,3; 39% în intervalul 0,4-0,6; 3% în intervalul 0,7-0,9 și niciun pacient cu acuitate postoperatorie 1,0. La rândul lor, pacienții operați prin facoemulsificare prezintă următoarele

performanțe vizuale (cu corecție) postoperator: 3% în intervalul 0,01-0,09; 34% în intervalul 0,1-0,3; 37% în intervalul 0,4-0,6; 13% în intervalul 0,7-0,9 și 13% dintre pacienți au fost externați având acuitate vizuală egală cu 1,0. Prelucrarea statistică a datelor decelează diferențe semnificative statistic pentru următoarele categorii: mai mulți pacienți operați prin EEC sunt externați cu acuitatea vizuală cuprinsă în limitele 0,1-0,3 ($p < 0,001$), totodată, semnificativ mai mulți pacienți operați prin facoemulsificare sunt externați, având acuitate vizuală 0,7-1,0 ($p < 0,001$). Astfel, observăm că rezultatele postoperatorii la pacienții operați prin facoemulsificare sunt net superioare celor operați cu EEC clasică, înregistrându-se inclusiv valori extreme de 0,7-1,0.

Numărul zilelor de spitalizare este un alt criteriu important în chirurgia actuală a cataractei. În studiul nostru, pacienții operați prin facoemulsificare au fost spitalizați în medie 4,4 zile, iar pacienții operați prin EEC clasică au fost internați în medie 6,56 zile. Analiza statistică evidențiază diferențe veridice conform acestui parametru, la pacienții operați prin facoemulsificare, perioada de spitalizare fiind semnificativ mai mică.

Acest lucru presupune un șir de privilegii: complicații postoperatorii mai puține, recuperare postoperatorie mai rapidă și, desigur, un cost final al intervenției chirurgicale mai mic.

Complicațiile postoperatorii constituie un alt compartiment important în chirurgia cataractei. În urma analizei, s-a constatat că facoemulsificarea cataractei se asociază mai rar cu edem cornean (25% vs 72%) și descemetită (4% vs 20%) postoperatorie, în timp ce EEC clasică este asociată cu rate mai înalte ale glaucomului secundar (7% vs 1%) și ale maselor restante (4% EEC vs 0% facoemulsificare), toate aceste date având o semnificație statistic veridică.

Deci, putem constata că cataracta legată de vârstă afectează, de regulă, ambii ochi, evoluând lent și asimetric, iar rezultatele postoperatorii după facoemulsificare fiind superioare celor de după extracția extracapsulară clasică [141].

Concluzii la capitolul 6

1. Un nivel major al radiației ultraviolete (UVA și UVB) s-a depistat în zona sudică a Republicii Moldova.
2. În cadrul cataractei legate de vârstă incipiente s-a depistat o majorare a activității prooxidante totale cu diminuarea activității antioxidante totale în lichidul lacrimal (modificările fiind majorate la pacienții din zona sudică a Republicii).
3. O reglare mai eficientă a activității prooxidante totale și a activității antioxidante totale, la aplicarea colirelor cu sen-cătălină și Quinax a fost determinate la administrarea quinaxului, cu frecvența instilațiilor de 3 ori/zi. Progresia cataractei

legate de vârstă incipiente, determinate biomicroscopic și prin vizometrie a fost mai redusă la pacienții care au administrat Quinaxul.

4. Utilizarea subconjunctivală a preparatului autohton BioR 5% - 0,5 ml poate fi o alternativă a dexametazonei în tratamentul edemului cornean, survenit în perioada postoperatorie precoce. S-a depistat o acțiune net superioară, comparativ cu dexametazona, a preparatului BioR în profilaxia și tratamentul sindromului “ochiului uscat” după extracția extracapsulară a cataractei legate de vârstă cu implant de cristalin artificial.
5. Conceptul tratamentului conservativ al cataractei legate de vârstă rămâne a fi o perspectivă de viitor, iar schemele medicației terapeutice în preoperator și postoperator la bolnavii cu cataractă legată de vârstă sunt binevenite.
6. Actualmente microchirurgia cataractei legate de vârstă necesită în permanență elemente de inovație ale etapelor de extracție extracapsulară clasică și facoemulsificare.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Cataracta legată de vârstă (CLV) excelează prin 2 entități clar configurate în câmpul medico-social și conceptual.

Astfel, pe o parte CLV este cea mai frecventă formă a cataractei, care evoluează inițial la un ochi, iar ulterior la ambii, și se dezvoltă odată cu vârsta ca o formă iminentă de îmbătrânire a ochiului, conducând la periclitatea și pierderea vederii. Rata estimativă a CLV la persoanele cu vârsta peste 60 de ani atinge în medie cote de 70% și astfel reprezintă o problemă notabilă nu numai medicală, dar și socială.

Pe de altă parte, CLV, deși este o maladie oculară intens studiată pe parcursul a mai multor decenii, se impune printr-un apanaj fiziopatologic limitat, fapt ce nu a încununat cu succes încercările de a elabora strategii farmacologice de prevenire și tratament al procesului de opacifiere a cristalinului.

Manifestările clinice ale CLV sunt în dependență de prezența factorilor de risc și a comorbidităților ce compromit homeostazia organismului, gender, geografia habitatului, profesia pacientului etc., care per ansamblu impun amprentă și asupra mecanismelor patogenice [97, 102, 138, 139, 141].

Intervenția microchirurgicală de extracție cu implantarea de cristalin artificial rămâne la ora actuală cea mai eficientă manevră de tratament a cataractei legate de vârstă [83, 142-148].

Rezultatele unui număr mare de cercetări direcționate spre elucidarea fiziopatologiei CLV au consolidat rolul stresului oxidativ în alterarea cristalinului. Speciile reactive de oxigen și azot acționează în contiguitate cu stresul osmotice determinat de acumularea sorbitolului în calea poliol de metabolizare a glucozei în fructoză, prin ce se conduce la periclitatea sistemului glutatone-redox grație epuizării NADP(H).

Razele ultraviolete reprezintă un factor natural de augmentare a procesului de sinteză a radicalilor liberi de oxigen, predilect de celulele epiteliale ale capsulei cristalinului, iar cuantificarea acestui factor reprezintă un instrument de estimare a factorului de risc plauzibil privind hazardul declanșării și evoluției CLV [101, 149, 150, 151].

Tratamentul medicamentos al cataractei legate de vârstă continuă să fie în mare parte bazat pe metodele de atenuare a activității prooxidante, a injuriilor capsulare, precum și pe efectul reconfortant al remediilor privind restabilirea arhitecturii componentelor fibrilare ale cristalinului [98, 99, 140, 152].

Remediul autohton BIO-R elaborat pe baza extractului din *Spirulina Platensis* a demonstrat proprietăți proliferativ-reparative concludente, asociate de efectul antioxidant

notabil, a fost utilizat de noi nu numai în tratamentul CLV, dar și în tratamentul sindromului „ochiului uscat” și al keratopatiilor [104].

Diabetul zaharat, recunoscut drept o maladie asociată de activarea stresului oxidativ cauzată de hiperglicemie accelerează notabil evoluția CLV, la care noimă este stipulat și rolul important al procesului de glicare neenzimatică a proteinelor (fibrele de collagen ale capsulei și cortexului cristalin), fapt ce conduce la dezorganizarea structurală a acestor fibre și opacifierea cristalinului [142, 153, 154, 155, 156, 157] și impune tactici terapeutice distincte [123].

Trialul de calibru WES (Waterloo Eye Study) realizat în 2012 în Canada a stabilit pe un lot de 6397 de persoane că în diabetul zaharat de tip II cataracta legată de vârstă se dezvoltă în medie cu 7 ani mai precoce [158].

În plan fiziopatologic 3 mecanisme oportune se anunță în exegeza rolului hiperglicemiei în evoluția CLV: (1) glicarea neenzimatică a proteinelor, (2) activarea stresului oxidativ și (3) activarea căii poliol în procesul de acumulare a glucozei. Mai mult, la pacienții cu diabet evoluția CLV este asociată de un polimorfism mononucleotidic în cromozomul 3, care rezultă în modificarea expresiei receptorului nuclear de tip 2 contra acidul retinoic. Retinoizii sunt nemijlocit implicați, după cum se știe, în promovarea efectului antioxidant al vitaminei A.

C.Becker și col. (2018) au stabilit prin analiza regresiei logistice că impactul diabetului asupra evoluției CLV este potențat în asocierea diferitor factori și condiții, care *per se* activează și susțin stresul oxidativ, cum ar fi disfuncția endotelială, activarea neuroendocrină, tabagismul și obezitatea [156].

Astfel, este în exercițiu o interfață patogenică cu paternul unui continuum demarcat prin dovezi clinico-experimentale suficiente: hiperglicemie – stres oxidativ – inflamație – glicare neenzimatică - dezorganizare structurală a matricei extracelulare.

În acest contur inflamația este la ora actuală un obiectiv comun al cercetărilor patogeniei maladiilor endocrine, cardiovasculare, neurodegenerative, etc., anume prin capacitatea sa de a oferi un caracter sustenabil leziunilor și remodelărilor tisulare, inclusiv datorită diseminării endocrine prin intermediul citokinelor iminente, cât și prin statusul de legături reciproce și interdependente cu stresul oxidativ, procesele proliferative, de creștere și migrație celulară.

Hipertensiunea arterială, în primul rând, forma malignă de evoluție are drept consecință agresivitatea evolutivă a CLV, acompaniată de anumite particularități clinico-diagnostice [125].

Estimarea inflamației subclinice, definită de asemenea ca inflamație sistemică sau cronică are la bază cel mai complex panou multi-marker, constituit din citokine proinflamatoare, citokine antiinflamatoare, chemokine, factori de creștere, molecule de adeziune intercelulară etc.

Sub acest aspect este de menționat poziția slab conturată a inflamației în jalonarea conceptuală a patogeniei CLV, cu toate că plauzibilitatea rolului acesteia reiese cel puțin din faptul, că inflamația sistemică este, analogic stresului oxidativ, potențată odată cu vârsta.

Astfel, unul din obiectivele de fond al cercetării prezente s-a proiectat pe studiul rolului inflamației sistemice în patogenia cataractei legate de vârstă.

Pentru realizarea acestui obiectiv s-a aplicat strategia multi-marker, privind determinarea în umoarea apoasă (UA) la pacienții cu diferite forme de CLV a citokinelor proinflamatoare (23 de markeri) și antiinflamatoare (6 markeri), chemokinelor (6 markeri) și factorilor de creștere (6 markeri), care sunt *per ansamblu* markerii de bază ai inflamației. Umoarea apoasă s-a obținut cu seringă în cantitate de 0,1 ml în timpul operației până la deschiderea camerei anterioare. Toți markerii inflamației s-au determinat prin metoda de imunofluorescență de estimare Multiplex [72, 73] în laboratorul de Biologie moleculară și structurală a Institutului Max Planck din Germania (Bad Nauheim) cu sprijinul tehnico-metodologic al dlui prof. S.Costin.

În vederea aprecierii devierilor concentrației markerilor și semnificației acestora drept indici de referință au servit markerii preluați din UA de la 23 de persoane cu leziuni traumatice ale conjunctivei – lotul de referință (vârsta medie - $68,9 \pm 6,7$ ani).

Pentru a stabili rolul inflamației în patogenia CLV la pacienții cu comorbidități ce excelează printr-un status proinflamator, markerii inflamației s-au apreciat la asocierea hepatitei cronice, gastritei și colitei cronice, colecistitei cronice, hipertensiunii arteriale și cardiomiopatiei ischemice.

Una din țintele evaluării clinice a CLV a fost aprecierea unei legități de repartizare a opacității cristalinului pe cele 4 cadrane anatomice, astfel că markerii inflamației au fost determinați în:

- CLV cu opacitate din cadranul infero-nazal;
- CLV cu opacitate din cadranul supero-nazal;
- CLV cu opacitate din cadranul temporo-inferior;
- CLV cu opacitate din cadranul temporo-superior.

Un alt obiectiv a avut drept țintă evaluarea la pacienții cu CLV a gradului de activare a stresului oxidativ prin determinarea în lichidul lacrimal a 2 markeri de bază: activitatea prooxidantă totală și activitatea antioxidantă totală. Lotul de referință a fost format din 20 de persoane sănătoase.

Studiul de cohortă prospectiv a vizat evaluarea efectului formulei terapeutice Aspirină + Aevit + Quinax aplicată la 30 de pacienți cu cataractă legată de vârstă incipientă timp de 1 an asupra:

1. Markerilor statusului inflamator în umoarea apoasă și ai stresului oxidativ în lichidul lacrimal. Markerii stresului oxidativ au fost determinați până la administrarea preparatelor și pe parcursul spitalizării.
2. Asupra edemului cornean postoperator.

De remarcat că formula terapeutică aplicată Aevit + Quinax + ochelari cu protecție ultravioletă a fost de asemenea atestată la pacienții cu CLV și patentată [76].

Studiul de cohortă prospectiv a avut la bază de asemenea estimarea markerilor stresului oxidativ în lichidul lacrimal la distanța de 1, 3 și 7 zile după intervenția microchirurgicală prin extracția extracapsulară a cataractei cu implant de cristalin artificial, precum și monitorizarea indicilor la distanța de 3 luni și 1 an la pacienții cu cataractă secundară după extracția extracapsulară a cataractei legate de vârstă (cu sau fără cristalin artificial).

În plus s-a estimat efectul tratamentului antioxidant de durată (aevit, per os, 3 cure/an) la pacienții cu afachie sau pseudofachie.

Pentru elucidarea inerențelor structurale ale cataractei legate de vârstă s-a realizat un studiu morfologic care a cuprins examinarea electronoptică și imunohistochimică cu fluorescență a 22 de capsule anterioare ale cristalinului opacificat preluate în timpul intervenției microchirurgicale aplicate la pacienții cu CLV cu diferite forme și paterne evolutive (CLV incipientă, intumescență, și matură, CLV capsulară, corticală și nucleară) de către dl prof.S.Costin, șeful laboratorului de Biologie moleculară și structurală a Institutului Max Planck din Germania (Bad Nauheim).

Procesarea statistică a materialului cifric obținut s-a efectuat prin aplicarea manevrelor statistice acceptate pentru studiile medico-biologice, utilizând programul Microsoft-Statistica-09.

Etapele de procesare statistică au inclus:

1. Aplicarea testului Kolmogorov-Samoilov.
2. La distribuirea uniformă pe percentile semnificația s-a estimat prin testul t-Student.
3. La distribuirea neuniformă pe percentile semnificația s-a estimat prin testul Mann Whitney, folosind Mediana și intervalul de confidențialitate.

Valorile parametrice au fost exprimate ca $M \pm SD$ (media $\pm$ devierea standard).

Valoarea predictivă a markerului de inflamație privind riscul CLV s-a apreciat prin determinarea riscului relativ.

Datele obținute cu referire la modificarea nivelurilor citokinelor pro-inflamatoare și anti-inflamatoare în UA la pacienții cu cele 3 paterne evolutive ale CLV (incipientă, intumescentă, matură) indică cu certitudine fenomenul de potențare a răspunsului inflamator.

Se remarcă în acest context creșterea semnificativă a citokinei trigger a răspunsului inflamator, IL-1beta cu 34,9% deja în CLV incipientă. Markerul dat elevează printr-un increment mai mult ca dublu la pacienții cu CLV matură comparativ cu cataracta incipientă.

Citokinele pro-inflamatoare principale, expresia cărora este stimulată de IL-1beta, au fost identificate semnificativ majorate deja în CLV incipientă: IL-6 și TNF-alpha. Analogic IL-1beta aceste citokine ating valori maxime la pacienții cu CLV matură.

Cu privire la modificarea altor 2 citokine pro-inflamatoare cu rol însmenat în promovarea inflamației, IL-8 și IL-18 trebuie de menționat creșterea lor semnificativă în UA la pacienții cu CLV intumescentă și, în special, matură.

IL-18 reprezintă o citokină eliberată de limfocitele T activate cu acțiune activatoare asupra neutrofilelor, care poate acționa ca factor ce inhibă angiogeneza, diminuând neovascularizarea corneei și retinei.

X.Jin și col. (2018) consideră că IL-1beta, IL-6, IL-8 și IL-18 sunt implicate în geneza piroptozei, care este actualmente coroborată drept un mecanism notabil al cataractei [161]. Autorii au stabilit activarea în CLV a caspazei 1, nivelul expresiei al căreia se corelează în proporție directă cu expresia IL-1beta, care poate fi și produsul activării inflamatorului responsabil de piroptoză.

Astfel, piroptoza celulei epiteliale a capsulei cristalinului poate fi un element însemnat al patogeniei CLV, aceasta fiind activată de citokinele pro-inflamatorii.

Prin urmare, piroptoza are valențe pertinente să devină o țintă de profilaxie primară și secundară a cataractei legate de vârstă, iar predictorii acesteia (citokinele pro-inflamatoare) – indicatori de diagnostic și prognostic.

Piroptoza, apoptoza și răspunsul inflamator al celulei epiteliale a capsulei cristalinului sunt indispensabile de gradul de angiogeneză.

IL-12, o altă citokină pro-inflamatoare cu acțiune inhibitoare asupra angiogenezei este semnificativ majorată la pacienții cu CLV matură cu peste 56%.

Camera anterioară a ochiului se impune prin privilegiu imun. Totodată, la pacienții cu CLV se constată o activare a limfocitelor CD4-Th1 în baza creșterii conținutului de

interferon-gamma deja la pacienții cu CLV incipientă. Gradul de elevare a citokinei pro-inflamatoare față de markerul martor notează cote de 78,2%.

J.Pavan și col. (2013) au relatat în acest context creșterea în CLV atât a interferonului-gamma, cât și a IgG [160]. Creșterea expresiei unor citokine ale inflamației atât în sânge, cât și în UA a fost demonstrată și în alte studii [161, 162, 163, 164]. Augmentarea răspunsului inflamator la pacienții cu cataractă legată de vârstă a fost în alte studii asociată de activarea stresului oxidativ [165-169], iar afecțiunile traumatice ale ochiului însoțite de un răspuns inflamator local accentuat reprezintă un factor de risc al CLV [170, 171, 172].

Cercetările noastre au arătat și creșterea semnificativă a IL-17 la pacienții cu CLV matură cu circa 60%. Această citokină este eliberată de celulele CD4-Th17 și posedă o acțiune pro-inflamatoare concludentă prin stimularea producției citokinelor de către fibroblaste, endoteliocite și epiteliocele. Expresia IL-17 este decelată în corneea afectată cu virusul herpes simplex, în care este prezent procesul de neovascularizare.

Astfel, în CLV este prezent răspunsul imun mediat celular, citokinele explorate indicând asupra rolului celulelor CD4-Th1 și CD4-Th17.

O evidență importantă din punct de vedere conceptual obținută în studiul nostru este caracterul neschimbător al IL-5, IL-7, IL-15, IL-21, IL-22 și IL-31 în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă.

Este remarcabilă creșterea semnificativă a IL-23, citokină pro-inflamatoare recunoscută prin acțiunea sa de stimulare a angiogenezei, ținta fiind VEGF (factorul de creștere a endoteliului vascular).

Activarea răspunsului inflamator la pacienții cu CLV a fost dovedită în studiul nostru și prin micșorarea unor citokine anti-inflamatoare importante în umoarea apoasă.

Merită atenție deprecierea semnificativă a conținutului în UA a antagonistului receptorului IL-1beta la pacienții cu CLV incipientă, reculul devenind mai pronunțat în forma matură a cataractei. Un declin similar a suportat și IL-10, care acționează inhibitor asupra expresiei diferitor chemokine. Cu toate acestea IL-4, o altă citokină anti-inflamatoare importantă, nu a demonstrat devieri semnificative față de markerul martor.

Y.Zheng și col. (2018) au determinat 22 de citokine (interleukine pro- și anti-inflamatoare, chemokine, factori de creștere) în umoarea apoasă la 71 de adulți cu vârstă cuprinsă între 22 și 106 ani [175]. Autorii au stabilit că odată cu vârsta umoarea apoasă devine pro-inflamatoare și pro-angiogenică, fapt manifestat prin elevarea conținutului de INF-gamma, IL-6, IL-13, VEGF-A, CCL-2 și reducerea IL-4. Aceste rezultate sunt în contiguitate cu entitățile conceptuale inerente datelor studiului dat, confirmând rolul inflamației în promovarea aportului vârstei ca factor de risk independent în evoluția cataractei legate de

vârstă. Prin urmare, atenuarea inflamației sistemice se anunță un mijloc important de îndepărtare în timp a începutului CLV.

Îmbătrânirea *per ansamblu* a organismului cauzează imunosenescență, care perturbă imunitatea înăscută și adaptivă, fapt ce se manifestă prin activitate pro-inflamatoare și perturbarea raportului duferitor factori de creștere cu activarea stresului oxidativ datorită incompetenței sistemului antioxidant [176]. Imunosenescența în cadrul îmbătrânirii conduce la instalarea fenomenului de parainflamație. S.Atienzar-Aroca și col. (2016) aduc la apel în acest context rolul de susținere a angiogenezei de către radicalii liberi de oxigen, sinteza excesivă a cărora este potențată de citokinele pro-inflamatoare [177].

Inflamația sistemică la noima fiziopatologiei CLV consemnează creșterea în paralel a citokinelor pro-inflamatorii principale (IL-1, IL-6, TNF-alpha) atât în ser, cât și în umoarea apoasă, fapt confirmat și în alte studii [178, 179]. Astfel, comorbiditățile care asociază fenomenul de îmbătrânire și excelează prin activarea inflamației sistemice și stresului oxidativ (în primul rând diabetul zaharat) accelerează declanșarea CLV. La această conotație, S.Singh și col. (2019) au demonstrat, că la persoanele cu valori elevate peste 6,5% a hemoglobinei glicate (HbA1c) riscul dezvoltării CLV este semnificativ crescut [180].

Glicarea proteinelor din componența cristalinului în cadrul hiperglicemiei persistente se produce prin intermediul receptorilor activați de RLO și citokinele pro-inflamatoare și rezultă în deranjamente structurale ale fibrelor capsulei anterioare și corpului cortical, fapt ce rezultă în opacifierea cristalinului [181].

Nivelul IL-33 în UA nu s-a impus prin diminuare semnificativă, deși receptorul solubil, ST2, acceptat drept un marker pro-inflamator, a fost decelat în UA în cantități semnificativ majorate atât în CLV incipientă, cât și în forma matură. De menționat corelarea pozitivă între ST2 și nivelul IL-1beta în umoarea apoasă. Acțiunea lor comună este coroborată drept un mecanism de declanșare a piroptozei și un mecanism patogenetic al cataractei conform relatării lui X.Jin și col. (2018), care susțin, totodată, și ipoteza potențării acestei acțiuni de către peroxidul de hidrogen, radical liber de oxigen decelat în cantități sporite în umoarea apoasă la pacienții cu CLV [182].

Se anunță importantă micșorarea fetuinei-A, o citokină anti-inflamaotare de natură glicoproteică, atestată depreciață în CLV și de alți autori [183, 184]. Efectele de bază ale fetuinei - A constau în micșorarea activității factorilor de creștere, ameliorarea proceselor de remodelare a peretelui vascular și calcificare a acestuia. La ora actuală sunt relatări care indică caracterul modificării fetuinei - A în umoarea apoasă în diferite patologii oculare, *imprimis* glaucom și retinopatie [185].

Rezultatul cooperării între citokinele pro- și anti-inflamatoare în cadrul imunogenezei mediate umoral și, în special, celular este influențat de către chemokine, citokine menite să asigure chemotactismul celulelor pro-inflamatoare.

În studiul nostru am determinat în UA la pacienții cu CLV 6 chemokine, nivelul cărora a fost corelat cu alți mediatori explorați ai inflamației.

Conținutul CCL-11 și CCL-24, chemokine produse activ de keratocitele corneei, macrofagele CD68 și fibroblastele conjunctivei nu s-au decelat modificate în raport cu markerul martor.

Totodată este de menționat chemotactismul accentuat în CLV a mononuclearelor. Conținutul proteinei chemoatractante a monocitelor sau CCL2 este semnificativ crescut cu o pantă de ascensiune de la CLV incipientă la forma matură.

Important este, că răspunsul inflamator accentuat în perioada postoperatorie incipientă decelat la pacienții cu CLV se consideră datorat creșterii CCL2 sau MCP-1.

Implicarea monocitelor în remodelarea matricei extracelulare din stratul epitelial al capsulei poate fi coroborată prin efectul CCL2 de facilitare a efluxului umoarei apoase. În plus, conținutul CCL2 se corelează autentic cu conținutul TNF-alpha, citokină secretată predilect de macrofage (subtipul M1). Valoarea coeficientului de corelare crește de la +0,582 ($p < 0,001$) în CLV incipientă până la +0,624 ($p < 0,001$) în CLV matură.

Cu toate acestea inhibiția migrării macrofagelor, un fenomen consecutiv expresiei CCL2 nu este inerentă CLV inciente și intumescete, întrucât chemokinele importante în acest sens, CCL3 și CCL4 nu au elevat semnificativ față de markerul martor. Dar, la pacienții cu CLV matură sporul acestor chemokine este semnificativ și se notează la cote medii de 49-50%, fapt ce ar fi o fațetă patogenică importantă în vederea exacerbarii cataractei.

Acumularea macrofagelor în matricea extracelulară a stratului unicelular de epitelioците poate fi considerat un factor de activarea stresului oxidativ, dată fiind cunoscută abilitatea macrofagelor de eliberare a radicalilor liberi de oxigen. La această conotație este oportună creșterea semnificativă a conținutului de SDF-1alpha în toate formele de CLV, o chemokină care se atestă majorată în diferite stări patologice asociate de stresul oxidativ. Un loc deosebit al acestei citokine în patogenia CLV ar fi determinat de efectul ei de a stimula angiogeneza, un efect similar acțiunii VEGF-A [186]. Este cunoscută elevarea nivelurilor circulante ale SDF-1alpha și VEGF-A în diferite stări patologice asociate de angieneză augmentată (ex. tumori de diferită origine).

Remodelarea matricei extracelulare pe fondalul activării răspunsului inflamator și a stresului oxidativ este influențată de factorii de creștere.

Rezultatele noastre indică creșterea semnificativă a conținutului din UA a VEGF-A și FGF-2 în toate formele CLV. Factorul placentar de creștere care face parte din familia VEGF cu acțiune de stimulare a angiogenezei (în special acest proces este activ în cornee) s-a decelat semnificativ majorat doar la pacienții cu CLV matură.

A.Marneros (2016) consideră că acțiunea VEGF-A nu se limitează doar la efectele iminente unui factor de creștere, dar se interferează și în sistemul intracelular de declanșare a expresiei RLO și IL-1beta [187]. Mai mult decât atât, creșterea VEGF-A se corelează cu activarea inflamasonului, care prin activarea caspazei 1 mediată de IL-1beta poate induce apoptoza celulară în detrimentul capacității regenerative a epiteliului capsulei anterioare. Remarcabilă în acest context este relatarea lui M.Falcao și J.Beato (2017), care aduce la apel beneficiul post-operator al cataractei dacă corecția prin facoemulsie se realizează concomitent cu administrarea în corpul vitros a anticorpului către VEGF-A, pentru a anihila efectele acestui factor de creștere [188].

La nivelul ochiului VEGF-A este cunoscut ca un factor ce leagă activ proteoglicanii din familia heparan-sulfat, expesați în abundență în capsula cristalinului [189]. De menționat, că VEGF este expresat în matricea extracelulară sub acțiunea proteolitică a metaloproteinazelor, în special MMP-2 și MMP-9 [190, 191, 192].

Expresia metaloproteinazelor în capsula cristaliniană crește sub acțiunea RLO și a citokinelor pro-inflamatoare [193, 194, 195]. Poate fi plauzibilă ipoteza unei corelări directe robuste între expresia metaloproteinazelor capsulei și expresia VEGF-A, dată fiind documentată legătura strânsă dintre expresia xantin-oxidazei (enzimă expresată opulent în capsula cristaliniană generatoare de RLO și de stimulare a expresiei metaloproteinazelor) și factorul de creștere al endoteliului vascular [196, 197].

Semnificația patogenică a creșterii factorului de creștere a fibroblastelor 2 este coagulată prin capacitatea acestuia de a induce și augmenta proliferarea, migrarea și diferențierea celulelor epiteliului din cristalin.

Prin urmare, citokinele pro-inflamatoare care declanșează creșterea expresiei factorilor de creștere pot induce nu numai piroptoza celulelor epiteliale din capsula cristalinului, dar și proliferarea lor exagerată, ce ar fi un factor de contribuire la dezvoltarea opacității.

Activarea FGF-2 de către citokinele pro-inflamatoare, cât și radicalii liberi de oxigen trădează stimularea sintezei de collagen de către fibroblaste. Celulele epiteliale ale capsulei cristalinienne sunt importante în menținerea homeostaziei cristalinului, iar alterarea lor structurală cât și cantitativă conduc la fenomenul de opacitate. Factorul de transformare a creșterii 1beta secretat în umoarea apoasă este recunoscut în patogenia CLV prin abilitatea sa de a stimula proliferarea celulelor epiteliale. Acest efect este concludent potențat în prezența

FGF-2, expresia căruia este crescută sub acțiunea citokinelor pro-inflamatoare și radicalilor liberi de oxigen [198, 199]. P.Chang (2018) a demonstrat, că radiația stresogenă oculară alterează capsula normală umană în cultură de celule prin intermediul creșterii expresiei mai multor citokine, printre care este și FGF-2 [200]. Autorul a constatat o creștere a expresiei FGF-2 de până al 8 ori timp de 30 de min pe fondalul dublării expresiei TGF-1beta, fapt ce a condus la apariția unor injurii ale cristalinului iminente cataractei.

B.Boswell și col. (2017) consideră că TGF-1beta are și rol pozitiv în homeostazia cristalinului și poate preveni evoluția CLV [201]. Acest beneficiu ar fi legat de acțiunea inhibitoare a TGF-1beta asupra expresiei inflamatorului și piroptozei, apoptozei celulare și proliferării celulelor epiteliale. Autorii coroborează dualitatea de acțiune a TGF-1beta în baza gradului de acțiune a conținutului acestuia în umoarea apoasă.

Aportul patogenic al inflamației în evoluția CLV este confirmat nu numai prin creșterea sporului citokinelor pro-inflamatoare de la forma incipientă la cea matură, dar și prin valori mai înalte ale markerilor de bază (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, VEGF-A) în CLV nucleară comparativ cu CLV capsulară.

Mai mult decât atât, conținutul citokinelor pro-inflamatoare și a factorilor de creștere în UA este mai mare la pacienții cu CLV care asociază comorbidități recunoscute prin niveluri circulante elevate ale markerilor inflamației sistemice: hepatită cronică, colecistită cronică, gastrită și colită cronică, hipertensiune arterială și cardiopatie ischemică.

Un decalaj semnificativ în acest sens pentru toate comorbiditățile comparativ cu lotul pacienților fără comorbidități este inherent IL-1beta.

Remarcabil este faptul, că estimarea stresului oxidativ la pacienții cu CLV prin determinarea în lichidul lacrimal a nivelului activității prooxidante totale și activității antioxidante totale a evidențiat devieri maxime ale markerilor iminente activării stresului oxidativ la asocierea hepatitei cronice și a hipertensiunii arteriale.

Așadar, interfața patogenică de acțiune mutuală a răspunsului inflamator și a stresului oxidativ dovedită în evoluția CLV în studiul nostru prin aplicarea panoului multi-marker configurează un element conceptual cheie al fiziopatologiei cataractei legate de vârstă.

Studiul morfologic aduce la apel evidențe concludente de corespundere a exacerbarii răspunsului inflamator cu severitatea deranjamentelor structurale ale cristalinului (mostrele preluate de la pacienții cu CLV în cadrul intervenției microchirurgicale de corecție au aparținut diferitor forme evolutive de cataractă: incipientă, intumescență, matură).

Deja în CLV incipientă s-a constatat o îngroșare a membranei bazale, asociată de fragmentarea și discontinuitatea acesteia. Dezintegrarea colagenului IV, proteina principală a matricei membranei bazale în arhitectură de asamblare cu nidogen (glicoproteină formată

dintr-un singur lanț) și perlican pentru formarea unei membrane viscoelastice este un factor de periclitate a transparenței cristalinului.

Îngroșarea capsulei anterioare este datorată și proliferării celulelor epiteliale la care aderă membrana bazală. Examenul eletronoptic a detectat prezența a mai multor straturi de epiteliocite (paternul normal este prezentat de un strat epitelial) ca rezultat al proliferării induse prin acțiunea citokinelor pro-inflamatoare și a factorilor de creștere.

Epiteliocitele excelează prin atipie nucleară pronunțată și degenerare celulară severă, fenomen responsabil de geneza opacității cristalinului.

Accentuarea deranjamentelor structurale ale fibrilelor capsulei cristalinului este iminentă CLV intumescente, în cadrul căreia se atestă prezența fibrilelor cu degenerare avansată pe fondalul creșterii matricei extracelulare. Capsula anetrioară a cristalinului acumulează opulent material fibrilar și nefibrilar, care facilitează progresarea opacității.

Mai mult decât atât, degenerescența avansată a fibrilelor capsulei anterioare este combinată cu periclitatea legăturii interfibrilare de tip *zonula occludens* și *gap junctions*.

Citokinele pro-inflamatoare activează metaloproteinazele matricei extracelulare, fapt ce preia valențe patogenice notabile vizavi de degradarea fibrilară. Acest postulat este confirmat și prin corelarea directă între conținutul citokinelor pro-inflamtoare în UA și severitatea deranjamentelor structurale ale cristalinului.

Este de admis, că celula epitelială a capsulei anterioare a cristalinului este o țintă de acțiune a citokinelor proinflamatoare și factorilor de creștere din UA, fapt ce impune pe o parte proliferarea epiteliocitelor (evidență stabilită în studiul morfologic), iar pe de altă parte stimulează epitelioцитul în vederea expresiei sustenabile a citokinelor inflamației, radicalilor liberi de oxigen, factorilor de creștere și enzimelor proteolitice. Acestea din urmă pot fi estimate drept un factor ce conduce la dezorganizarea fibrelor corticale ale cristalinului și, respectiv la fenomenul de opacifiere.

Astfel, în CLV matură asociată de conținut maxim al citokinelor pro-inflamatoare în UA se urmărește și paternul de fibroză cu depuneri de hialină, asociat de fenomenul de atrofiere a fibrilelor capsulei cristalinene anterioare. Prezența hialinei poate indica asupra procesului destrucției structurilor fibrilare, care plauzibil ar avea la bază și un proces responsabil pentru atrofia fibrilelor capsulei anterioare.

Fenomenul de fibrozare se corelează cu proliferarea epiteliocitelor care conduce la apariția paternului multistratificat, iar celula epitelială devine sub acțiunea factorilor de creștere o sursă de sinteză a fibrelor cristalinene, iar activarea metaloproteinazelor de către citokinele pro-inflamatoare facilitează pe de altă parte destrucția matricei fibrilare.

Aceste forme de remodelare structurală ce evoluează concomitent (fibroza și destrucția fibrilară) acționează detrimental asupra cristalinului, asigurând exacerbarea opacității acestuia.

Creșterea conținutului de citokine pro-inflamatoare (în primul rând a TNF-alpha) justifică implicarea lor nemijlocită în apoptoza celulelor epiteliale evidențiată electronoptic în asociere cu discontinuitatea epiteliului prin depozitarea fibrelor de collagen.

Privilegiul imun al ochiului limitează un răspuns umoral și celular agresiv declanșat plauzibil de corpii apoptotici.

Remarcabil că prezența apoptozei alternează cu diferite grade de leziune a epitelocitelor cu elemente de degenerescență și distrugere citoplasmică.

Leziunile reversibile și ireversibile ale celulelor epiteliale pot fi atribuite inteligibil citokinelor pro-inflamatoare care realizează translocarea prin endosmoză a membranei bazale formată de collagenul IV alterat de metaloproteinaze activate și de radicalii liberi de oxigen.

Prin aplicarea microscopiei confocale 3-dimensionale a rețelei matricei extracelulare vizualizată prin anticorpi monoclonali către collagenul fibrilar de tip IV s-a decantat fenomenul de alterare atât a fibrelor longitudinale, cât și în deosebi a fibrelor transversale.

Translocarea prin endosmoză a citokinelor, factorilor de creștere, cât și excesul de radicali liberi de oxigen și metaloproteinaze afectează arhitectura fibrelor corticale: îngroșarea notabilă a fibrelor longitudinale și descompunerea/dispariția fibrelor corticale transversale. Fenomenul din urmă poate fi o repercusiune a separării fibrelor cristaliene prin înconjurarea lor de către fibrele de collagen rezultantă în injurii mitocondriale ce se impun prin formarea excesivă a radicalilor liberi de oxigen.

Așadar, efectul cumulativ al activării stresului oxidativ și al răspunsului inflamator se poate traduce în patogenia CLV potrivit datelor noastre obținute în studiul biochimic și morfologic în evenimente interdependente de facilitare a exacerbării opacității cristalinului:

- Acumularea citokinelor pro-inflamatoare și deficitul de citokine anti-inflamatoare se produce în contiguitate cu creșterea expresiei factorilor de creștere și a chemokinelor.
- Fibrele de collagen IV din componența membranei bazale sunt expuse acțiunii alterative declanșate de citokinele pro-inflamatoare și mediate de metaloproteinaze.
- Alterarea membranei bazale conduce la translocarea prin endosmoză a mediatorilor inflamației și de creștere care vor acționa asupra celulelor epiteliale.
- Epiteliocitele proliferază și formează excesiv fibre capsulare aranjate dezordonat în cortexul cristalinului.
- Dezorganizarea fibrelor capsulei poate fi și rezultatul separării lor prin înconjurarea de fibre de collagen.

Tratamentul eficient al CLV rămâne și la ora actuală bazat totalmente pe metoda microchirurgicală de extracție extracapsulară (facoemulsificare) ce se asociază cu implantarea cristalinului artificial. Pe parcursul realizării studiului dat am patentat diferite metode de perfectare a tratamentului microchirurgical al CLV [122, 133-136, 202, 203].

Ruptura capsulei posterioare în cadrul manevrei de implantare a cristalinului artificial poate fi una din complicațiile ale acesteia [108].

Am confruntat în practica noastră de conduită a pacienților cu CLV și aranjamente distincte privind abordarea microchirurgicală a cataractei hiperature, inclusiv la noima complicațiilor scontate [105, 107].

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii

1. Rezultatele studiului nostru obținute în cadrul aplicării strategiei multi-marker la pacienții cu cataractă legată de vârstă indică augmentarea răspunsului inflamator prin creșterea semnificativă în umoarea apoasă a conținutului citokinelor pro-inflamatoare, în deosebi a IL-1beta, IL-6, IL-23, TNF-alpha, FIL și ST2 și prin micșorarea semnificativă a citokinelor anti-inflamatoare principale, AR-IL1-beta, IL-10 și fetuina - A, în asociere cu majorarea notabilă a chemokinelor MCP-1 și SDF-1. Totodată, răspunsul inflamator ocular accentuat este în concordanță cu activarea angiogenezei, proliferării și migrării celulare, evidență ce are la bază creșterea semnificativă în UA a conținutului VEGF-A și FGF-2, iar între citokinele pro-inflamatoare principale (IL-1beta, IL-6 și TNF-alpha) și factorii de creștere respectivi există corelații robuste.

2. Gradul de exprimare a inflamației este în funcție de forma evolutivă a CLV; este necesar de menționat că la pacienții cu cataractă matură rata de creștere a citokinelor pro-inflamatoare de bază (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, FIL și ST2) este mai mare comparativ cu markerii cataractei incipiente și intumescente, iar concentrația citokinelor anti-inflamatoare este inferioară concentrației determinate în CLV incipientă și intumescentă. Totodată, în cataracta matură se atestă niveluri crescute ale VEGF-A și FGF-2.

3. Valoarea predictivă a markerilor apreciați în umoarea apoasă privind evoluția cataractei legate de vârstă este concludentă, dat fiind faptul că riscul relativ al IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, VEGF-A și FGF-2 este în limitele 1,31-1,51 pentru CLV incipientă, 1,77-1,88 pentru CLV intumescentă și 1,88-1,96 pentru CLV matură.

4. În CLV nucleară se denotă creșterea mai evidentă în umoarea apoasă a IL-1beta, IL-6, TNF-alpha și ST2 comparativ cu cataracta capsulară și corticală, precum și valori mai diminuate ale citokinelor pro-inflamatoare, AR-IL-1beta și IL-10. Cataracta legată de vârstă capsulară prezintă valori superioare în UA ale IL-23, VEGF-A și FGF-2. Aceste evidențe marchează rolul inflamației în progresarea CLV capsulară spre paternul nuclear, iar nivelul IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, ST2, AR-IL-1beta și IL-10 în umoarea apoasă are valoare predictivă privind evoluția exacerbată.

5. Pacienții cu CLV excelează în studiul nostru prin activarea stresului oxidativ, dată fiind creșterea semnificativă cu 71,4% în lichidul lacrimal a activității prooxidante totale pe fondalul reducerii semnificative cu 66,8% a activității antioxidante totale. Acești indici s-au ameliorat semnificativ la ziua a 3-a după extracția extracapsulară a cataractei cu implant de cristalin artificial. Asocierea hepatitei cronice în combinație cu hipertensiunea arterială s-a

impus printr-o activare mai notabilă a stresului oxidativ comparativ cu lotul general de pacienți, astfel, că activitatea prooxidantă totală a crescut semnificativ cu 18,6%, iar activitatea antioxidantă totală s-a depreciat semnificativ în medie cu 23%. Aplicarea postoperatorie a tratamentului antioxidant (Aevit, per os, 3 cure anual) a condus la o atenuare mai concludentă a activității stresului oxidativ la distanța de 1 an la pacienții cu afachie sau pseudofachie comparativ cu lotul pacienților fără tratament antioxidant.

6. În studiul nostru au fost identificate anumite poziții de localizare a opacității cristaliniene la pacienții cu cataractă legată de vârstă, preponderent în cadranul infero-nazal (peste 52%), urmat de cadranul infero-temporal (circa 25%), cadranul supero-temporal (circa 15%) și supero-nazal (circa 8%). Remarcabil că conținutul markerilor inflamației și al factorilor de creștere în umoarea apoasă a fost în funcție de cadranul opacității: valorile IL-1beta, TNF-alpha, VEGF-A și FGF-2 au fost superioare pentru cadranul infero-nazal cu scăderea concentrației în cazul opacităților situate în cadranele infero-temporal, supero-temporal și supero-nazal.

7. Rata comorbidităților, care sunt remarcabile prin inflamație sistemică augmentată (hepatite, pancreatite, colecestitute, colite și gastrite cronice, precum și hipertensiune arterială și cardiopatie ischemică), s-a estimat în grupul general de pacienți cu cataractă legată de vârstă la valori, cuprinse între 22,3% și 48,6%. Răspunsul inflamator ocular evaluat prin markerii din UA la acești pacienți a fost mai accentuat comparativ cu cel al pacienților fără comorbidități

8. Rezultatele studiului morfologic realizat prin microscopie cu imunofluorescență și electronooptică au relevat modificări structurale ale capsulei anterioare cristaliniene în cataracta legată de vârstă evidențiate prin îngroșarea matricei moleculare a capsulei și distrucția membranei bazale manifestată prin dicontinuitatea ei, proliferarea celulelor epiteliale și aranjarea lor în mai multe straturi, atrofia și degenerescența avansată a fibrilelor capsulei anterioare cristaliniene cu periclitarea legăturii interfibrilare de tip *zonula occludens* și *gap junctions*, acumulări de collagen și incluziuni de hialină. Particularitățile morfologice decelate se încadrează în conceptul patogeniei cataractei legate de vârstă prin liza și proliferarea celulară.

9. Aplicarea formulei terapeutice formată din aspirină (remediu antiinflamator), aevit și quinox (medii antioxidante) timp de 1 an la pacienții cu CLV s-a impus în studiul nostru prin 2 beneficii notabile: (1) a condus la încetinirea evoluției cataractei și, (2) a condus la diminuarea edemului cornean după intervenția microchirurgicală prin extracția extracapsulară clasică sau facoemulsificare. De menționat că riscul evoluției edemului cornean, cât și severitatea acestuia se află în corelare directă cu conținutul citokinelor pro-inflamatoare în

umoarea apoasă, fapt ce evidențiază valoarea predictivă a markerilor privind complicația postoperatorie. Astfel, tratamentul conservativ al cataractei legate de vârstă preoperator și postoperator rămâne o perspectivă de viitor, iar microchirurgia cataractei legate de vârstă necesită în permanență elemente inovative.

10. Problema științifică importantă soluționată în teză constă în identificarea interfeței patogene a cataractei legate de vârstă consolidată prin evidențele răspunsului inflamator local și inerențelor morfologice, fapt care a determinat justificarea rolului mediatorilor inflamației în declanșarea și exacerbară perturbărilor structurale ale cristalinului iminente CLV, ce a permis elaborarea unui algoritm de predicție și evidențiere a țintelor terapeutice ale maladiei.

Recomandări practice

1. Investigarea morfologică a capsulei anterioare cristaliniene prelevată intraoperator ar putea fi un predictor al posibilelor complicații postoperatorii, cât și al riscului declanșării cataractei secundare.
2. Determinarea activității prooxidante totale și a activității antioxidante totale în lacrima pacienților cu cataractă legată de vârstă incipientă supuși tratamentului medicamentos, ar determina eficiența remediilor medicamentoase indicate.
3. Indicarea preparatului autohton BioR în perioada postoperatorie la pacienții după extracția cataractei (clasică și facoemulsificare) ar preveni complicațiile postoperatorii precoce și tardive.
4. Administrarea antimetabolitului 5FU intraoperator și postoperator ar reduce riscul cataractei secundare.
5. Evaluarea markerilor inflamației (citokinele pro-inflamatoare: IL-1beta, IL-6, TNF-alpha și citokinele anti-inflamatoare: AR-IL-1beta, IL-4, IL-10, fetuina - A) și factorilor de creștere (VEGF-A, FGF-2) în umoarea apoasă este o manevră de predicție a evoluției CLV, precum și a complicațiilor după intervenția microchirurgicală.
6. Aplicarea formulei terapeutice formată din aspirină, aevit și quinox este o posibilitate fezabilă de încetinire a evoluției cataractei legate de vârstă, beneficiul acesteia fiind datorat în parte capacității de atenuare a expresiei citokinelor pro-inflamatoare.

BIBLIOGRAFIE

1. Wevill M. Epidemiology, pathophysiology, causes, morphology, and visual effects of cataract. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2014;chap 5.17.
2. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96(5):614–8.
3. Sreelakshmi V, Abraham A. Age related or senile cataract: Pathology, mechanism and management. *Austin J Clin Ophthalmol*. 2016; 3(2): 1067.
4. Prokofyeva E, Wegener A, Zrenner E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91(5): 395-405.
5. Jeru I, Boișteanu V, Lupașco V. Aspecte biochimice ale patogenei cataractei senile. În: *Oftalmologie*. București, România, 1997, nr.3, p.207-208.
6. Liu YC, Wilkins M, Kim T et al. Cataracts. *Lancet*. 2017; 390(10094): 600-612.
7. Jeru I, Bendelic E, Boișteanu V. Factori cocataractogeni în cataracta senilă. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Probleme clinico-chirurgicale ale sănătății mamei și copilului. Chișinău, 2004, vol. 3, p. 469-472. ISBN 9975-918-25-5.
8. Jeru I. Some etiological factors of senile cataract with secondary glaucoma. In: 13th Black Sea Ophthalmological Congress. Chisinau, Republic of Moldova, 2015, p.37-38.
9. Jeru I. Unele particularități în extracția extracapsulară a cataractei senile. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. Chișinău, 2015; 50(2):157-160.
10. Matsumura M. Pathophysiology and treatment of glaucoma and cataract. *Trends in the Sciences*. 2013; 17(12): 1270-1275.
11. Michalska-Malecka K, Nowak M, Gosciniwicz P. Results of cataract surgery in the very elderly population. *Browse Journal, Clinical Interventions in Aging*. 2013; 8: 1041-1046.
12. Raghavan CT. AGEs in human lens capsule promote the TGFbeta2-mediated EMT of lens epithelial cells: implications for age-associated fibrosis. *Aging Cell*. 2016; 15: 465–476.
13. Babizhayev MA, Yegorov YE. Reactive oxygen species and the aging eye: specific role of metabolically active mitochondria in maintaining lens function and in the initiation of theoxidation-induced maturity onset cataracta novel platform of mitochondria-targetedantioxidants with broad therapeutic potential for redox

- regulation and detoxification of oxidants in eye diseases. *Am J Ther.* 2016; 23: e98-e117.
14. Tipperman R. Cataracts. In: Gault JA, Vander JF, eds. *Ophthalmology Secrets in Color*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier. 2015:chap 21.
 15. Gupta VB, Rajagopala M, Ravishankar B. Etiopathogenesis of cataract: an appraisal. *Indian J Ophthalmol.* 2014; 62(2): 103-110.
 16. Jeru I. Cristalline radicaux libres. Lens and free radicals. In: Archives of the Balkan Medical Union. The XXX-th Balcan Medical Week. The first congress of emergency medicine of the Republic of Moldova „Modern approaches in medico-surgical emergencies”. Chişinău, 2008, Volum 1, p.137-139.
 17. Жеру И., Боиштян В.Е., Лупашко В.А. Некоторые аспекты патогенеза возрастной катаракты в условиях Республики Молдова. В: Материалы X-го съезда офтальмологов Украины. Одесса, Украина, 2002, с. 91-92.
 18. Jeru I. Particularități de etiopatogenie a cataractei secundare. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale*. Chişinău, 2005, vol.4, p. 486-489. ISSN 1857-1719.
 19. Chang D, Zhang X, Rong S, Sha Q. Serum antioxidant enzymes levels and oxidative stress products in age-related cataract patients. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: ID 587826.
 20. Williams DL. Oxidation, antioxidants and cataract formation: a literature review. *Vet Ophthalmol.* 2006; 9:292–98.
 21. Beebe DC, Holekamp NM, Shui YB. Oxidative damage and the prevention of age-related cataracts. *Ophthalmic Res.* 2010; 44: 155–165.
 22. Jeru I. Cristalline et radicaux libres. Lens and free radicals. In: Archives of the Balkan Medical Union. The XXX-th Balcan Medical Week. The first congress of emergency medicine of the Republic of Moldova “Modern approaches in medico-surgical emergencies”. Volum 1 – articles. Chişinău, 2008; p.137-39.
 23. Pooja S, Smita A, Ravi R et al. Serum zinc and copper levels: a marker of disease activity in senile cataract. *Int J Res Med Sci.* 2017; 5(8): 3697-3700.
 24. Jeru I. Deficiența zincului în patogenia cataractei senile. În: *Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale ale sănătății mamei și copilului*. Chişinău, 2002, vol.3, p. 257-261.
 25. Jeru I. Rolul zincului în apariția cataractei. În: *Oftalmologie*. București, România, 1997, nr.4, p.329-332.

26. Jeru I., Boișteanu V., Lupașco V. ș.a. Tratatamentul plăgilor oculare penetrante. În: Oftalmologie. București, România, 1997, nr.3, p. 245-247.
27. Ridker PM, Everett BM, McFadyen JG, et al. On behalf of the CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1119-1131.
28. Zhao L. Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. *Nature.* 2015; 523: 607-611.
29. Tabatabaei A, Hasanlou N, Kheirkhah A, et al. Accuracy of 3 imaging modalities for evaluation of the posterior lens capsule in traumatic cataract. *J Cataract Refract Surg.* 2014; 40 (7):1092-1096.
30. Shah MA, Shah SM, Shah SB, Patel CG. Morphology of traumatic cataract: does it play a role in final visual outcome? *BMJ Open.* 2011:e000060.
31. Tabatabaei A, Kiarudi MY, Ghassemi F et al. Evaluation of posterior lens capsule by 20-MHz ultrasound probe in traumatic cataract. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153(1):51-54.
32. Inoue T, Kawaji T, Inatani M et al. Simultaneous increases in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in pseudophakic glaucomatous eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2012; 38(8): 1389-1397.
33. Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Investigative Ophthalmology & Visual Science,* 2012; 53(1): 241-247.
34. Jeru I, Bendelic E, Kostin S. Unele particularități patogenice ale cataractei legate de vârstă. A 54-a Reuniune anuală a oftalmologilor cu participare internațională. Iași, 2018; p. 17-18.
35. Sauer A, Bourcier T, Gaucher D, Candolfi E, Speeg-Schatz C. Intraocular cytokines imbalance in congenital cataract and its impact on posterior capsule opacification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016; 254(5):1013-1018.
36. Jeru I. Aspecte de etiopatogenie ale edemului cornean în perioada postoperatorie după extracția extracapsulară a cataractei senile cu implantare de lentile intraoculare. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale.* Chișinău, 2009, vol.5, p.356-361. ISSN 1857-1719.
37. Jeru I., Grumeza-Palii Lucia, Grumeza-Bocancea Victoria. Rezultate și complicații ale impantului de cristalin artificial de cameră anterioară. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale.* Chișinău, 2010, vol.4, p.435-438. ISSN 1857-1719.

38. Sreelakshmi V, Abraham A. Cassia tora leaves modulates selenite cataract by enhancing antioxidant status and preventing cytoskeletal protein loss in lenses of Sprague Dawley rat pups. *J Ethnopharmacol.* 2016; 178: 137-143.
39. Jeru I, Bendelic E, Boișteanu V. BIO-Rul în perioada postoperatorie după extracția extracapsulară a cataractei senile cu implantare de lentile intraoculare. În: *Anale științifice. Zilele Universității. Ediția a IX-a. Volumul 4. Probleme clinico-chirurgicale.* Chișinău. 2008; p.265-69.
40. Sasikala V, Rooban BN, Sahasranamam V, Abraham A. Rutin ameliorates free radical mediated cataract by enhancing the chaperone activity of α -crystallin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013; 251(7): 1747-55.
41. Jeru I. Evaluarea inflamației sistemice la pacienții cu cataractă legată de vîrstă prin strategie multimarker: studiu prospectiv, comparativ. *Revista de Științe ale sănătății din Republica Moldova.* Chișinău 2017; 13(3):33-40.
42. Kristin JA, Fareeha M. The role of cytokines in the initiation of diabetic cataracts. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2014; 55:1209.
43. Lovicu FJ, Shin EH, McAvoy JW. Fibrosis in the lens. Sprouty regulation of TGFbeta-signaling prevents lens EMT leading to cataract. *Experimental eye research.* 2016; 142:92–101.
44. Dong N, Tang X, Xu B. miRNA-181a inhibits the proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Science.* 2015; 56:993–1001.
45. Weikel KA, Garber C, Baburins A, Taylor A. Nutritional modulation of cataract. *Nutr Rev.* 2014; 72: 30-47.
46. Jeru I., Grumeza-Palii L, Grumeza-Bocancea V. Rezultate și complicații ale impantului de cristalin artificial de cameră anterioară. În: *Anale științifice. Zilele Universității consacrate celor 65 ani ai învățământului superior medical din Republica Moldova. Ediția a XI-a. Vol. 4. Probleme clinico-chirurgicale.* Chișinău, 2010; p.435-438.
47. Moreau KL, King JA. Protein misfolding and aggregation in cataract disease and prospects for prevention. *Trends Mol Med.* 2012; 18: 273–282.
48. Retamal MA, León-Paravic CG, Verdugo CA, Alcaïno CA, Moraga-Amaro R. Connexin in lens physiology and cataract formation. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 1: 1-13.

49. Wei J. Expression and function of PDGF- α in columnar epithelial cells of age-related cataracts patients. *Genetics and molecular research: GMR*. 2015; 14: 13320–13327.
50. Arama E, Jeru I, Beiu L, Shemyak T. Ultraviolet radiation as a risk factor pathogenesis of senile cataract. În: *Archives of the Balkan Medical Union. The XXX-th Balcan Medical Week. The first congress of emergency medicine of the Republic of Moldova “Modern approaches in medico-surgical emergencies”*. Volum 2 – summaries. Chişinău. 2008, p.12-13.
51. Tanaka T, Saika S, Ohnishi Y et al. Fibroblast growth factor 2: roles of regulation of lens cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in response to injury. *Molecular Vision*. 2004; 10: 462–467.
52. Menko AS, Bleaken BM, Libowitz AA et al. A central role for vimentin in regulating repair function during healing of the lens epithelium. *Molecular Biology of the Cell*. 2014; 25(6): 776-790.
53. Makley LN. Pharmacological chaperone for α -crystallin partially restores transparency in cataract models. *Science*. 2015; 350(6): 674-677.
54. Dismuke WM, Challa P, Navarro I, Stamer, W. D., Liu, Y. Human aqueous humor exosomes. *Exp Eye Res*, 2015; 132:73-77.
55. Qin Yu, Zhao J, Min X et al.. MicroRNA-125b inhibits lens epithelial cell apoptosis by targeting p53 in age-related cataract. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1842(12): 2439-2447.
56. Valastyan JS, Lindquist SL. Mechanisms of protein-folding diseases at a glance. *Disease Models and Mechanisms*. 2014; 7: 9-14.
57. Andley UP. Crystallins in the eye: Function and pathology. *Prog Retin Eye Res*. 2007; 26: 78-98.
58. Korsakova N.V. Modern data about age-related cataract pathogenesis in humans. Nova Science Publishers Inc, New York, 2012; 82 p.
59. Jeru I, Arama E, Beiu L. Radiaţia ultravioletă – factor de risc în patogenia cataractei senile. În: *Probleme actuale în oftalmologie. A XI-a Conferinţa a Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internaţională*. Chişinău, 2002; p. 16-17.
60. Nartey A. The pathophysiology of cataract and major interventions to retarding its progression: a mini review. *Adv Ophthalmol Vis Syst*, 2017; 6(3):
61. Rao GN, Khanna R, Payal A . The global burden of cataract. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011; 22: 4–9.

62. Datiles MB. Age related cataract: pathogenesis and possible therapy. *J Clin Exp Ophthalmol*, 2015; 6:3-7.
63. Shiels A, Hejtmancik J. Genetics of human cataract. *Clin Genet*. 2013; 84:120–27.
64. Lindblad BE, Håkansson N, Wolk A. Smoking cessation and the risk of cataract: a prospective cohort study of cataract extraction among men. *JAMA Ophthalmol*, 2014; 132:253.
65. Pollreis A, Schmidt-Erfurth U. Diabetic cataract-pathogenesis, epidemiology and treatment. *J Ophthalmol*. 2010; 2010:608–751.
66. Sharma KK, Santhoshkumar P. Lens aging: effects of crystallins. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1790: 1095-1108.
67. Stamenkovic M, Radic T, Stefanovic I et al. Glutathione S-transferase omega-2 polymorphism-Asn142Asp modifies the risk of age related cataract in smokers and subjects exposed to ultraviolet irradiation. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 42: 277-283.
68. Adedapo KS, Kareem ST, Bekibele CO, Nwobi NL. Increased oxidative stress and non enzymatic antioxidant levels in senile cataract. *Arch Appl Sci Res*. 2012; 4: 2461-2466.
69. Kempen JH, Sugar EA, Varma R et al, Risk of cataract among subjects with acquired immune deficiency syndrome free of ocular opportunistic infections. *Ophthalmology*. 2014; 121:2317-2324.
70. Christen WG, Glynn RJ, Gaziano JM et al. Age-related cataract in men in the selenium and vitamin e cancer prevention trial eye endpoints study: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133(1):17-24.
71. Gupta VB. Etiopathogenesis of cataract: an appraisal. *Indian J Ophthalmology*, 2014; 62(2): 103-110.
72. Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(1): 241-241
73. Sharma RK, Rogojina AT, Chalam KV. Multiplex immunoassay analysis of biomarkers in clinically accessible quantities of human aqueous humor. *Molecular Vision*. 2009; 15: 60–69.
74. Bilgihan A, Bilgihan MK, Akata RF, Aricioglu A, Hasanreisoglu B. Antioxidative role of ocular melanin pigment in the model of lens induced uveitis. *Free radical Biology and Medicine*. 1995; 19(6): 883-885.
75. Bonne C, Milhaud AM. Radicaux libres et physiopathologie oculaire. 1991; pp. 220-280.

76. Jeru I. Metodă de tratament al cataractei. Brevet de invenție MD 2515. 2004.08.31, BOPI nr.8/2004, p.37.
77. Li QL, Zhang H-Y, Qin Y-J et al. MicroRNA-34a promoting apoptosis of human lens epithelial cells through down-regulation of B-cell lymphoma-2 and silent information regulator. *International Journal of Ophthalmology*. 2016; 9:1555–1560.
78. Su D, Hu S, Guan L et al. Down-regulation of GJA3 is associated with lens epithelial cell apoptosis and age-related cataract. *Biochemical and Biophysical Research communications*. 2017; 484(1):159–164.
79. Lin SY, Lin CL, Ju SW et al. Increasing risk of cataract in HCV patients receiving anti-HCV therapy: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0173125.
80. Schein O, West S, Munoz B et al. Cortical lenticular opacification distribution and location in a longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35(2): 363-366.
81. Michael R Bron AJ. The ageing lens and cataract: a model of normal and pathological ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011; 366: 1278–1292.
82. Faure C., Perreira D., Audo I. Retinal toxicity after intracameral use of a standard dose of cefuroxime during cataract surgery. *Doc Ophthalmol*. 2015; 130: 57–63.
83. Marneros AG. Increased VEGF-A promotes multiple distinct aging diseases of the eye through shared pathomechanisms. *EMBO Mol Med*. 2016; vol.8, nr.3, p. 208-231.
84. Hockwin O. In: Multifactorial pathogenesis of senile cataract. *A Nova Acta Leopoldina*. 1997; 299: 37-44.
85. Jeru I. Some etiological factors of senile cataract with secondary glaucoma. In: *The 13th Black Sea Ophthalmological Congress*. Chisinau, Republic of Moldova, 2015, p.37-38.
86. Jeru I. Unele particularități în extracția extracapsulară a cataractei senile. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. Chișinău, 2015. vol.50, p.157-160. ISSN 0041-6940.
87. Bilge AH, Aykan U, Akin T, Unsal U. Review of sterile postoperativ, anterior segment inflammation following cataract extraction and intraocular lens implantation. *Eur J. Ophthalmol*. 2005; 15(2): 224-227.
88. Van Del Bruel, Gailly I, Deveriese S et al. The protective effect of ophthalmic viscoelastic devices on endothelial cell loss during cataract surgery: a metot analysis uring mixed treatment comparison. *Br. I. Ophtalmol*. 2011; 95(1): 5-10.
89. Sharma S, Sahu SK, Dhillon V et al. Reevaluating intracameral cefuroxime as a prophylaxis against endophthalmitis after cataract surgery in India. *J Cataract Refract Surg*. 2015; 41:393–399.

90. Teodoru A. Opacifierea capsulei posterioare după extracția extracapsulară de cameră posterioară cu implant de camera posterioara. *Ophtalmologia*. 1993; XL, nr 3, pp. 280-281.
91. Holst A, Rolfsen W, Svensson B et al. Formation of free radicals during phacoemulsification. *Curent Eye Research*. 1993; 12(4): 359-365.
92. Rautiainen S, Lindblad BE, Morgenstern R, Wolk A. Total antioxidant capacity of the diet and risk of age-related cataract: a population-based prospective cohort of women. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132: 247–252.
93. Bell CM, Hatch WV, Fischer HD et al. Association between tamulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. *JAMA*. 2009; 301(19): 1991-1996.
94. Vaicaitiene K., Gerniauskiene L., Paunknis A. Vitamin E concentration and advanced cataract in elderly lithuanians. *Congr. Europ-Soc. Ophtalmol. XIII-th. Final program a abstract book*. Istambul 2001; 223.
95. Stănilă A. *Cristalinul*. Sibiu, 2001; 250 p.
96. Klein BE, Howard RP, Lee RP et al. The relationship of cataract and cataract extraction to age-related macular degeneration. In: *The Blaver Eye Study. Ophthalmology*. 2012; 119 (8): 1628-1633.
97. Jeru I. Particularități ale cataractogenezei la persoanele în vârstă în Republica Moldova. În: *A XXXVII-a Reuniune anuală a oftalmologilor*. Iași, România, 2001, p.22.
98. Jeru I. 5-fluoruracil (5-FU) in the treatment of exudative reaction of the patients with artificial crystalline lenses. In: *XI Congress of the European Society of Ophthalmology*. Budapest, Hungary, 1997, p. 505.
99. Jeru I., Bendelic E., Aramă E. ș.a. Particularități ale tratamentului medicamentos în cataracta senilă. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Probleme clinico-chirurgicale și ale sănătății mamei și copilului. Chișinău, 2003, vol.3, p.289-292. ISBN 9975- 907-15-6.
100. Toczolowski I, Wolski T, Klamut-Sory K. Effect of drugs inhibiting the formation of hydroxide radicals on healing of experimental corneal ulcer. *Klinica Oczna*. 1992; 94(4): 83-85.
101. Ababii I., Aramă E., Jeru I. Detectori de radiație UV pentru medicină. În: *Revista de aparatură medicală MEDICA*. București, România, 2004, p.22-25.

102. Jeru I. Quelques particularites pathogeniques de la cataracte senile dans la Republique de la Moldova. In: Archives of the Balkan Medical Union. Chişinău, 2002, Volum 37, p.71. ISSN 0041-6940.
103. Jeru I., Boişteanu V., Lupaşco V. ş.a. Tratamentul plăgilor oculare penetrante. În: Oftalmologie. Bucureşti, România, 1997, nr.3, p. 245-247.
104. Boişteanu V., Jeru I., Bendelic E. ş.a. BIO-R şi oftagelul în tratamentul sindromului „ochiului uscat” şi a keratopatiilor. În: Arta medica. Ediţie specială. Materialele conferinţei ştiinţifice dedicate jubileului 180 ani de la fondarea Spitalului Clinic Republican. Chişinău. 2007, p.158-161. ISSN 1810-1852.
105. Jeru I. Particularităţi ale capsulorexisului anterior în cataracta senilă hiper matură. În: Anale ştiinţifice ale USMF „Nicolae Testemiţanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chişinău, 2011, vol. 4, p.372-377. ISSN 1857-1719.
106. Jeru I. Dispozitiv şi metoda de tratament al cataractei senile. Brevet de invenţie MD 3475.2008.01.31,BOPI nr 1/2008, p.27.
107. Jeru I. Particularităţi ale microchirurgiei cataractei senile hiper mature. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale. 2011, nr.3 (31), p.151-154. ISSN 1857-0011.
108. Jeru I. Ruptura capsulei posterioare şi implantarea de cristalin artificial. În: Anale ştiinţifice ale USMF „Nicolae Testemiţanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chişinău, 2012, vol.4, p. 353-359. ISSN 1857-1719.
109. Jeru I. Particularităţi ale microchirurgiei cataractei senile hiper mature. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale. 2011, nr.3 (31), p.151-154. ISSN 1857-0011.
110. Jeru I. Ruptura capsulei posterioare şi implantarea de cristalin artificial. În: Anale ştiinţifice ale USMF „Nicolae Testemiţanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chişinău, 2012, vol.4, p. 353-359. ISSN 1857-1719.
111. Jeru I. Dispozitiv şi metoda de tratament al cataractei senile. Brevet de invenţie MD 142 Z .2010.02.28,BOPI nr 2/2010, p.29-30.
112. Shah MA, Shah SM, Patel KD, Shah AH, Pandya JS. Maximizing the visual outcome in traumatic cataract cases: The value of a primary posterior capsulotomy and anterior vitrectomy. Indian J Ophthalmol. 2014; 62 (11):1077-1081.
113. Lai FH, Lok JY, Chow PP, Young AL. Clinical outcomes of cataract surgery in very elderly adults. J Am Geriatr Soc. 2014; 62:165-70.
114. Taravati P, Lam DL, Leveque T, Van Gelder RN. Postcataract surgical inflammation. Curr Opinion Ophthalmol. 2012; 23(1): 12–18.

115. Mayer WJ, Klaproth OK, Hengerer FH, Kohnen T. Impact of crystalline lens opacification on effective phacoemulsification time in femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157(2): 426–432.
116. Fontana L, Coassin M, Iovieno A et al. Cataract surgery in patients with pseudoexfoliation syndrome: current updates. *Clin Ophthalmol*, 2017; 11: 1377-1383.
117. Fayed AA. Ultrasound biomicroscopy value in evaluation of restoration of ciliary muscles contractility after cataract extraction. *Clinical Ophthalmol*. 2017; 11: 855-859.
118. Ong HS, Evans JR, Allan BD. Accommodative intraocular lens versus standard monofocal intraocular lens implantation in cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 5:CD009667.
119. Pepose JS, Qazi MA, Chu R, Stahl J. A prospective randomized clinical evaluation of 3 presbyopia-correcting intraocular lenses after cataract extraction. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158:436–446.
120. Rubenstein, J.B., Raciti, M. Approaches to corneal astigmatism in cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*, 2013; 24: 30–34.
121. Haripriya A, Sonawane H, Thulasiraj RD. Changing techniques in cataract surgery: how have patients benefited? *Community Eye Health*. 2017; vol.30, nr.100, p. 80-81.
122. Jeru I. Metoda de tratament al cataractei senile . Brevet de invenție MD 437Z 2011.11.30, BOPI nr 11/2011, p.32-33.
123. Jeru I. Dispozitiv și metoda de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție MD 612 Z .2013.03.31, BOPI nr 3/2013, p.32-33.
124. Jeru I. Pseudofacul în cataracta diabetică. În: *Consfătuirea de Oftalmologie cu participare internațională*. Timișoara, România, 1998, p. 7.
125. Boișteanu V., Chișlaru L., Jeru I. ș.a. Unele aspecte ale modificărilor cristaliniene în hipertensiunea arterială malignă. În: *Conferința a doua Științifică a Cardiologilor*. Chișinău, 1996, p. 118-119.
126. Jeru I. Metoda de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție MD 870Z, 2015.01.31. BOPI nr 1/2015, p.46-47.
127. Jeru I. Metoda de tratament al cataractei senile asociate cu sindrom pseudoexfoliativ. Brevet de invenție MD 581z 2013.01.31, BOPI nr 1/2013, p.33-34.
128. Jeru I. Dispozitiv și metoda de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție MD 3075.2006.06.30, BOPI nr 6/2006, p.32-33.

129. Jeru I. Metoda de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție MD 835Z 2015.06.30, BOPI nr 11/2014, p.33-34.
130. Jeru I. Metoda de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție MD 656Z. 2013.07.31, BOPI nr 7/2013, p.27.
131. Jeru I. Metoda de tratament al cataractei hiperature . Brevet de invenție MD 438Z 2011.11.30, BOPI nr 11/2011, p.33-34.
132. Jeru I. Dispozitiv și metoda de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție MD 500 Z .2012.04.30, BOPI nr 4/2012, p.23-24.
133. Jeru I. Dispozitiv și metoda de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție MD 722 Z .2014.01.31, BOPI nr 1/2014, p.29-30.
134. Jeru I. Dispozitiv și metoda de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție MD 3676.2008.08.31,BOPI nr 8/2008, p.27-28.
135. Jeru I. Metoda de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție MD 9Z 2009.03.31,BOPI nr 3/2009, p.38-39.
136. Jeru I. Metoda de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție MD 3247.2007.02.28,BOPI nr 2/2007; p.27-28.
137. Jeru I. Metoda de tratament al cataractei senile . Brevet de invenție MD 292Z 2010.11.30,BOPI nr 11/2010, p.25.
138. Jeru I. Metoda de înlăturare a dislocării cristalinului artificial. Brevet de invenție MD 5z 2009.02.28,BOPI nr 2/2009, p.56
139. Jeru I., Bendelic E., Molcean A. Manifestări clinice și rezultate comparative în extracția extracapsulară și facoemulsificare la pacienții cu cataractă senilă. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2013, vol.4, p. 369-373. ISSN 1857-1719.
140. Jeru I. Aspecte de etiopatogenie ale cataractei secundare în Republica Moldova. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2006, vol.4, p. 300-303. ISSN 1857-1719.
141. Jeru I. Manifestări clinice ale cataractei senile în Republica Moldova. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2007, vol.4, p. 371-374. ISSN 1857-1719.
142. Jeru I., Gudumac V., Aramă E. Unele particularități ale tratamentului medicamentos în cataracta legată de vârstă. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2015, nr 1 (46), p.390-393. ISSN 1857-0011.

143. Жеру И., Боиштян В.Е., Лупашко В.А. Некоторые аспекты возрастной катаракты в условиях Республики Молдова. В: IX съезд офтальмологов Украины. Одесса, Украина, 1996, с. 22-23.
144. Steinle NC, Lampen SIR, Wykoff CC. The intersection of diabetes mellitus and cataract surgery: current state of management. *Ophthalmology*. 2018; 2(2): 83-85.
145. Datiles MB. Age related cataract: pathogenesis and possible therapy. *J Clin Exp Ophthalmol* (Conference on eye disorders and treatment, Baltimore, USA). 2015; 67:42-49.
146. Nagy ZZ. New technology update: femtosecond laser in cataract surgery. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8:1157–1167.
147. Schultz T, Dick HB. Laser-assisted mini-capsulotomy: a new technique for intumescent white cataracts. *J Refract Surg*. 2014; 30(11):742–745.
148. Dick HB, Schultz T. Femtosecond laser-assisted capsulotomy rescue for capsulorhexis enlargement. *J Cataract Refract Surg*. 2014; 40(10):1588–1590.
149. Schweitzer C, Tellouck L, Gaboriau T, Leger F. Anterior capsule contraction treated by femtosecond laser capsulotomy. *J Refract Surg*. 2015; 31(3):202–204.
150. Grewal DS, Basti S, Singh Grewal SP. Customizing femtosecond laser-assisted cataract surgery in a patient with a traumatic corneal scar and cataract. *J Cataract Refract Surg*. 2014; 40(11):1926–1927.
151. Babizhayev MA, Yegorov YE. Biomarkers of oxidative stress and cataract. Novel drug delivery therapeutic strategies targeting telomere reduction and the expression of telomerase activity in the lens epithelial cells with N-acetylcarnosine lubricant eye drops: anti-cataract which helps to prevent and treat cataracts in the eyes of dogs and other animals. *Curr Drug Deliv*. 2014;11(1):24-61.
152. Korsakova NV. Modern data about age-related cataract pathogenesis in humans. 2016; Cheboksary, 95 p.
153. Berthoud VM, Beyer EC. Oxidative stress, lens gap junctions, and cataracts. *Antioxid Redox Signal*. 2009; 11: 339-353.
154. Wu J, Li X, Wan W et al. Gigantol from *Dendrobium chrysotoxum* Lindl binds and inhibits aldose reductase gene to exert its anti-cataract activity: An in vitro mechanistic study. *J Ethnopharmacol*. 2017; 198:255-261.
155. Li L, Wan X, Zhao G. Meta-analysis of the risk of cataract in type 2 diabetes. *BMC Ophthalmology*. 2014, 14: 94.

156. Becker C, Schneider C, Aballea S et al. Cataract in patients with diabetes mellitus—incidence rates in the UK and risk factors. *Eye*. 2018, 32: 1028-1035.
157. Hamid S, Gul A, Hamid O. Relationship of cytokines and AGE products in diabetic and non-diabetic patients with cataract. *Int J Health Sci*. 2016; 10(4): 507-515.
158. Maralani HG, Tai BC, Wong TY et al. Metabolic syndrome and risk of age-related cataract over time: an analysis of interval-censored data using a random-effects model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(1): 641-646.
159. Sayin N, kara N, Pekel G. Ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015, 6(1): 92-108.
160. Andjelić S, Hawlina M. Cataractogenesis. *Vestn Zdrav*, 2012; 81: 122-132.
161. Jin X, Jin H, Shi Y, Guo Y. Pyroptosis, a novel mechanism implicated in cataracts. *Molecular Medicine Reports*. 2018; 18(2): 2277-2285.
162. Pavan J, Salopek-Rabatic J, Kastelan S et al. Quantification of intraocular INF-gamma and IgG in cataract and diabetes. *Coll Antropol*. 2013; 37(Suppl.1): 97-102.
163. Lewis AC. Interleukin-6 in the pathogenesis of posterior capsule opacification and the potential role for interleukin-6 inhibition in the future of cataract surgery. *Med Hypotheses*. 2013; 80: 466–474.
164. Zhu D, Yang D-Y, Guo Y-Y et al. Intracameral interleukin 1 β , 6, 8, 10, 12p, tumor necrosis factor α and vascular endothelial growth factor and axial length in patients with cataract. *PLoS ONE*. 2015; 10(2): 1–9.
165. Gupta VB, Rajagopala M, Ravishankar B. Etiopathogenesis of cataract: an appraisal. *Indian J Ophthalmol*. 2014; 62(2): 103-110.
166. Dong N, Xu B, Wang B, Chu L. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. *Mol Vis*. 2013;19:1734-1746.
167. Vujosevic S, Simo R. Local and systemic inflammatory biomarkers of diabetic retinopathy: an integrative approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017; 58(6): BIO68-BIO75.
168. Elichev VP, Petrov SYu, Subbot AM et al. Role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases. *Nat. J Glaucoma*. 2017; 16(1): 87-101.

169. Jiang S, Liu X, Luo L et al. Elevated serum IL-23 correlates with intraocular inflammation after cataract surgery in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Brit J Ophthalmol*. 2010; 94(8): 1078–1082.
170. Doyle SL, Campbell M, Ozaki E et al. NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components. *Nat Med*. 2012; 18(5):791–798.
171. Miric DJ, Kistic BB, Zoric LD et al. Xanthine oxidase and lens oxidative stress markers in diabetic and senile cataract patients. *J Diabetes Complications*. 2013; 27: 171-176.
172. Jacobs EJ, Tannen BL. Traumatic cataract: A Review. *J Ocular Biol*. 2016; 4(1): 4-9.
173. Rath MA, Bhatt ND, Dull CS, Phogat JV. Electric cataract: e report of two cases and a review of the literature. *Egyptian J of Cataract and Refractive Surgery*. 2016, 22(2): 54-56.
174. Grzybowski A, Schwartz SG, Matsuura K et al. Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: overview of current practice patterns around the world. *Curr Pharm Des*, 2017; 23(4): 565-573.
175. Zheng Y, Rao YQ, Li JKet al. Age-related pro-inflammatory and pro-angiogenic changes in human aqueous humor. *Int J Ophthalmol*. 2018; 11(2): 196-200.
176. Castelo-Branco C, Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30(1):16–22.
177. Atienzar-Aroca S, Flores-Bellver M, Serrano-Heras Get al. Oxidative stress in retinal pigment epithelium cells increases exosome secretion and promotes angiogenesis in endothelial cells. *J Cell Mol Med*. 2016;20(8):1457–1466.
178. Moayeed S, Nazar W, AlAsadi SZ. Analysis of TNF, IL2 & IL6 in the serum and aqueous humour of patient with cataract in Basra/Iraq. *International Journal of Scientific & Engineering Research*. 2016; 7(9): 648-651.
179. Aketa N, Yamaguchi T, Asato T et al. Elevated aqueous cytokine cevels in eyes with ocular surface diseases. *Am J Ophthalmol*. 2017, 184: 42-51.
180. Singh S, Pardhan S, Kulothungan V et al. The prevalence and risk factors for cataract in rural and urban India. *IJO*. 2019; 67: 477-483.

181. Liu YC, Wilkins M, Kim T et al. Cataracts. *Lancet*. 2017; 390:600-612.
182. Jin X, Jin H, Shi Y et al. Pyroptosis, a novel mechanism implicated in cataracts. *Mol Med Rec*. 2018; 19: 2277-2285.
183. Nartey A. The Pathophysiology of cataract and major interventions to retarding its progression: a mini review. *Advances in Ophthalmology & Visual System*. 2017; 6(3): 00178.
184. Chen H, Lin H, Zheng D et al. Expression of cytokines, chemokines and growth factors in patients undergoing cataract surgery with femtosecond laser pretreatment. *PLoS One*, 2015; 10(9): e0137227.
185. Zetterberg M. Age-related eye disease and gender. *Maturitas*. 2016; 83: 19-26.
186. Yang F, Xue F, Guan J et al. Stromal-Cell-Derived Factor (SDF) 1-Alpha Overexpression Promotes Bone Regeneration by Osteogenesis and Angiogenesis in Osteonecrosis of the Femoral Head. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 46(6): 2561-2575.
187. Marneros AG. Increased VEGF-A promotes multiple distinct aging diseases of the eye through shared pathomechanisms. *EMBO Mol Med*. 2016; 8(3): 208-231.
188. Falcao M, Beato JM. Safety and effectiveness of cataract surgery with simultaneous intravitreal anti-VEGF in patients with previously treated exudative age-related macular degeneration. *Acta Med Portuesa*. 2017; 30(2): 127-132.
189. Wu W. A gradient of matrix-bound FGF-2 and perlecan is available to lens epithelial cells. *Exp Eye Res*. 2016; 120:10–14.
190. Wong KH. A clinical review on the holism of ophthalmology - the associations between systemic diseases and ocular conditions. *Res Medica*. 2015, 23(1): 38-47.
191. Korsakova NV. The type of age-related cataract as a marker of socially significant diseases. *Advances in Gerontology*. 2016; 6(1): 44-46.
192. Hernandez-Zimbron LF, Guliás-Cañizo R, Golzarri MF et al. Molecular age-related changes in the anterior segment of the eye. *J Ophthalmol*. 2017; 2017: 1295132.
193. Alshamrani MZ. Cataracts pathophysiology and managements. *Egyptian J of Hospital Medicine*. 2018; 70(1): 151-154.
194. Abraham SV. Age related or senile cataract: pathology, mechanism and management. *Austin J of Clinical Ophthalmology*. 2016; 3(2): 1067-1073.

195. Khan AZ, Lacasse MC. Radiation cataractogenesis: the progression of our understanding and its clinical consequences. *JVIR*. 2017; 8(3): 412-491.
196. Narthey A. The pathophysiology of cataract and major interventions to retarding its progression: a mini review. *Ophtalmol and Visual System*. 2017; 6(3): 178-185.
197. Alamri M, Alsammahi A, Alharbi M et al. Pathophysiology of cataract. *IJCMPh*. 2018; 5(9): 20-27.
198. Kondo T, Hashimoto NI, Takeshita A et al. Expression of transforming growth factor β and fibroblast growth factor 2 in the lens epithelium of Morioka cataract mice. *Congenital Anomalies*. 2014; 54(2): 104-109.
199. VanSlyke JK, Boswell BA, Musil LS. Fibronectin regulates growth factor signaling and lens cell differentiation. *J Cell Sci*. 2018 : jcs.217240.
200. Chang PY. Particle irradiation induces FGF2 expression in normal human lens cells. *Irradiation research*. 2018; 154(5): 477-484.
201. Boswell BA, Korol A, West-Mays JA et al. Dual function of TGF β in lens epithelial cell fate: implications for secondary cataract. *Mol Biol of the cell*. 2018; 28(7): 870-877.
202. Jeru I. Metoda de tratament al cataractei. Brevet de invenție MD 2515.2004.08.31, BOPI nr 8/2004, p.37.
203. Jeru I. Metoda de tratament al cataractei secundare. Brevet de invenție MD 2735.2005.04.30, BOPI nr 4/2005, p.43.
204. Kessel L, Tendal B, Jorgensen KJ et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review. *Ophthalmology*. 2014; 121(10):1915-24.

ANEXE



REPUBLICA MOLDOVA

AGETPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE

Nr. 2515

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND BREVETELE DE INVENȚIE, AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE CARE CONFERĂ TITULARULUI DREPTUL EXCLUSIV DE A DISPUNE DE BREVET, DE EXPLOATARE A INVENȚIEI, DE A INTERZICE TERȚILOR EXPLOATAREA INVENȚIEI PROTEJATE PRIN BREVET FĂRĂ AUTORIZAȚIA SA PE TERITORIUL REPUBLICII MOLDOVA.

BREVETUL ESTE VALABIL PE UN TERMEN DE 20 DE ANI, ÎNCEPÂND DE LA DATA DEPOZITULUI NAȚIONAL REGLEMENTAR CU CONDIȚIA PLĂȚII TAXELOR ANUALE LEGALE DE MENȚINERE ÎN VIGOARE A BREVETULUI DE INVENȚIE.

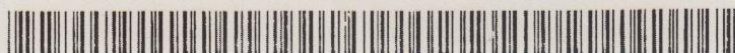
DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET.

CONFIRM CELE DE MAI SUS PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL



CHIȘINĂU



MD 2515 G2 2004.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2515** ⁽¹³⁾ **G2**
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/07, 31/355;
A 61 P 39/06, 27/12;
A 61 F 9/02

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2003 0166
(22) Data depozit: 2003.07.11

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2004.08.31, BOPI nr. 8/2004

(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"
DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(72) Inventator: JERU Ion, MD

(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"
DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD

(54) **Metodă de tratament al cataractei**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie.
Esența metodei constă în aceea că se administrează local azopentacina polisulfat (Quinax), câte 2 picături de 3...5 ori pe zi, concomitent cu administrarea *per os* a vitaminelor A și E (Aevit), câte 1 capsulă de 3 ori pe zi, cura fiind de 30 zile și

2
5 se repetă de 2...3 ori pe an, totodată se efectuează protejarea ochilor de razele ultraviolete cu ajutorul ochelarilor cu sticle întunecate de 50...70%.
Revendicări: 1

10



REPUBLICA MOLDOVA

AGPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE

Nr. 2735

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND BREVETELE DE INVENȚIE, AGENȚIA DE STAT PENTRU PROTECȚIA PROPRIETĂȚII INDUSTRIALE ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE CARE CONFERĂ TITULARULUI DREPTUL EXCLUSIV DE A DISPUNE DE BREVET, DE EXPLOATARE A INVENȚIEI, DE A INTERZICE TERȚILOR EXPLOATAREA INVENȚIEI PROTEJATE PRIN BREVET FĂRĂ AUTORIZAȚIA SA PE TERITORIUL REPUBLICII MOLDOVA.

BREVETUL ESTE VALABIL PE UN TERMEN DE 20 DE ANI, ÎNCEPÂND DE LA DATA DEPOZITULUI NAȚIONAL REGLEMENTAR CU CONDIȚIA PLĂȚII TAXELOR ANUALE LEGALE DE MENȚINERE ÎN VIGOARE A BREVETULUI DE INVENȚIE.

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET.

CONFIRM CELE DE MAI SUS PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI



DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU



MD 2735 G2 2005.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2735⁽¹³⁾ G2

(51) Int. Cl.⁷: A 61 F 9/007;
A 61 K 33/16;
A 61 P 27/12

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2004 0192
(22) Data depozit: 2004.07.30

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2005.04.30, BOPi nr. 4/2005

(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"
DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(72) Inventator: JERU Ion, MD

(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"
DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD

(54) Metodă de tratament a cataractei secundare

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie.

Esența invenției constă în aceea că se prelucrează câmpul operator, se efectuează anestezia locală și regională, se fixează mușchiul rect superior, se efectuează incizia conjunctivei de la limb și se deschide camera anterioară, se efectuează incizia corneosclerală și capsulorexisul anterior, apoi se îndăltură nucleul cristalinului, se efectuează lavajul maselor cristaliniene și se aplică o sutură separată corneosclerală. După care pe capsula posterioară a cristalinului se aplică o soluție de

2
5 N(2-furanidil-5-fluoruracil) de 4% - 0,2 ml, totodată, în camera anterioară se introduce 0,2 ml de aer steril, apoi se suturează definitiv corneea, sclera și conjunctiva. Apoi se introduce în spațiul subconjunctival un antibiotic și un preparat corticosteroid, se eliberează mușchiul rect superior și se aplică un pansament monocular aseptice.

10
Revendicări: 1

15

COPIE



REPUBLICA MOLDOVA

AGGPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE

Nr. 3075

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND BREVETELE DE INVENȚIE, AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE CARE CONFERĂ TITULARULUI DREPTUL EXCLUSIV DE EXPLOATARE A INVENȚIEI ȘI DREPTUL DE A INTERZICE TERȚILOR EXPLOATAREA INVENȚIEI PROTEJATE PRIN BREVET FĂRĂ ACORDUL SĂU PE TERITORIUL REPUBLICII MOLDOVA.

BREVETUL DE INVENȚIE ESTE VALABIL PE UN TERMEN DE 20 DE ANI ÎNCEPÂND DE LA DATA DE DEPOZIT A CERERII DE BREVET, CU CONDIȚIA PLĂȚII TAXELOR ANUALE LEGALE DE MENȚINERE ÎN VIGOARE A BREVETULUI.

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET.

CONFIRM CELE DE MAI SUS PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU



MD 3075 G2 2006.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 3075 (13) G2
(51) Int. Cl.: A61F 9/007 (2006.01)
A61M 5/158 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2005 0210 (22) Data depozit: 2005.07.22	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2006.06.30, BOPI nr. 6/2006
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventator: JERU Ion, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD	

(54) Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie.

Dispozitivul pentru tratamentul cataractei senile proximală și distală în două trepte perpendiculare pe axa longitudinală a seringii, treapta proximală fiind de 2 mm și cea distală de 1 mm.

Metoda constă în aceea că se efectuează o incizie la nivelul limbului, se deschide camera anterioară și se introduce aer steril cu ajutorul dispozitivului menționat, apoi cu vârful acului dispozitivului se efectuează capsulectomia anterioară circulară, se introduce aer steril sub capsula restantă a

2
5 cristalinului și cu vârful acului dispozitivului se fixează și se îndală nucleul cristalinului, după care se implantează cristalinul artificial.

Revendicări: 2
Figuri: 1

10

15

COPIE

MD 3075 G2 2006.06.30



REPUBLICA MOLDOVA

AGPI AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE

Nr. 3247

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND BREVETELE DE INVENȚIE, AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE CARE CONFERĂ TITULARULUI DREPTUL EXCLUSIV DE EXPLOATARE A INVENȚIEI ȘI DREPTUL DE A INTERZICE TERȚILOR EXPLOATAREA INVENȚIEI PROTEJATE PRIN BREVET FĂRĂ ACORDUL SĂU PE TERITORIUL REPUBLICII MOLDOVA.

BREVETUL DE INVENȚIE ESTE VALABIL PE UN TERMEN DE 20 DE ANI, ÎNCEPÂND DE LA DATA DE DEPOZIT A CERERII DE BREVET, CU CONDIȚIA PLĂȚII TAXELOR ANUALE LEGALE DE MENȚINERE ÎN VIGOARE A BREVETULUI.

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET.

CONFIRM CELE DE MAI SUS PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU



MD 3247 G2 2007.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3247** ⁽¹³⁾ **G2**
(51) Int. Cl.: *A61F 9/007* (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2006 0220 (22) Data depozit: 2006.09.06	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2007.02.28, BOPI nr. 2/2007
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventator: JERU Ion, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	

(54) Metodă de tratament al cataractei senile

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie, și poate fi utilizată pentru tratamentul cataractei senile.

5
Esența invenției constă în aceea că se efectuează o incizie a corneei, se deschide camera anterioară, se înlătură nucleul și masele cristalinelor, se implantează un cristal artificial. După care se efectuează iridotomia bazală din ambele părți ale locurilor de fixare ale hapticii superioare a

2
cristalinului, la nivelul meridianelor 11.00 și 13.00. Apoi se suturează corneea, se introduce în spațiul subconjunctival un antibiotic și un preparat din grupa corticosteroizilor și se aplică un pansament monocular aseptice.

10
Revendicări: 1

COPIE

MD 3247 G2 2007.02.28



REPUBLICA MOLDOVA

AGPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE

Nr. 3475

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND BREVETELE DE INVENȚIE, AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE CARE CONFERĂ TITULARULUI DREPTUL EXCLUSIV DE EXPLOATARE A INVENȚIEI ȘI DREPTUL DE A INTERZICE TERȚILOR EXPLOATAREA INVENȚIEI PROTEJATE PRIN BREVET FĂRĂ ACORDUL SĂU PE TERITORIUL REPUBLICII MOLDOVA.

BREVETUL DE INVENȚIE ESTE VALABIL PE UN TERMEN DE 20 DE ANI, ÎNCEPÂND DE LA DATA DE DEPOZIT A CERERII DE BREVET, CU CONDIȚIA PLĂȚII TAXELOR ANUALE LEGALE DE MENȚINERE ÎN VIGOARE A BREVETULUI.

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET.

CONFIRM CELE DE MAI SUS PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI



DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU



MD 3475 G2 2008.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 3475 (13) G2

(51) Int. Cl.: A61F 9/007 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2007 0208 (22) Data depozit: 2007.07.20	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.01.31, BOP nr. 1/2008
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventator: JERU Ion, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(74) Reprezentant: VOZIANU Maria	

(54) Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie.

Dispozitivul pentru tratamentul cataractei senile include o seringă (1) cu ac (2) executat din două segmente, unul proximal cu lungimea de 9 mm este înclinat sub un unghi de 135° față de axa longitudinală a seringii, iar unul distal cu lungimea de 3 mm este perpendicular pe axa menționată.

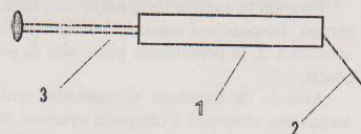
Metoda constă în aceea că se efectuează o incizie la nivelul limbului, se deschide camera anterioară și se introduce aer steril cu ajutorul dispozitivului menționat, apoi cu vârful acului dispozitivului se efectuează capsulotomia anterioară circulară, se introduce 0,3 ml de aer steril sub capsula

2
5 restantă a cristalinului și cu vârful acului dispozitivului se divizează nucleul în două fragmente, după care se implantează cristalinul artificial.

Revendicări: 2
Figuri: 1

10

15



MD 3475 G2 2008.01.31



REPUBLICA MOLDOVA

AGGPI AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE

Nr. 3676

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND BREVETELE DE INVENȚIE, AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE CARE CONFERĂ TITULARULUI DREPTUL EXCLUSIV DE EXPLOATARE A INVENȚIEI ȘI DREPTUL DE A INTERZICE TERȚILOR EXPLOATAREA INVENȚIEI PROTEJATE PRIN BREVET FĂRĂ ACORDUL SĂU PE TERITORIUL REPUBLICII MOLDOVA.

BREVETUL DE INVENȚIE ESTE VALABIL PE UN TERMEN DE 20 DE ANI, ÎNCEPÂND DE LA DATA DE DEPOZIT A CERERII DE BREVET, CU CONDIȚIA PLĂȚII TAXELOR ANUALE LEGALE DE MENȚINERE ÎN VIGOARE A BREVETULUI.

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET.

CONFIRM CELE DE MAI SUS PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU





MD 3676 G2 2008.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 3676⁽¹³⁾ G2

(51) Int. Cl.: A61F 9/007 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2008 0053
(22) Data depozit: 2008.02.21

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2008.08.31, BOPI nr. 8/2008

(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"
DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(72) Inventator: JERU Ion, MD

(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"
DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(74) Reprezentant: VOZIANU Maria

(54) Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile

(57) Rezumat:

Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie și poate fi aplicată pentru tratamentul cataractei senile.

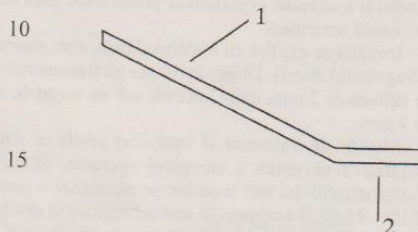
Esența invenției constă în aceea că dispozitivul pentru tratamentul cataractei senile este format din două plăci metalice cu lățimea de 2 mm, unite între ele sub un unghi de 135°, una din plăci cu lungimea de 30 mm, iar a doua de 7 mm.

Metoda de tratament al cataractei senile constă în aceea că se efectuează o incizie a conjunctivei în regiunea limbului la nivelul orei 10.00...14.00 și a corneei în aceeași regiune la nivelul orei 11.00...13.00, se deschide camera anterioară, se efectuează capsulorexisul anterior la nivelul orei 11.00, se înlătură nucleul și masele cristalinelor, se introduc 0,3 ml de aer steril în camera anterioară. Apoi se introduce dispozitivul definit în revendicarea 1 cu placa mai mică în camera anterioară, și anume pe suprafața anterioară a irisului. Pe suprafața plăcii menționate se luncă cristalinul artificial și se implantează în camera anterioară, după care

dispozitivul se înlătură, se suturează corneea și conjunctiva, se administrează subconjunctival un preparat steroid, un antibiotic și se aplică un pansament monocular aseptice.

Revendicări: 2

Figuri: 1





REPUBLICA MOLDOVA



AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE

Nr. 3502

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND BREVETELE DE INVENȚIE, AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE CARE CONFERĂ TITULARULUI DREPTUL EXCLUSIV DE EXPLOATARE A INVENȚIEI ȘI DREPTUL DE A INTERZICE TERȚILOR EXPLOATAREA INVENȚIEI PROTEJATE PRIN BREVET FĂRĂ ACORDUL SĂU PE TERITORIUL REPUBLICII MOLDOVA.

BREVETUL DE INVENȚIE ESTE VALABIL PE UN TERMEN DE 20 DE ANI, ÎNCEPÂND DE LA DATA DE DEPOZIT A CERERII DE BREVET, CU CONDIȚIA PLĂȚII TAXELOR ANUALE LEGALE DE MENȚINERE ÎN VIGOARE A BREVETULUI.

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET.

CONFIRM CELE DE MAI SUS PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI



DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU



MD 3502 G2 2008.02.29

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3502** (13) **G2**
(51) Int. Cl.: *A61F 9/007* (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2006 0301 (22) Data depozit: 2006.12.28	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.02.29, BOP nr. 2/2008
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventator: JERU Ion, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Reprezentant: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de tratament al cataractei traumatice**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie, și poate fi utilizată pentru tratamentul cataractei traumatice.

5
Esența invenției constă în aceea că se efectuează o incizie a conjunctivei și a corneei în regiunea limbului la nivelul orei 12.00, se deschide camera anterioară, se îndalătură nucleul și masele cristalinelui. Cu un fir de sutură se fixează piciorușul superior al

2
unui cristalin artificial, apoi el se implantează în camera anterioară, se aplică o sutură în regiunea unghiului camerei anterioare la nivelul orei 12.00 și o sutură pe scleră la același nivel, după care capetele firului se leagă. Apoi se suturează corneea și conjunctiva.

10
Revendicări: 1

MD 3502 G2 2008.02.29



REPUBLICA MOLDOVA

AGPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 5

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

**Metodă de înlăturare a dislocării cristalinului
artificial**

Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2008.07.17

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU



MD 5 Z 2009.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **5** ⁽¹³⁾ **Z**

(51) Int. Cl.: A61F 9/007 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2008 0014 (22) Data depozit: 2008.07.17	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2009.02.28, BOPI nr. 2/2009 (67) Nr. și data cererii transformate: a 2008 0204, 2008.07.17
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventator: JERU Ion, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(74) Reprezentant: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de înlăturare a dislocării cristalinului artificial**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la oftalmologie, în special la o metodă de înlăturare a dislocării cristalinului artificial.

5
10
Esența invenției constă în aceea că concomitent se administrează subconjunctival 0,3 ml de soluție de Mezaton 1%, intravenos 2,0 ml de Furosemid și per os 0,25 mg de Diacarb, apoi peste 30 min în condiții obscure la iluminarea directă a corneei cu

2
oftalmoscopul se aplică o presiune cu microspatula în regiunea limbului, și anume pe meridianul dislocării ansei cristalinului până la rep poziția ei sub iris, după care se administrează subconjunctival o picătură de soluție de Pilocarpină 1%.

Revendicări: 1



REPUBLICA MOLDOVA

AGEPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 9

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Metodă de tratament al cataractei senile

Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2008.11.21

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU





MD 9 Z 2009.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 9⁽¹³⁾ Z

(51) Int. Cl.: A61F 9/007 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2008 0025 (22) Data depozit: 2008.11.21	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2009.03.31, BOPi nr. 3/2009
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventator: JERU Ion, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Reprezentant: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de tratament al cataractei senile**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie și poate fi aplicată pentru tratamentul pacienților cu cataractă senilă.

Esența invenției constă în aceea că se efectuează anestezia locală și regională, se fixează mușchiul rect superior, se incizează conjunctiva la nivelul limbului, apoi se incizează corneea, se efectuează capsulorexisul anterior, se înlătură nucleul cristalinului, se efectuează lavajul maselor cristaliniene, se implantează cristalinul artificial de cameră anterioară, se efectuează două iridotomii la

2
5 nivelul orelor 11.00 și 13.00, iar prin iridotomia de la nivelul orei 11.00 se trece ansa piciorușului superior al cristalinului artificial pentru fixarea lui, apoi se suturează corneea, se reface camera anterioară prin introducerea de ser fiziologic steril, se suturează conjunctiva. În spațiul subconjunctival se introduce un antibiotic și un preparat corticosteroid și se eliberează mușchiul rect superior.

Revendicări: 1

15



REPUBLICA MOLDOVA

AGEPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 142

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile

Inventator: JERU Ion, MD

Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA
MOLDOVA, MD

Data depozit: 2009.08.28

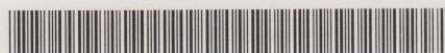
DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU



MD 142 Z 2010.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 142⁽¹³⁾ Z

(51) Int. Cl.: A61F 9/007 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2009 0215
(22) Data depozit: 2009.08.28

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2010.02.28, BOPI nr. 2/2010

(67)* Nr. și data transformării cererii:
a 2009 0087, 2009.11.25

(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"
DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(72) Inventator: JERU Ion, MD

(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"
DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(74) Reprezentant: VOZIANU Maria

(54) **Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie și poate fi aplicată pentru tratamentul cataractei senile.

Dispozitivul conform invenției include o placă din aluminiu de o formă rotundă cu diametrul de 18 mm și grosimea de 0,5 mm, în centrul plăcii este executat un orificiu cu diametrul de 11 mm.

Metoda de tratament al cataractei senile constă în aceea că se efectuează anestezie topică și regională, se aplică blefarostatul, se fixează mușchiul rect superior, se efectuează o incizie a conjunctivei în regiunea limbului la nivelul orei 10.00...13.00, se aplică dispozitivul menționat pe corneă și se

efectuează o incizie a 1/2 din grosimea corneei la nivelul orei 10.00...13.00 după conturul orificiului dispozitivului, apoi el se înlătură și se deschide camera anterioară la nivelul orei 11.00, se efectuează capsulorexisul anterior, după care se efectuează incizia completă a corneei, se înlătură nucleul și masele cristalinelor, se implantează cristalinul artificial și se suturează corneea și conjunctiva.

Revendicări: 2
Figuri: 1

MD 142 Z 2010.02.28



REPUBLICA MOLDOVA

AGEPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET

DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 292

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Metodă de tratament al cataractei senile

Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2010.07.01

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ
CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU



MD 292 Z 2011.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 292 (13) Z

(51) Int. Cl.: A61F 9/007 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2010 0117 (22) Data depozit: 2010.07.01	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2010.11.30, BOPI nr. 11/2010
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: JERU Ion, MD; BENDELIC Eugen, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(74) Reprezentant: VOZIANU Maria	

(54) Metodă de tratament al cataractei senile

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie și poate fi aplicată pentru tratamentul cataractei senile.

Esența invenției constă în aceea că se efectuează anestezia regională și locală, se fixează mușchiul rect superior, se efectuează două incizii paralimbale de 1mm și 3,2 mm, capsulorexisul anterior, hidrodisecția nucleului cristalinian, facoemulsificarea nucleului, se îndalătură masele cristaliniene și se introduce un

2

viscoprotector în camera anterioară. Apoi se 5
implantează un inel capsular și un cristalin artificial pliabil, se fixează cu un fir piciorușul superior al cristalinului de inelul capsular cu suturarea acestora cu același fir prin incizia de 3,2 mm de scleră, după care se introduce un 10
antibiotic și un preparat corticosteroid în spațiul subconjunctival și se eliberează mușchiul rect superior.

Revendicări: 1

COPIE

MD 292 Z 2011.07.31



REPUBLICA MOLDOVA

AGPI

AGENTIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALA

BREVET

DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 437

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENTIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Metodă de tratament al cataractei senile

Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2011.03.04

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU



MD 437 Z 2012.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 437 (13) Z
(51) Int.Cl: A61F 9/007 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2011 0046 (22) Data depozit: 2011.03.04	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2011.11.30, BOPI nr. 11/2011
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventator: JERU Ion, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	

(54) Metodă de tratament al cataractei senile

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie și poate fi aplicată pentru tratamentul cataractei senile.

Conform invenției, metoda de tratament al cataractei senile constă în aceea că se efectuează anestezia locală și regională, se fixează mușchiul rect superior, se incizează conjunctiva la nivelul limbului, se incizează corneea, se marchează capsula anterioară, se efectuează o incizie triunghiulară a capsulei anterioare la nivelul orei 18⁰⁰ cu lungimea laturilor de 3 mm, apoi cu ajutorul unei seringi cu acul îndoit sub un unghi de 135° în capsula anterioară, circular, pe un diametru de 5...6

2
mm, se efectuează microperforații cu o distanță de 2...3 mm între ele, după care se excizează porțiunea circulară menționată cu diametrul de 5...6 mm și nucleul cristalinului, se efectuează lavajul maselor cristaliniene, se efectuează două iridotomii ce corespund orelor 11⁰⁰ și 13⁰⁰, se implantează cristalinul artificial de camera posterioară, după care se suturează corneea, se reface camera anterioară prin introducerea de ser fiziologic steril, se suturează conjunctiva, în spațiul subconjunctival se introduce un antibiotic și un remediu corticosteroid și se eliberează mușchiul rect superior.

Revendicări: 1

COPIE

MD 437 Z 2012.06.30



REPUBLICA MOLDOVA

AGPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 438

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Metodă de tratament al cataractei senile hiperature

Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2011.05.23

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU



MD 438 Z 2012.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **438** ⁽¹³⁾ **Z**
(51) Int.Cl: A61F 9/007 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2011 0095 (22) Data depozit: 2011.05.23	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2011.11.30, BOPI nr. 11/2011
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventator: JERU Ion, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de tratament al cataractei senile hiperature**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie și poate fi aplicată pentru tratamentul cataractei senile hiperature.

Conform invenției, metoda de tratament al cataractei senile hiperature constă în aceea că se efectuează anestezia locală și regională, se fixează mușchiul rect superior, se incizează conjunctiva la nivelul limbului, se incizează corneea, se marchează capsula anterioară, se efectuează o incizie pe capsula anterioară, perpendicular pe limb, ce corespunde orei 18⁰⁰ cu o lungime de 2...3 mm, se aspiră masele cristaliniene, se introduce un remediu visco-

2
elastic sub capsula anterioară, după care capsula anterioară și nucleul cristalinului se 5
înlătură, se efectuează lavajul maselor cristaliniene, se implantează cristalinul artificial de camera posterioară, se efectuează două iridotomii ce corespund orelor 11⁰⁰ și 13⁰⁰, după 10
care se suturează corneea, se reface camera anterioară prin introducerea de ser fiziologic steril, se suturează conjunctiva, în spațiul sub- 15
conjunctival se introduce un antibiotic și un remediu corticosteroid și se eliberează mușchiul rect superior.

Revendicări: 1

COPIE

MD 438 Z 2012.06.30



REPUBLICA MOLDOVA

AGPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET

DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. **500**

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile hiperature

Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2011.11.29

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU



MD 500 Z 2012.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **500** ⁽¹³⁾ **Z**
(51) Int.Cl: *A61F 9/007* (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2011 0185 (22) Data depozit: 2011.11.29	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2012.04.30, BOPI nr. 4/2012
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventator: JERU Ion, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) **Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile hiperature**

(57) Rezumat:

¹
Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie.

Dispozitivul pentru tratamentul cataractei senile hiperature include o seringă cu ac bont, îndoit sub un unghi de 135° față de axa longitudinală a seringii, lungimea acului fiind de 10 mm.

Metoda de tratament al cataractei senile hiperature constă în aceea că se efectuează anestezia locală și regională, se fixează mușchiul rect superior, se efectuează o incizie a conjunctivei la nivelul limbului, ce co-

²
respunde orelor 10⁰⁰...14⁰⁰ și a corneei ce
5 corespunde orelor 11⁰⁰...13⁰⁰, se deschide camera anterioară și se efectuează capsulo-rexusul anterior la nivelul orei 11⁰⁰, cu ajutorul dispozitivului conform invenției se mobili-
10 zează nucleul, după care el se fixează și se îndătură prin mișcări de rotație în direcția acelor de ceasornic, apoi se plantează
15 cristalinul artificial, se suturează corneea și conjunctiva, iar în spațiul subconjunctival se introduce un antibiotic și un remediu steroid.

Revendicări: 2

COPIE



REPUBLICA MOLDOVA

AGPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 581

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

**Metodă de tratament al cataractei senile asociate cu
sindrom pseudoexfoliativ**

Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2012.07.20

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

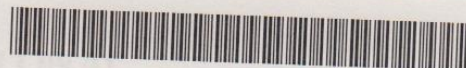
CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI



DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU



MD 581 Z 2013.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **581** ⁽¹³⁾ **Z**
(51) Int.Cl: *A61F 9/007* (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2012 0104 (22) Data depozit: 2012.07.20	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.01.31, BOPI nr. 1/2013
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventator: JERU Ion, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de tratament al cataractei senile asociate cu sindrom
pseudoexfoliativ**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie și poate fi utilizată pentru tratamentul cataractei senile asociate cu sindrom pseudoexfoliativ.

Conform invenției metoda revendicată constă în aceea că se efectuează anestezia locală și regională, se fixează mușchiul rect superior, se incizează conjunctiva la nivelul limbului și corneea la nivelul oreilor 10.00...14.00, apoi la nivelul marginii pupilei se efectuează patru incizii ce corespund oreilor 09.00, 12.00, 15.00 și 18.00, fiecare cu o

2
lungime de 2 mm, se efectuează capsulorexisul anterior, se înlătură nucleul cristalinului, se efectuează lavajul maselor cristaline, se 5
implantează cristalinul artificial în camera posterioară, se suturează corneea și se reface camera anterioară prin introducerea soluției fiziologice sterile, apoi se suturează conjunctiva, iar în spațiul subconjunctival se 10
introduce un antibiotic și un remediu corticosteroid, după care se eliberează mușchiul rect superior. 15

Revendicări: 1



REPUBLICA MOLDOVA

AGEPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET

DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 656

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Metodă de tratament al cataractei senile

Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2013.02.04

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU





MD 656 Z 2014.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **656** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61F 9/007* (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2013 0015 (22) Data depozit: 2013.02.04	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.07.31, BOPI nr. 7/2013
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventator: JERU Ion, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de tratament al cataractei senile**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, și anume la oftalmologie și poate fi aplicată pentru tratamentul pacienților cu cataractă senilă.

Metoda, conform invenției, constă în aceea că se efectuează anestezia locală, se prelucrează câmpul operator, se aplică blefarostatul, se efectuează o incizie a corneei ce corespunde orelor 10.00...13.00, se deschide camera anterioară la nivelul orei 11.00, se introduce aer steril în camera anterioară, se efectuează marcajul camerei anterioare, se introduce un remediu vâscoelastic în camera anterioară, se efectuează capsulorexisul anterior, se îndalătură nucleul, se efectuează lavajul maselor

2
cristalinene, se implantează cristalinul artificial de camera posterioară, se suturează corneea, se reface camera anterioară și se suturează conjunctiva, iar subconjunctival se introduce un antibiotic și un remediu corticosteroid, totodată, după lavajul maselor cristalinene, se efectuează vitrectomia anterioară, apoi se implantează piciorușul inferior al cristalinului artificial în sacul capsular, se fixează piciorușul superior cu un fir de sutură, cu trecerea acestuia sub iris la nivelul orei 12.00, apoi cu trecerea lui pe scleră, după care sutura se tensionează ridicând irisul și se ligaturează la nivelul orei 12.00.

Revendicări: 1

COPIE



REPUBLICA MOLDOVA

AGPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 612

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile

Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2012.11.14

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU





MD 612 Z 2013.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 612 (13) Z
(51) Int.Cl: A61M 5/158 (2006.01)
A61F 9/007 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2012 0163 (22) Data depozit: 2012.11.14	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.03.31, BOPI nr. 3/2013
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventator: JERU Ion, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	

(54) Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile

(57) Rezumat:

Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie.

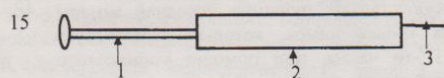
Dispozitivul pentru tratamentul cataractei senile include o seringă (1) cu ac executat din două segmente unite sub un unghi de 90°, segmentul proximal (2) are lungimea de 5 mm, iar cel distal (3) – de 7 mm.

Metoda de tratament al cataractei senile constă în aceea că se efectuează anestezia locală și regională, se fixează mușchiul rect superior, se efectuează o incizie a conjunctivei la nivelul limbului, ce corespunde orelor 10⁰⁰...14⁰⁰, se efectuează puncția camerei anterioare la nivelul limbului, ce corespunde orei 11⁰⁰, cu ajutorul dispozitivului menționat și se introduc 0,3 ml de aer steril sub capsula cristalinului, apoi se marchează capsula anterioară a cristalinului prin introducerea a 0,2 ml

de albastru de metilen, se efectuează o incizie circulară la nivelul limbului, ce corespunde orelor 10⁰⁰...13⁰⁰, se înlătură nucleul cristalinului, se efectuează lavajul maselor cristalinene, se implantează cristalinul artificial, se suturează țesuturile pe straturi, iar în spațiul subconjunctival se introduce un antibiotic și un remediu corticosteroid.

Revendicări: 2

Figuri: 1



COPIE

MD 612 Z 2013.10.31



REPUBLICA MOLDOVA

AGPI

AGENTIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALA

BREVET

DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 722

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENTIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile

Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2013.07.12

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU



MD 722 Z 2014.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **722** ⁽¹³⁾ **Z**
(51) Int.Cl: *A61F 9/007* (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2013 0124 (22) Data depozit: 2013.07.12	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2014.01.31, BOPI nr. 1/2014
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventator: JERU Ion, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile

(57) Rezumat:

¹
Invenția se referă la medicină, și anume la oftalmologie și poate fi aplicată pentru tratamentul cataractei senile.

Dispozitivul pentru tratamentul cataractei senile include o seringă cu ac bont executat din două segmente unite sub un unghi de 90°, segmentul proximal are lungimea de 9 mm, iar cel distal – de 2 mm.

Metoda de tratament al cataractei senile constă în aceea că se efectuează anestezia locală și regională, se aplică blefarostatul, se fixează mușchiul rect superior, se efectuează o

²
incizie a conjunctivei la nivelul limbului, ce corespunde orelor 10.00...13.00, se efectuează incizia corneei la nivelul orelor 10.00...13.00, se efectuează capsulorexisul anterior, se înlătură nucleul și masele cristaliniene cu ajutorul dispozitivului menționat, se dilată pupila circular până la periferie, se aspiră masele cristaliniene restante, se implantează cristalinul artificial după camera posterioară și se suturează corneea și conjunctiva.

Revendicări: 2

Figuri: 1

COPIE

MD 722 Z 2014.08.31



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

BREVET DE INVENTIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 835

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: Metodă de tratament al cataractei senile

**Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD**

Data depozit: 2014.04.25

Durata brevetului : 6 ani

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte
integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General

COPIE

CHIȘINĂU



MD 835 Z 2015.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **835** (13) **Z**
(51) Int.Cl: A61F 9/007 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2014 0056 (22) Data depozit: 2014.04.25	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2014.11.30, BOP nr. 11/2014
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventator: JERU Ion, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) Metodă de tratament al cataractei senile

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, și anume la oftalmologie, și poate fi aplicată pentru tratamentul pacienților cu cataractă senilă.

Metoda, conform invenției, constă în aceea că se efectuează anestezia locală, se prelucrează câmpul operator, se aplică blefarostatul, se efectuează o incizie nepenetrantă a corneei ce corespunde orelor 10°...13°, se deschide camera anterioară la nivelul orelor 11° și 13°, se introduce aer steril în camera anterioară, se efectuează marcajul capsulei anterioare, după care bimanual, prin inciziile efectuate, în camera anterioară se introduc concomitent 2 dispozitive care constau dintr-o seringă cu ac executat din două segmente, unul proximal cu lungimea de 9 mm îndoit sub un unghi de 135° față de axa

2
longitudinală a seringii, iar altul distal cu lungimea de 3 mm perpendicular pe axa menționată; cu primul dispozitiv care se introduce la nivelul orei 11° se fixează cristalinul, iar cu dispozitivul al doilea care se introduce la nivelul orei 13° se efectuează capsulorexisul anterior circular în direcția acelor de ceasornic, apoi se introduce un remediu vâscoelastic în camera anterioară, se înlătură nucleul, se efectuează lavajul maselor cristaliniene, se implantează cristalinul artificial de camera posterioară, se suturează corneea, se refăce camera anterioară și se suturează conjunctiva, iar subconjunctival se introduce un antibiotic și un remediu corticosteroid.

Revendicări: 1

MD 835 Z 2015.06.30

COPIE



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 870

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: **Metodă de tratament al cataractei senile**

Titular: **UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD**

Data depozit: 2014.06.25

Durata brevetului : 6 ani

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte
integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General

CHIȘINĂU

COPII



MD 870 Z 2015.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **870** (13) **Z**
(51) Int.Cl.: A61F 9/007 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2014 0096 (22) Data depozit: 2014.06.25	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2015.01.31, BOPI nr. 1/2015
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventator: JERU Ion, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) Metodă de tratament al cataractei senile

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la medicină, și anume la oftalmologie, și poate fi aplicată în tratamentul pacienților cu cataractă senilă.

Conform invenției, se efectuează anestezia locală, se prelucrează câmpul operator, se aplică blefarostatul, se efectuează o incizie a conjunctivei în regiunea limbului la nivelul orelor 10°-14° și a corneei, în aceeași regiune, la nivelul orelor 11°-13°, se deschide camera anterioară, se efectuează capsulorexisul anterior, se îndăltură nucleul și masele cristaliniene, se introduc 0,3 ml de aer steril în camera anterioară, se vizualizează capsula cristaliniană anterioară restantă prin apăsarea ușoară a irisului în aria pupilară la

2

nivelul orei 18° cu un dispozitiv, format din două plăci metalice cu lățimea de 2 mm, unite între ele sub un unghi de 135°, una din plăci cu lungimea de 30 mm, iar a doua de 7 mm, introdus cu placa mică în camera anterioară, și anume pe suprafața anterioară a irisului, după care pe suprafața plăcii menționate se lunecă cristalinul artificial și se implantează în sacul capsular, apoi dispozitivul se îndăltură, se suturează corneea și conjunctiva, se administrează subconjunctival un preparat steroid, un antibiotic și se aplică un pansament monocular aseptice.

Revendicări: 1

MD 870 Z 2015.08.31

COPIE



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

BREVET DE INVENTIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 1017

Eliberat in temeiul Legii nr. 50/2008 privind protectia inventiilor

Titlul: Metodă de tratament al cataractei senile

Titular: IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2015.07.07

Durata brevetului : 6 ani

Descrierea inventiei, revendicarile și desenele constituie parte
integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General

CHIȘINĂU



MD 1017 Z 2016.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 1017 (13) Z
(51) Int.Cl: A61F 9/007 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

21) Nr. depozit: s 2015 0090
22) Data depozit: 2015.07.07

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2016.03.31, BOPI nr. 3/2016

71) Solicitant: IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE
TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD
72) Inventator: JERU Ion, MD
73) Titular: IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE
TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

4) Metodă de tratament al cataractei senile

57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special oftalmologie și poate fi aplicată pentru tratamentul pacienților cu cataractă senilă.
Conform invenției, metoda constă în aceea că se efectuează anestezia locală, se eluează câmpul operator, se aplică efarostatul, se efectuează o incizie spenetrantă a corneei ce corespunde orelor 9° și 13°, se deschide camera anterioară la nivelul orei 11°, se introduce aer eril în camera anterioară, se efectuează arcajul capsulei anterioare, se introduce un mediu vâscoelastic în camera anterioară, se

2
efectuează capsulorexisul anterior, se înlătură nucleul, se efectuează lavajul maselor cristaliniene, se implantează cristalinul artificial de camera posterioară, se suturează corneea, se reface camera anterioară și se suturează conjunctiva, iar subconjunctival se introduce un antibiotic și un remediu corticosteroid, totodată la implantarea cristalinului artificial piciorușul superior al cristalinului se poziționează pe iris, iar piciorușul inferior și partea optică se plasează sub iris.

Revendicări: 1



AGENȚIA DE STAT PENTRU PROTECȚIA PROPRIETĂȚII INDUSTRIALE
A REPUBLICII MOLDOVA

Diplomă

Se acordă

Jeru I., Bendelic E.

pentru

Metodă de tratament al cataractei



EXPOZIȚIA
INTERNĂȚIONALĂ
SPECIALIZATĂ



2 0 0 3

P. Vlad
Președintele Juriului

[Signature]
Președintele
Comitetului de Organizare

5-8 noiembrie, Chișinău, Republica Moldova



AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ
A REPUBLICII MOLDOVA

Diplomă

Medalia de Bronz

Se acordă

Jeru I.

pentru

Metodă de tratament al cataractei



EXPOZIȚIA
INTERNĂȚIONALĂ
SPECIALIZATĂ



2 0 0 4

Președintele Juriului

B. Cernic

Președintele
Comitetului de Organizare

S. N. N. N.

10-13 noiembrie, Chișinău, Republica Moldova



AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ
A REPUBLICII MOLDOVA

Diplomă

de participare

Se acordă

Jeru I.

pentru

Metode de tratament al cataractei și cataractei secundare



EXPOZIȚIA
INTERNATIONALA
SPECIALIZATA



2 0 0 5

Președintele Juriului

Președintele
Comitetului de Organizare

9-12 noiembrie, Chișinău, Republica Moldova

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

SOCIETATEA ȘTIINȚIFICĂ A STUDENȚILOR ȘI REZIDENȚILOR



DIPLOMĂ

GRADUL II

Se decorează Sera Lon

pentru participare activă la Conferința Științifică
Anuală a Colaboratorilor și Studenților,
consacrată zilelor USMF "Nicolae Testemițanu"

18 octombrie 2005

Rector,
Academician al AȘRM
Profesor universitar



Ion Ababii
Ion Ababii

Agencia de Stat pentru Proprietate Intelectuala a Republicii Moldova



Ediția a XIII-a

Expoziția Internațională Specializată

INFOINVENT

DIPLOMĂ

se acordă

Jeru Ion

pentru

METODE DE TRATAMENT AL CATARACTEI SENILE

MEDALIE DE AUR

PREȘEDINTELE JURIULUI INTERNAȚIONAL

19-22 noiembrie, Chișinău, Republica Moldova



AGENCIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA
A REPUBLICII MOLDOVA

Diplomă

Medalia de Argint

Se acordă

Jeru Ion

pentru

Metode și dispozitive de tratament al cataractei



EXPOZIȚIA
INTERNĂȚIONALĂ
SPECIALIZATĂ



2 0 0 7

Președintele Juriului

Președintele
Comitetului de Organizare

27-30 iunie, Chișinău, Republica Moldova

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

LUCENDO ALLIS EGO IPSE ARDEO!

Diplomă

SE DECERNEAZĂ
DOAMNEI / DOMNULUI

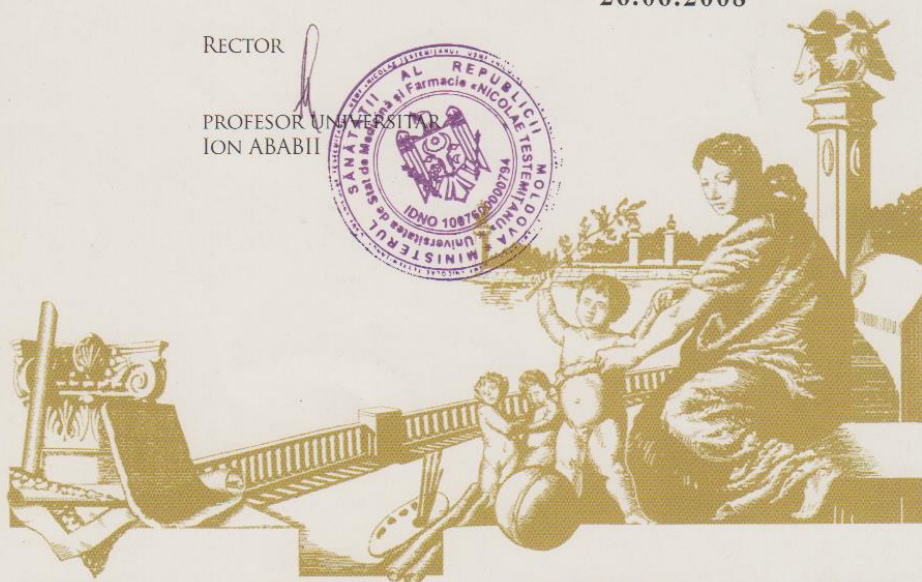
Ion JERU

*cu ocazia Zilei Inventatorului și Inovatorului
pentru activitate fructuoasă inovațională*

26.06.2008

RECTOR

PROFESOR UNIVERSITAR
ION ABABII





AGENCIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA
A REPUBLICII MOLDOVA

Diplomă

Medalia de Argint

se acordă

Jeru Ion

pentru ciclul

Dispozitive și metode de tratament al cataractei senile



EXPOZIȚIA
INTERNĂȚIONALĂ
SPECIALIZATĂ



2009

Președintele Juriului

24-27 noiembrie, Chișinău, Republica Moldova

Golden Medal

awarded to

Ion Jeru
- Republic of Moldavia -

**METODA DE TRATAMENT
AL CATARACTEI SENILE**

on the occasion of
the 13th edition of

**The International Trade Show for
Inventions and New Technologies**

- INVENTIKA -

the 28th - 31st October 2009

Bucharest • Romania



DORU SIMOVICI
General Director of
ROMEXPO S.A.



ANCS

BUCHAREST INTERNATIONAL FAIR - ROMEXPO

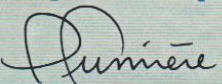
V МІЖНАРОДНИЙ САЛОН
ВИНАХОДІВ та НОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ «НОВИЙ ЧАС»
«Сталий розвиток під час змін»



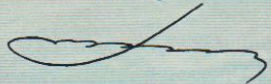
ДИПЛОМ
НАГОРОДЖУЄТЬСЯ
СРІБНОЮ МЕДАЛЛЮ

И. Жеру
(г. Кишинэу, Молдова)
за разработку
УСТРОЙСТВО И МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ
СТАРЧЕСКОЙ КАТАРАКТЫ

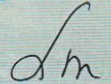
Президент
Міжнародного журі


професор П'єр Фюм'єр
(Бельгія)

Почесний Президент
Салону


професор О. Оніпко
(Україна)

Голова
Нагородної комісії


професор В.П. Гоч
(Україна)

м. Севастополь
24-26 вересня 2009 р.

VI МІЖНАРОДНИЙ САЛОН
ВИНАХОДІВ та НОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ
«НОВИЙ ЧАС»

«Сталий розвиток під час змін»



Диплом
НАГОРОДЖУЄТЬСЯ
СРІБНОЮ МЕДАЛЛЮ

И. Жеру
(г. Кишинэу)
за разработку
МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ
ВТОРИЧНОЙ КАТАРАКТЫ

Президент
Міжнародного журі

професор П'єр Фюм'єр
(Бельгія)

Почесний Президент
Салону

професор О. Онішко
(Україна)

Голова
Нагородної комісії

професор В.П. Гоч
(Україна)

м. Севастополь
23-25 вересня 2010 р.

DIPL^{MA}



Awarded to

Ion Jeru

for

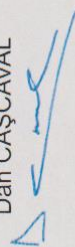
Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile

GOLD MEDAL

President of Exhibition
Prof. Ion SANDU



President of International Jury
Dan CAȘCAVAL



9 May 2010

Diploma
se acordă



D-lui ION JERU

**METODĂ DE TRATAMENT
AL CATARACTEI TRAUMATICE**

cu ocazia
celel de a 15-a ediții a

**Expoziției internaționale de invenții,
cercetare științifică și tehnologii noi**

- INVENTIKA -

5 - 8 Octombrie 2011

București • Romania

DRAGOȘ MIHAEL CIUPARU

Președinte
AUTORITATEA NAȚIONALĂ
PENTRU CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ

MARIANA SUCIU

Director General
ROMEXPO S.A.



NATIONAL INSTITUTE OF
INVENTICS, JASSY, ROMANIA

Diploma

Gold Medal

INVENTICA 2011

Offered Mr / Ms

JERU ION

METODA DE TRATAMENT AL CATARACTEI TRAUMATICE
BREVET: MD 3502

UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE
"N.TESTEMETEANU" REPUBLICA MOLDOVA

THE XV-TH INTERNATIONAL EXHIBITION
OF RESEARCH, INNOVATION AND
TECHNOLOGICAL TRANSFER

"INVENTICA 2011"

IASI, ROMANIA
8-10 JUNE 2011

General Manager
Prof. Boris Plahteanu Ph.D.





DIPLOMĂ

*Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie "Nicolae Testemițanu"*

acordă

Dlui ION JERU

**Cu ocazia Zilei Inventatorului și Raționali-
zatorului pentru rezultate remarcabile în
domeniul inovației și invenții**

Rector



Ion ABABII

25 iunie 2011, Chișinău

Republica Moldova

Agencia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală a Republicii Moldova
Expoziția Internațională Specializată

INFOINVENT



2011

DIPLOMĂ

se acordă

Jeru Ion

pentru

*DISPOZITIV ȘI METODE DE TRATAMENT
AL CATARACTEI SENILE*

MEDALIA DE AUR

PREȘEDINTELE JURIULUI

22–25 noiembrie, Chișinău, Republica Moldova



UNIVERSITATEA TEHNICA DIN CLUJ-NAPOCA
CAMERA DE COMERT SI INDUSTRIE CLUJ
EXPO TRANSILVANIA CLUJ-NAPOCA
sub egida MINISTERULUI EDUCATIEI, CERCETARII, TINERETULUI SI
SPORTULUI - A.N.C.S.
ACADEMIEI DE STIINTE TEHNICE DIN ROMANIA, FILIALA CLUJ

SALONUL INTERNAȚIONAL DE INVENTICĂ PRO INVENT ediția a X-a, 2012, Cluj-Napoca

DIPLOMA DE EXCELENȚĂ PRO INVENT

Se acordă: D-lui Ion Jeru - Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
Republica Moldova

pentru: Metoda de tratament al cataractei traumatice

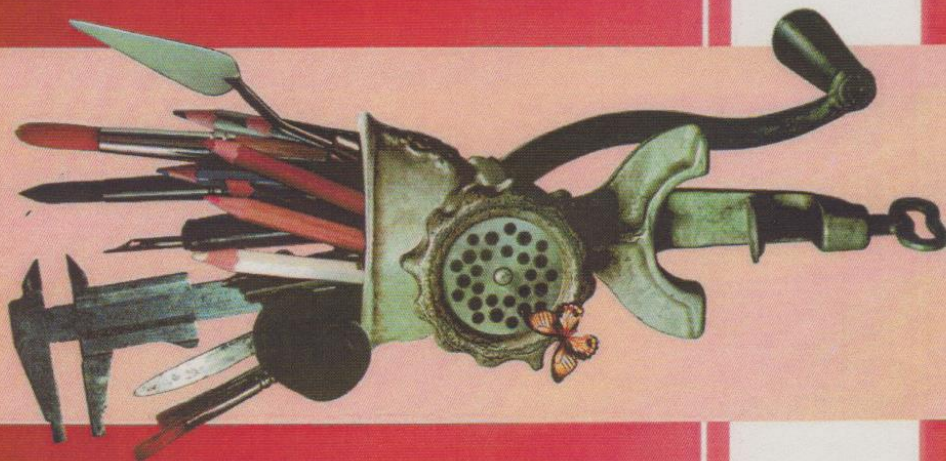
PRESEDINTELE SALONULUI
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU
Rectorul Universitatii Tehnice din Cluj-Napoca

Radu Munteanu



DIRECTOR AL SALONULUI
ing. IOAN AVRAM
Director General Executiv
EXPO TRANSILVANIA

Ioan Avram





DIPLOMĂ

Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie "Nicolae Testemițanu"

acordă

Dlui *Ion JERU*

Cu ocazia Zilei Inventatorului și Raționali-
zatorului pentru rezultate remarcabile în
activitatea inovativ-inventivă

Rector



Ion ABABII

28 iunie 2012, Chișinău

Republica Moldova



IAȘI - ROMÂNIA



DIPLOMA



Method for treatment of traumatic cataract
Ion GERU



GOLD MEDAL

President of International Jury
Prof. Nada ANDRASSY

Nada Andassy

President of Exhibition
Prof. Ion SANDU

Ion Sandu



EUROINVENT
2012



12 May 2012

VIII

МЕЖДУНАРОДНЫЙ САЛОН
ИЗОБРЕТЕНИЙ И НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
«НОВОЕ ВРЕМЯ»

«Устойчивое развитие во время перемен»



Диплом
СЕРЕБРЕННОЙ МЕДАЛЬЮ
НАГРАЖДАЕТСЯ

И. Жеру
(г. Кишинэу, Молдова)

за разработку
МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРЗРЕЛОЙ
СТАРЧЕСКОЙ КАТАРАКТЫ

Президент
Международного жюри

профессор Пьер Фюмьер
(Бельгия)

Почетный
Президент Салона

профессор А. Онипко
(Украина)

Председатель
Наградной комиссии

профессор В.П. Гоч
(Украина)

г. Севастополь
27-29 сентября 2012 г.

VIII

МЕЖДУНАРОДНЫЙ САЛОН
ИЗОБРЕТЕНИЙ И НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
«НОВОЕ ВРЕМЯ»

«Устойчивое развитие во время перемен»



ДИПЛОМ
СЕРЕБРЕННОЙ МЕДАЛЬЮ
НАГРАЖДАЕТСЯ

И. Жеру
(г. Кишинэу, Молдова)
за разработку
МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ
СТАРЧЕСКОЙ КАТАРАКТЫ

Президент
Международного жюри

профессор Пьер Фюмьер
(Бельгия)

Почетный
Президент Салона

профессор А. Онипко
(Украина)

Председатель
Наградной комиссии

профессор В.П. Гоч
(Украина)

г. Севастополь
27-29 сентября 2012 г.



IAȘI - ROMÂNIA



DIPLOMA



DEVICE AND METHOD FOR TREATMENT
OF HYPERMATURE SENILE CATARACT

JERU ION

GOLD MEDAL



President of International Jury
Prof. Adrian GRAUR

President of Exhibition
Prof. Ion SANDU

EUROINVENT
2013



11 May 2013





NATIONAL INSTITUTE OF
INVENTICS, JASSY, ROMANIA

Diploma

GOLD MEDAL

INVENTICA 2014

Offered Mr / Ms

Ion JERU

DISPOZITIVE ȘI METODE DE
TRATAMENT AL CATARACTEI

THE XVIII-TH INTERNATIONAL EXHIBITION
OF RESEARCH, INNOVATION AND
TECHNOLOGICAL TRANSFER

“INVENTICA 2014”

IASI, ROMANIA
2-4 JULY 2014

General Manager
Prof. Boris Plahteanu Ph.D



DIPLOMA

Device and method for treating s cataract

Ion JERU

GOLD MEDAL

President of International Jury
Dr. Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH



President of Exhibition
Prof. Ion SANDU



EUROINVENT
2014



24 May 2014



EIS "INFOINVENT"

DIPLOMĂ

MEDALIA DE AUR

se acordă
JERU ION

pentru ciclul de invenții
METODE DE TRATAMENT AL CATARACTEI SENILE

PREȘEDINTELE
COMITETULUI ORGANIZATORIC

PREȘEDINTELE
JURIULUI INTERNAȚIONAL

25-28 noiembrie 2015, Chișinău, Republica Moldova



"GHEORGHE ASACHI"
TECHNICAL UNIVERSITY, IASI



NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS,
IASI, ROMANIA



CITY HALL OF IASI

Diploma

GOLD MEDAL

INVENTICA 2017

Offered to Mr / Ms

Jeru Ion

„Nicolae Testemitanu” State University of Medicine
and Pharmacy of the Republic of Moldova

Method for treating senile cataract

in recognition of high scientific contribution
and loyalty to the XXI-th International Salon of Research,
Innovation and Technological Transfer

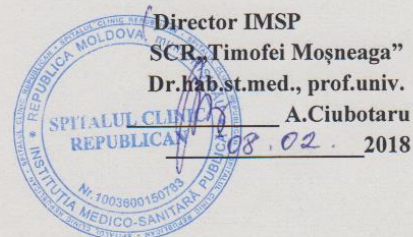
INVENTICA 2017

Iasi, Romania,
June 28 -June 30, 2017.



GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEDEIN PhD

Aprob



ACT

DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Determinarea factorilor de creștere în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă.

2. De cine și când a fost propusă

Autor: Ion Jeru, Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”, de la 01.01.2017.

3. Sursa de informație

Materialul a fost elaborat la Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

4. Unde și când a fost implementată

În activitatea clinică a secției oftalmologie IMSP SCR „Timofei Moșneaga” de la 01.01.2017.

5. Eficacitatea implementării.

Semnificația științifică și practică a implementării propuse în procesul curativ al secției de oftalmologie constă în importanța factorilor de creștere în patogeneza cataractei legate de vârstă, cât și în particularitățile perioadei postoperatorii la pacienții operați în baza cataractei legate de vârstă.

6. Obiecții/Propuneri: nu sunt.

Sef secție oftalmologie
IMSP SCR „Timofei Moșneaga”
Dr.șt.med., conf.univ.

V. Lupașco

Aprob



Director IMSP
SCR,,Timofei Moșneaga”
Dr.hab.st.med., prof.univ.
A.Ciubotaru
08.02 2018

ACT

DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Determinarea citokinelor anti-inflamatoare în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă.

2. De cine și când a fost propusă

Autor: Ion Jeru, Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”, de la 01.01.2017.

3. Sursa de informație

Materialul a fost elaborat la Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

4. Unde și când a fost implementată

În activitatea clinică a secției oftalmologie IMSP SCR,,Timofei Moșneaga” de la 01.01.2017.

5. Eficacitatea implementării.

Semnificația științifică și practică a implementării propuse în procesul curativ al secției de oftalmologie constă în importanța biomarkerilor antiinflamatori în patogeneza cataractei legate de vârstă, cât și în particularitățile perioadei postoperatorii la pacienții operați în baza cataractei legate de vârstă.

6. Obiecții/Propuneri: nu sunt.

Sef secție oftalmologie
IMSP SCR,,Timofei Moșneaga”
Dr.șt.med., conf.univ.

V. Lupașco

Aprob



ACT

DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Determinarea chemokinelor în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă.

2. De cine și când a fost propusă

Autor: Ion Jeru, Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”, de la 01.01.2017.

3. Sursa de informație

Materialul a fost elaborat la Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

4. Unde și când a fost implementată

În activitatea clinică a secției oftalmologie IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

5. Eficacitatea implementării.

Semnificația științifică și practică a implementării propuse în procesul curativ al secției de oftalmologie constă în importanța chemokinelor în patogeneza cataractei legate de vârstă, cât și în particularitățile perioadei postoperatorii la pacienții operați în baza cataractei legate de vârstă.

6. Obiecții/Propuneri: nu sunt.

Sef secție oftalmologie
IMSP SCR „Timofei Moșneaga”
Dr.șt.med., conf.univ

V.Lupașco

Aprob



ACT

DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Determinarea citokinelor pro-inflamatoare în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă.

2. De cine și când a fost propusă

Autor: Ion Jeru, Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”, de la 01.01.2017.

3. Sursa de informație

Materialul a fost elaborat la Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

4. Unde și când a fost implementată

În activitatea clinică a secției oftalmologie IMSP SCR „Timofei Moșneaga” de la 01.01.2017.

5. Eficacitatea implementării.

Semnificația științifică și practică a implementării propuse în procesul curativ al secției de oftalmologie constă în importanța inflamației sistemice în patogeniza cataractei legate de vârstă, cât și în particularitățile perioadei postoperatorii la pacienții operați în baza cataractei legate de vârstă.

6. Obiecții/Propuneri: nu sunt.

Sef secție oftalmologie
IMSP SCR „Timofei Moșneaga”
Dr. șt. med., conf. univ.

V. Lupașco



ACT
DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Determinarea factorilor de creștere în uimirea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă.

2. De cine și când a fost propusă

Autor: Ion Jeru, Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”, de la 01.01.2017.

3. Sursa de informație

Materialul a fost elaborat la Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

4. Unde și când a fost implementată

În activitatea clinică a secției oftalmologie IMSP SCM „Sfinta Treime”

5. Eficacitatea implementării.

Semnificația științifică și practică a implementării propuse în procesul curativ al secției de oftalmologie constă în importanța factorilor de creștere în patogeneza cataractei legate de vârstă, cât și în particularitățile perioadei postoperatorii la pacienții operați în baza cataractei legate de vârstă.

6. Obiecții/Propuneri: nu sunt.

Sef secție oftalmologie
IMSP SCM „Sfinta Treime”
Dr.șt.med

V.Lupan



ACT

DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Determinarea citokinelor anti-inflamatorii în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă.

2. De cine și când a fost propusă

Autor: Ion Jeru, Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”, de la 01.01.2017.

3. Sursa de informație

Materialul a fost elaborat la Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

4. Unde și când a fost implementată

În activitatea clinică a secției oftalmologie IMSP SCM „Sfinta Treime”

5. Eficacitatea implementării.

Semnificația științifică și practică a implementării propuse în procesul curativ al secției de oftalmologie constă în importanța biomarkerilor anti-inflamatorii în patogeneza cataractei legate de vârstă, cât și în particularitățile perioadei postoperatorii la pacienții operați în baza cataractei legate de vârstă.

6. Obiecții/Propuneri: nu sunt.

Sef secție oftalmologie
IMSP SCM „Sfinta Treime”
Dr.șt.med

V.Lupan



ACT
DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Determinarea chemokinelor în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă.

2. De cine și când a fost propusă

Autor: Ion Jeru, Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”, de la 01.01.2017.

3. Sursa de informație

Materialul a fost elaborat la Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

4. Unde și când a fost implementată

În activitatea clinică a secției oftalmologie IMSP SCM „Sfinta Treime”

5. Eficacitatea implementării.

Semnificația științifică și practică a implementării propuse în procesul curativ al secției de oftalmologie constă în importanța chemokinelor în patogeneza cataractei legate de vârstă, cât și în particularitățile perioadei postoperatorii la pacienții operați în baza cataractei legate de vârstă.

6. Obiecții/Propuneri: nu sunt.

Sef secție oftalmologie
IMSP SCM „Sfinta Treime”
Dr.șt.med

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to V. Lupan.

V.Lupan



ACT

DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Determinarea citokinelor pro-inflamatoare în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă.

2. De cine și când a fost propusă

Autor: Ion Jeru, Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”, de la 01.01.2017.

3. Sursa de informație

Materialul a fost elaborat la Catedra de oftalmologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

4. Unde și când a fost implementată

În activitatea clinică a secției oftalmologie IMSP SCM „Sfinta Treime”

5. Eficacitatea implementării.

Semnificația științifică și practică a implementării propuse în procesul curativ al secției de oftalmologie constă în importanța inflamației sistemice în patogeneza cataractei legate de vârstă, cât și în particularitățile perioadei postoperatorii la pacienții operați în baza cataractei legate de vârstă.

6. Obiecții/Propuneri: nu sunt.

Sef secție oftalmologie
IMSP SCM „Sfinta Treime”
Dr.șt.med

V.Lupan

Aprob

Prorector pentru activitate științifică



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

Gh. Rojnoveanu

24.04.2019

Act de implementare didactică

Este eliberat dlui Ion Jeru, absolvent al postdoctoratului, conferențiar universitar la catedra Oftalmologie, prin care se confirmă că rezultatele cercetărilor obținute în cadrul studiului științific la teza de doctor habilitat în științe medicale „Etiologie, patogenie, clinică și tratament al cataractei legate de vârstă” sunt utilizate în procesul didactic realizat de studenți (Facultatea Medicina Generală, anul III) și rezidenți (oftalmologi, anul II).

Materialul didactic pentru studenți și rezidenți a fost expus în:

1. Elaborarea metodică „Etiopatogenie și tratament în cataracta senilă” (Chișinău, 2008, 33p.).
2. Monografia „Cristalinul” (Chișinău, 2017, 280p.).

Șef catedră fiziopatologie și
fiziopatologie clinică,
Dr. hab. șt. med., prof. univ.

V. Cobet

Valeriu Cobet

Șef studii,
Dr. șt. med., conf. univ.

Corneliu Hangan



BREVET

nr. 2054

Prin Decretul Președintelui
Republicii Moldova

nr. 767-VIII din 28 iunie 2018

Domnului Ion Jeru

i s-a conferit Titlul Onorific
"Om Emerit"
însemnul nr. 0179

Președintele Republicii Moldova



Declarația privind asumarea răspunderii

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

Jeru Ion

Semnătura _____

Data _____

Jeru Ion



📍 Republica Moldova, or. Chișinău bul. Cuza-Vodă 33, ap. 43

☎ (022) 7-61-977 📠 069524756

✉ ion.jeru@usmf.md

Data nașterii 10/07/1961

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

1978	Absolvent al școlii medii nr.2 din Cotiujenii-Mari, Florești
1984	Absolvent al facultății de Medicină generală al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău
1984-1985	internatura la specialitatea oftalmologie în cadrul Spitalului Clinic nr. 3, or. Chișinău
1985-1989	medic oftalmolog la Spitalul Raional Șoldanești
1989-1991	secundariatul clinic la specialitatea „Oftalmologie” (Institutul de Stat de Medicină din Chișinău)
1992	colaborator științific în cadrul catedrei de oftalmologie
1992-1995	doctorantura USMF „Nicolae Testemițanu”
1995	teza de doctor în medicină la tema: „Particularități clinico-imunologice la pacienții cu cristaline artificiale” în Consiliul Științific Specializat de pe lângă USMF „Nicolae Testemițanu”

1996	medic-oftalmolog categorie superioară
1996-2000	colaborator științific LCCS USMF „Nicolae Testemițanu” pe tema bugetară: „Epidemiologia și cataractogeneza cataractei senile în Republica Moldova”
2001	asistent universitar la Catedra de oftalmologie
2004	șef de studii pentru instruirea prin rezidențiat și coordonator pentru lucrul științific la Catedra de oftalmologie
2007- prezent	conferențiar universitar al catedrei oftalmologie
2017-2019	postdoctorand Catedra de oftalmologie USMF USMF „Nicolae Testemițanu”

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

1992-2018	Conferințele științifice anuale ale USMF „Nicolae Testemițanu”
1997	Congresul al XI-lea Societății Oftalmologilor Europene (Ungaria, Budapesta)
1997-2018	Reuniunile anuale ale oftalmologilor (Iasi, România)
2002	IX Congres al oftalmologilor (Odesa ,Ucraina) a XXVII săptămână a Zilelor Medicale Balcanice
2003, 2004, 2005, 2007	Infoinvent (Chișinău, RM)
	2005 Vision 2020 (Chisinau, RM)
	2007 Simpozion Suedia (Tampere)

2005-2008, 2010, Lectura de iarnă - USMF „Nicolae Testemițanu”

2011, 2015

2014 Perfecționare continuă (Sibiu, România)

2015 al XIII-lea Congres al Oftalmologilor al Bazinului Mării Negre
(Chișinău, R.Moldova)

2018 Congresul Anual al RCLSO. Sibiu, România

LIMBI VORBITE:

Româna Limba maternă, citit-excelent, vorbit-excelent, scris-excelent

Franceza citit-bine, vorbit-bine, scris-bine

Engleza citit-bine, vorbit-bine, scris-bine

Rusa citit-excelent, vorbit-excelent, scris-excelent

Competențe de comunicare

Sociabilitate, spirit de echipă, comunicare, seriozitate, capacitate de asimilare de noi informații și abilități, tact și diplomatie, adaptabilitate, spirit critic, disponibilitate pentru implicare în noi proiecte, prezentări și publicații în cadrul activităților de la locul de muncă și în cadrul activităților de vicepreședinte al Asociației Obștești a Oftalmologilor din Republica Moldova, ca Expert al Ministerului Educației din Republica Moldova, secretar al seminarului științific de profil „Otorinolaringologie-Oftalmologie”, membru al Comisiei de Concurs la specialitatea „Chirurgie” și secretar al secției în cadrul conferințelor științifice anuale a USMF „Nicolae Testemițanu”.

**INFORMATII
SUPLIMENTARE**

Publicații

autor a 109 lucrări științifice, inclusiv 1 monografie, 21 brevete de invenții.

Distincții

2004 Infoinvent Medalia de Bronz; 2007 Infoinvent Medalia de Argint; Diplomă- Ziua Inventatorului (2008 „USMF Nicolae Testemițanu”); Diplomă „Cel mai bun inventator al R. Moldova” (2008); Medalia de Aur - Inventica 2009 (București, România); Medalia de Argint - Infoinvent 2009; Medalia de Aur - Euroinvent 2010 (Iași, România); Medalia de Argint „Новый Час” 2009 (Sevastopol, Ucraina); Medalia de Argint „Новый Час” 2010 (Sevastopol, Ucraina); Medalia de aur - Inventica 2011(Iași, Romania); Medalia de Aur - Infoinvent 2011 (Chișinău, RM); Medalia de Argint - Inventica 2011 (București, România); Diploma Ministerului Sănătății R. Moldova (2011); trei Medalii de Argint - „Новое время” (Sevastopol, Ucraina, 2012); Diploma USMF „Nicolae Testemițanu” - cu ocazia zilei inventatorului (2012); Diplomă de Excelență „Proinvent” (Cluj-Napoca, România, 2012); Medalia de Aur - Euroinvent 2012 (Iași, Romania); Diplomă de Excelență - Proinvent 2013 (Cluj-Napoca, România); Medalia de Aur - Euroinvent 2013 (Iași,România); Medalia de Aur - Euroinvent 2014 (Iași, România); Medalia de Aur - Inventica 2014 (Iași, România); Diplomă de Excelență 2014 (Cluj-Napoca,

România); Medalia de Aur - Infoinvent 2014 (Chişinău, RM); Diplomă de Aur - Infoinvent 2015 (Chişinău, RM); Diploma Ministerului Sănătăţii R. Moldova (2015); Medalia de Aur - Proinvent 2016 (Cluj-Napoca, România); Medalia de Aur - Inventica 2017 (Iaşi, România).

Distincţii de Stat

Om Emerit al Republicii Moldova (2018).