

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII
MOLDOVA**

**IP 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

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

CHIȘINĂU, 2019

Teza a fost elaborată la catedra Oftalmologie a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Consultant științific:

BENDELIC Eugeniu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Referenți oficiali:

STĂNILĂ Adriana, doctor în științe medicale, profesor universitar (România)

HAIDARLÎ Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

COBET Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Componența consiliului științific specializat:

CUȘNIR Valeriu, **președinte**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

DUMBĂVEANU Lilia, **secretar științific**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

IACHIMENCO Stanislav, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător (Ucraina)

BOBROVA Nadejda, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător (Ucraina)

GHINDA Serghei, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

GUDUMAC Valentin, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

GHICAVÎ Victor, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, m.c.AȘM.

Susținerea va avea loc la 27 iunie 2019, ora 12.00 în ședința Consiliului științific specializat DH 321.17-07 din cadrul Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165).

Teza de doctor habilitat în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și la pagina web a ANACEC (www.anacip.md).

Autoreferatul a fost expediat la „_____” mai 2019.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

doctor în științe medicale,

conferențiar universitar

_____ Dumbrăveanu Lilia

Consultant științific,

doctor habilitat în științe medicale,

profesor universitar

_____ Bendelic Eugeniu

Autorul,

doctor în științe medicale,

conferențiar universitar

Jeru Ion

© Jeru Ion, 2019

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. 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 vârstă de peste 60 de ani [1, 2]. Studiile epidemiologice estimează că în anul 2025 vor suferi de cataractă 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 unei concepții [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 clasică și fa-coemulsificarea) se impune drept unica posibilitate de tratament și redresare a vederii la pacienții cu CLV.

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.

Descrierea situației în domeniu și identificarea problemelor de cercetare. Studiile științifice evidențiază impactul stresului oxidativ și glicării proteinelor, care conduce la dezorganizarea structurală a matricei moleculare a capsulei și fibrelor cortexului cristalinian. Mai multe decenii domină teoria formării excesive a radicalilor liberi de oxigen (RLO) prin mecanismul determinat de acumularea sorbitolului în calea polioli de metabolizare a glucozei în fructoză (ex. 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 [11]. Activitatea prooxidantă și nivelul produselor de peroxidare a lipidelor și proteinelor corelează cu concentrația de cupru și zinc, metalele respective fiind implicate în controlul integrității membranei celulare și potențarea sistemului antioxidant.

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 maladiilor 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 rolul inflamației.

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 [12].

Există puține studii cu privire la modificările conținutului seric al unor markeri ai inflamației la bolnavii cu cataractă și 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 inflamația din umoarea apoasă și modificările morfologice ale cataractei legate de vârstă.

Analiza literaturii de domeniu a pus în evidență ca există puține studii privind modificările ultrastructurale în CLV [13].

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 cristaliniene.

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.

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 patogen al inflamației în CLV este importantă aprecierea relației dintre gradul edemului cornean, ca o consecință postoperatorie și severitatea răspunsului inflamator necesar elaborării unui tratament profilactic.

În plus, este importantă evaluarea diferitor formule farmacologice terapeutice, care prin capacitatea de modulare a inflamației și stresului 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.

Mai multe studii au pus în evidență eficiența administrării a unor remedii naturale cu efect antioxidant, antiproliferativ și anti-inflamator în perioada postoperatorie [14,15].

În plus, legătura dintre inflamație și declanșarea opacității cristalinelui este evidențiată și prin majorarea unor citokine pro-inflamatoare importante în serul pacienților cu cataractă legată de vârstă [16]. Există studii care susțin rolul inflamației în declanșarea cataractei la bolnavii cu diabet zaharat.

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

Scopul studiului:

Evaluarea factorilor de risc, modificărilor 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 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.

Metodologia cercetării științifice

Cercetarea științifică reprezintă un studiu de cohortă observațional și un studiu de cohortă prospectiv pe un lot 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 CLV 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 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 rezultatele comparative intraspitalicești în extracția extracapsulară clasică și facoemulsificare.

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

Noutatea și originalitatea 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 clasică 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 modificărilor morfologice, fapt care a determinat justificarea rolului mediatorilor inflamației în declanșarea și exacerbarea perturbărilor structurale ale cristalinului caracteristice CLV, ce a permis elaborarea unui algoritm de predicție și evidențiere a întinelor terapeutice ale maladiei.

Semnificația teoretică a studiului. Rezultatele obținute consolidează și completează prin dovezi concludente conceptul patogen 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 epitelioцитul care proliferază și devine o celulă secretoare activă. Alterarea collagenului capsular constatată facilitează pasajul citokinelor în UA, unde acestea pot influența evoluția 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 ai 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 remediei autohton, BioR, asupra edemului conjunctivei și corneei la o distanță de 6 și 12 luni după extracția extracapsulară a CLV, care a fost net superioară eficienței decelate la administrarea subconjunctivală a dexametazonei.

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 în CLV, dar și în exacerbarea maladiei, dată fiind creșterea mai pronunțată a conținutului markerilor pro-inflamatori în UA de la CLV incipientă la forma intumescență 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 asociată 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 pun în evidență 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. Accentuarea

opacifierii cristaliniene este însoțită de degenerescența fibrilelor capsulei anterioare cristaliniene, acumularea de collagen și incluziuni de hialină.

4. Modificările structurale din CLV 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, care pot fi responsabili de proliferarea epitelocitelor ce rezultă în multistartificarea epitelului.
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 influențează stresul oxidativ, activitatea căruia a 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 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 asociat maladiilor cronice cu un grad majorat al răspunsului inflamator (ex. hepatita cronică și hipertensiunea arterială) este mai concludentă. Astfel, această evidență confirmă fenomenul de potențare reciprocă a stresului oxidativ și inflamației în patogenia 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 răspunsului inflamator.
8. În cadrul terapiei combinate: aspirină (remediu antiinflamator) + aevit și quinox (remedii 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 capsulară clasică sau facoemulsificare.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele științifice de bază, care vizează markerii inflamației cu valoarea predictivă asupra evoluției CLV, eficiența preparatelor cu efect antioxidant aplicate cu scop de profilaxie și postoperator cu scop de limitare a complicațiilor, inclusiv dezvoltarea cataractei secundare au fost implementate în Clinica de oftalmologie IMSP SCR „Timofei Moșneaga” și Clinica de oftalmologie IMSP „Sfânta Treime”. De asemenea rezultatele studiului 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 cercetării. Rezultatele 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 Ophthalmology. 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 Consfătuire 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: Infoinvent 2003. Chișinău, R. M. Infoinvent 2004. Chișinău, R. M. Infoinvent 2005. Chișinău, R. M. Infoinvent 2006. Chișinău, R. M. Infoinvent 2007. Chișinău, R. M. Infoinvent 2009. Chișinău, R. M. Inventica 2009. București, România. V Международный салон винаходив та нових технологій «Новый час» 2009, Севастополь, Украина. V Международный салон винаходів та нових технологій «Новый час» 2010, Севастополь, Украина. Euroinvent 2010. Iași, România. Inventica 2011. București, România. Inventica 2011. Iași, România. Infoinvent 2011. Chișinău, R. M. Proinvent 2012. Cluj – Napoca, România. Euroinvent 2012. Iași, România. ”Topul inovațiilor”, 2012. Chișinău, R. M. VIII Международный салон изобретений и новых технологий «Новое Время» 2012. Севастополь, Украина. Proinvent 2013. Cluj – Napoca, România. Euroinvent 2013. Iași, România. Proinvent 2014. Cluj – Napoca, România. Inventica 2014. Iași, România. Euroinvent 2014. Iași, România. Infoinvent 2014. Chișinău, R. M. Proinvent 2016. Cluj – Napoca, România. Inventica 2017. Iași, România.

Rezultatele cercetării au fost discutate și aprobate la: - Ședința Catedrei de oftalmologie USMF “Nicolae 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 “Nicolae Testemițanu” (Proces verbal nr.10 din 12 decembrie 2018).

Publicații la tema disertației. Rezultatele cercetărilor au 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 invenții, 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.

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

CONȚINUTUL TEZEI

În compartimentul „Introducere” sunt expuse actualitatea și importanța problemei abordate, sunt relatate scopul și obiectivele studiului, noutatea și originalitatea științifică a

cercetării, importanța teoretică și valoarea aplicativă a datelor obținute, aprobarea rezultatelor și sumarul compartimentelor tezei.

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

În acest compartiment sunt prezentate date generale și actuale privind embriologia, anatomia, biologia și histologia cristalinului. Sunt expuse viziunile contemporane ale etiologiei și patogeniei cataractei legate de vârstă, în care o importanță deosebită se acordă rolului stresului oxidativ: geneza radicalilor liberi de oxigen și rolul trigger al razelor ultraviolete, semnificația fiziopatologică a mecanismului *polyol* legat de metabolismul glucozei și expresia aldolazreductazei ce reduce glucoza până la sorbitol (factor de inducere a stresului osmotic când sorbitol-dehidrogenaza nu convertează suficient sorbitolul în fructoză), caracteristica sistemului antioxidant, precum și posibilitățile de atenuare a acestui impact. De asemenea sunt trecute în revistă particularitățile clinice ale CLV, metodele de corecție prin tehnici microchirurgicale de extracție a capsulei cristaliniene anterioare, cât și riscurile de evoluție în postoperator a posibilelor complicații (ex.edemul cornean).

2. MATERIAL ȘI METODE

Studiul a fost realizat în perioada 2007-2016 în secția de Oftalmologie a Spitalului Clinic Republican. Studiul 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 următoare 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 [17, 18] 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.

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 umoarea apoasă:

- CCL-11 și CCL-24.
- MCP-1 (peptidul de chemoatracție a monocitelor) sau CCL2.
- MIP-1alpha (proteina inflamatoare a macrofagelor-1alpha) sau CCL-3.
- MIP-1beta (proteina inflamatoare 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 potentă 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.

Citokinele inflamației au fost determinate la pacienții cu diferite stadii evolutive: (1) CLV incipientă (n=25), (2) CLV intumescentă (n=25) și (3) CLV matură (n=25).

Citokinele inflamației au fost determinate la pacienți cu diferite tipuri de cataractă: (1) CLV capsulară (n=25), (2) CLV corticală (n=25) și (3) 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 (ex. 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 colelită 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 (n=20).

Una din întele 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.

Studiul morfologic al capsulei anterioare a cataractei lagate 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 cristalinului opacifiat, preluate în timpul intervenției microchirurgicale de corecție a cataractei, aplicate la pacienții cu CLV cu diferite tipuri și forme evolutive (CLV incipientă, intumescență, și matură, CLV capsulară, corticală și nucleară). Preparatele capsulei anterioare 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 anterioare a cristalinului. După fixarea cu paraformaldehidă preparatele capsulei anterioare devin uniform tari, iar diferențele privind proprietățile mecanice ale diferitor entități structurale (ex. capsulă/epiteliu) sunt minimale. Preparatele capsulei anterioare 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 cușitului 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 colagenului uman de

tip I (clona COL-1, Rockland, SUA) sau colagenului 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-kripton și heliu-neon ceea ce permite capturarea concomitentă a 4 canale. Au fost investigate 20 de secțiuni cu grosimea de 0,1 μ m la intervale de 0,3 μ m folosind obiectivul Leica Planapo 63/1.4. Fiecare imagine scanată a avut dimensiunea de 2048 x 2048 pixeli. 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).

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 [19].

2.3. 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.

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

Pentru a evidenția rolul inflamației în patogenia cataractei am evaluat concentrația diferitor markeri ai acesteia în umoarea apoasă (UA) la pacienții cu CLV. Pentru a demarca aportul mediatorilor inflamației și factorilor de creștere în evoluția CLV am determinat conținutul lor în umoarea apoasă în funcție de forma evolutivă (cataractă incipientă, intumescentă și matură), tipul cataractei (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 augmentarea inflamației sistemice (ex. afecțiuni hepatice, digestive și cardiovasculare). Evaluarea complexă a intensității răspunsului inflamator în vederea determinării mecanismelor necesită aplicarea panoului multi-marker, pe care l-am utilizat în studiul nostru: citokine pro-inflamatoare, anti-inflamatoare și chemoattractante (ex. 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 stadiul evolutiv

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

Tabelul 3.1.

Concentrația (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.

De menționat că din cele 23 de citokine pro-inflamatoare explorate în cadrul panoului multi-marker pot fi evidențiate o parte care prezintă diferențe semnificative față de valorile de referință. Anume acestea sunt importante pentru elaborarea unui algoritm de predictor ai evoluției și prognosticului cataractei legate de vârstă. Astfel, concentrația 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 concentrația este crescută cu mai mult de 53%, iar în UA din cataracta matură s-au determinat valori majorate în medie cu 75,9% comparativ cu valoarea 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%. 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 valoarea 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 creșterea concentrației IL-6 în umoarea apoasă la pacienții cu CLV matură este practic egală cu creșterea concentrației 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 pun în evidență o majorare semnificativă a conținutului TNF-alpha în umoarea apoasă cu 32,4%. Gradul elevării concentrației citokinei la pacienții cu CLV atinge cote de 47,6% și practic se dublează (concentrația crește cu 96,6%) la pacienții cu CLV matură. Comparativ cu conținutul citokinei atestat în cataracta incipientă discrepanța este semnificativă (48,5%). Este bine cunoscut faptul, că augmentarea inflamației secundară 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 o creștere cu 10,6% în cataracta incipientă, dar statistic nesemnificativ. La pacienții cu CLV intumescentă concentrația crește cu 31,1% ($p < 0,05$) comparativ cu markerul de referință, iar la pacienții cu CLV matură - cu 42,9%. Nivelul IL-8 în cataracta intumescentă și matură este semnificativ crescut față de markerul lotului pacienților cu CLV incipientă. În studiul nostru conținutul IL-12 în UA a crescut semnificativ cu 56,25% numai la pacienții cu CLV matură. Cercetările noastre au identificat o majorare semnificativă cu până la 49,1% a INF-gamma la pacienții cu CLV intumescentă și matură.

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 o creștere semnificativă de 14% și, respectiv, 28%.

O evidență importantă marcată în studiul nostru este lipsa modificărilor concentrației al IL-5, IL-7, IL-21, IL-22 și IL-31 în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă legată de vârstă.

Este remarcabil faptul, că în studiul nostru citokinele care controlează activitatea procesului de angieneză au fost majorate în UA odată cu avansarea cataractei. Totodată, IL-12 și IL-18 sunt inhibitori ai angiogenezei, iar IL-6, IL-17 și IL-23, dimpotrivă, acționează ca activatori, țința 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.

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

Tabelul 3.2.

Concentrația (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
Fetulina-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.

Concentrația antagonistului receptorului IL-1beta, care reduce intensitatea răspunsului inflamator, scade semnificativ și progresiv pe măsura avansării cataractei. La pacienții cu CLV incipientă concentrația scade cu 12,2%, iar la la pacienții cu CLV matură – cu 19,2%.

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

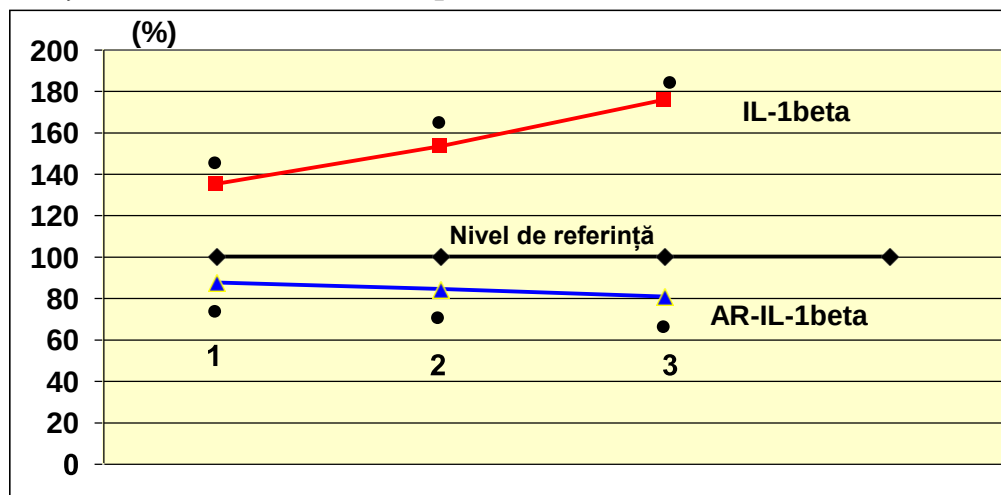


Figura 3.1. Devierile relative ale IL-1beta și AR-IL-1beta la pacienții cu CLV
1- CLV incipientă; 2- CLV intumescentă; 3- CLV matură; ●- p<0,05 vs referință.

Concentrația IL-4 în cele 3 loturi de pacienți cu CLV, spre deosebire de concentrația AR-IL-1beta, nu s-a modificat semnificativ în umoarea apoasă față de valoarea de referință. O altă citokină cu proprietăți anti-inflamatoare manifeste, IL-10, scade 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 valoarea markerul de referință, iar la pacienții cu CLV intumescentă și matură scade progresiv cu 21,8% și, respectiv, 25,6%. Concentrația IL-33 în toate loturile este scăzută în comparație cu valoarea de referință. În studiul nostru concentrația fetuinei-A a fost semnificativ micșorată în UA preluată de la pacienții cu CLV: la bolnavii cu cataractă incipientă concentrația este scăzută cu 14,1%, iar la la bolnavii cu cataractă intumescentă și matură – cu 18,5% și 21,9% respectiv.

Datele obținute în cadrul determinării concentrației a 6 chemokine sunt prezentate în tab. 3.3.

Tabelul 3.3.

Concentrația (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±2,2*#
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.

O chemokină cu rol important în chemoatrăția și sechestrarea monocitelor, MCP-1 (proteina de chemoatrăție a monocitelor) este semnificativ majorată în UA deja la pacienții cu

CLV incipientă cu 11,6%. Creșterea concentrației este mai pronunțată la bolnavii cu cataractă intumescentă (cu 15%) și la cei cu cataractă matură (cu 18%). De remarcat, că creșterea concentrației MCP-1 nu a fost asociată în toate loturile de creșterea concentrației MIP-1alpha (CCL-3) și MIP-1beta (CCL-4) – proteina inflamatoare a macrofagelor.

Astfel, ambele citokine ce inhibă migrarea macrofagelor nu s-au modificat semnificativ la pacienții cu CLV incipientă și intumescentă, dar au crescut statistic semnificativ la pacienții cu CLV matură. Concentrația a crescut față de concentrația markerului martor cu 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. SDF-1alpha (CXCL-12), factorul derivat de celule stromale este semnificativ crescut la pacienții din toate cele 3 loturi cu 21,6-32,2%. Efectul principal al acestei chemokine constă în recrutarea celulelor endoteliale progenitoare CD34 și activarea angiogenezei.

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

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.

Concentrația (pg/ml) factorilor de creștere în umoarea apoasă la pacienții cu CLV

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 pun în evidență o majorare semnificativă a factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF-A) în toate loturile pacienților cu cataractă legată de vârstă comparativ cu valoarea de referință: cu 41,1% în CLV incipientă, cu 46,3% în CLV intumescentă și cu 65,2% în CLV matură.

Factorul placentar de creștere (PIGF) s-a majorat semnificativ cu 42,4% doar în UA a pacienților cu CLV matură față de markerul de referință. În loturile pacienților cu CLV incipientă și intumescentă s-a depistat creșterea concentrației a acestui factor de creștere, însă modificările au fost nesemnificative.

Remarcabil este faptul, că concentrația FGF-2 este semnificativ crescută în toate loturile pacienților cu cataractă. În CLV incipientă concentrația FGF-2 în UA a crescut cu 12%, la pacienții cu CLV intumescentă – cu 17,7%, iar la pacienții cu CLV matură – cu 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. Este important de menționat, că celulele epiteliale ale cristalinului expresează TNF-alpha, conținutul căreia în studiul nostru a crescut semnificativ în umoarea apoasă odată cu avansarea severității

cataractei. Prin urmare majorarea FGF-2 declanșată de TNF-alpha ce rezultă în proliferarea celulelor epiteliale ale cristalinului poate fi un factor important în dezvoltarea cataractei.

Cercetările noastre demonstrează o creștere 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 PDGF a crescut cu 7%. Alți doi factori de creștere EGF (factorul de creștere epidermal) și NGF-beta (factorul neuronal de creștere) n-au demonstrat modificări semnificative în umoarea apoasă la pacienții cu CLV și datorită acestui fapt se poate prezuma aportul lor incert în patogenia cataractei.

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 formele evolutive ale cataractei.

Valoarea riscului relativ al IL-1beta se estimează 1,46 (IC 1,32-1,75) în CLV incipientă, 1,88 (IC 1,44-1,92) - în CLV intumescentă și 1,96 (IC 1,47-2,12) – în CLV matură. De menționat că valoarea riscului relativ inerent AR-IL-1beta este găsită într-un diapazon apropiat de cel al IL-1beta: 1,31 (CLV incipientă), 1,77 (CLV intumescentă) și 1,88 (CLV matură).

Valoarea RR al IL-6, TNF-alpha, VEGF-A și FGF-2 privind dezvoltarea CLV este de asemenea concludentă (fig. 3.2).

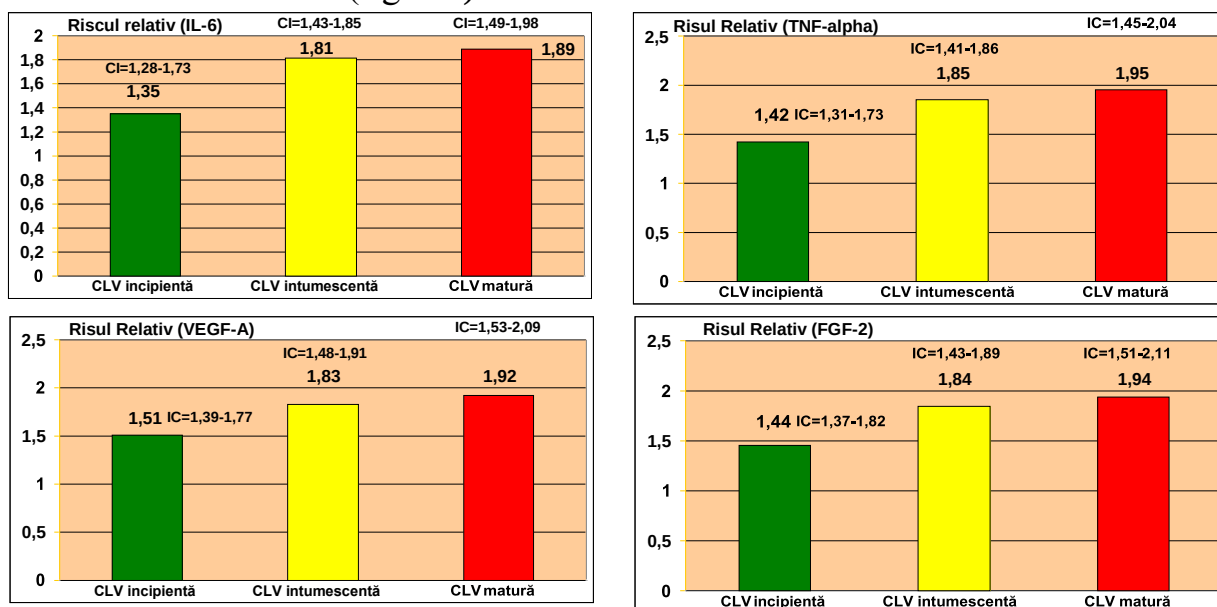


Figura 3.2. Riscul relativ al IL-6, TNF-alpha, VEGF-A și FGF-2 privind evoluția cataractei legate de vârstă.

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.

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

În 3 loturi de pacienți cu CLV am analizat caracterul modificărilor citokinelor și factorilor de creștere care, după cum s-a menționat, prezintă modificări semnificative în comparație cu valorile din lotul de referință. Rezultatele obținute sunt prezentate în tab. 3.7.

Tabelul 3.7.

Concentrația (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 rezultatelor obținute pun în evidență 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 merită să fie remarcată creșterea concentrației cu 72,2% a IL-1beta la pacienții CLV nucleară.

Concentrația IL-6 și TNF-alpha la pacienții cu CLV nucleară a crescut față de valoarea de referință cu 41,5% și, respectiv, 67,2%, iar la pacienții cu CLV capsulară – cu 27,9% și, respectiv, 41,5%, iar la pacienții cu CLV corticală – 35,1% și, respectiv, 58,4%.

Concentrația ST2 în umoarea apoasă a crescut în toate loturile studiate, dar totuși mai pronunțat la pacienții cu cataractă legată de vârstă nucleară – cu 25,2%. În CLV capsulară și corticală concentrația a crescut cu 20,2% și, respectiv, 22,4%.

La pacienții cu CLV nucleară s-a determinat o scădere a concentrației AR-IL-1beta și IL-10 în UA - cu 20,1% și, respectiv, 29,5%. La pacienții cu CLV capsulară concentrația acestor citokine anti-inflamatoare a scăzut cu 13,7% și, respectiv, 17,5%, iar la pacienții cu CLV nucleară – cu 16,2% și, respectiv, 21,8%.

Confirmând ipoteza unei inflamații mai pronunțate în cadrul CLV nucleare am determinat riscul relativ 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%. Valoarea superioară a riscului relativ este caracteristică pentru IL-1beta ($RR=1,87$ IC 1,49-1,91). Pentru TNF-alpha valoarea RR se estimează drept 1,79 (IC 1,38-1,83). În al doilea rând, trebuie de menționat că majorarea conținutului factorilor de creștere, VEGF-A și FGF-2 în umoarea apoasă a fost superioară în CLV capsulară. Creșterea concentrației 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). Aprecierea riscului relativ al VEGF-A și FGF-2 asupra evoluției CLV capsulare aduce la apel valori notabile: 1,89 (IC 1,38-1,86) și, respectiv, 1,82 (IC 1,32-1,79).

Creșterea mai pronunțată a conținutului VEGF-A și FGF-2 în UA la pacienții cu CLV capsulară s-a asociat cu o creștere mai pronunțată a IL-23 – cu 26,8% față de markerul de

referință. În celelalte 2 loturi s-a atestat o majorare mai puțin pronunțată a IL-23: 11,1% (cataracta corticală) și 15,7% (cataracta nucleară).

Pentru a evidenția legități privind caracterul răspunsului inflamator în CLV în dependență de localizarea 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.

Concentrația IL-1beta și TNF-alpha în UA la pacienții cu CLV corticală cu localizarea infero-nazală a fost $1,30 \pm 0,12$ și, respectiv, $4,74 \pm 0,41$ pg/ml. Concentrații descrescânde ale markerilor s-au depistat în localizarea infero-temporală, urmată de localizarea supero-temporală și cadranul supero-nazal. Concentrația VEGF-A și FGF-2 a fost 239 ± 19 și, respectiv, 629 ± 41 pg/ml la pacienții cu localizarea opacității în cadranul infero-nazal.

Particularitățile modificării citokinelor inflamației și factorilor de creștere la pacienții cu CLV și diferite comorbidități cronice sunt reflectate 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	$1,13 \pm 0,08$	$3,77 \pm 0,32$	$8,72 \pm 0,47$	$245,3 \pm 19,8$	597 ± 32
2	$1,39 \pm 0,10^*$	$4,14 \pm 0,33$	$7,93 \pm 0,53$	$262,4 \pm 20,6$	635 ± 28
3	$1,49 \pm 0,12^*$	$4,13 \pm 0,38$	$7,89 \pm 0,52$	$269,8 \pm 21,5$	614 ± 31
4	$1,47 \pm 0,11^*$	$4,16 \pm 0,36$	$7,88 \pm 0,51$	$265,3 \pm 22,3$	619 ± 31
5	$1,52 \pm 0,13^*$	$4,17 \pm 0,39$	$7,84 \pm 0,56$	$274,3 \pm 21,2$	624 ± 33
6	$1,58 \pm 0,11^*$	$4,19 \pm 0,38$	$7,56 \pm 0,53^*$	$278,5 \pm 20,5$	629 ± 34

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

- 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, (n=20).

La toți pacienții cu CLV incipientă cu comorbidități cronice s-au constatat concentrații majorate ale citokinelor pro-inflamatoare și factorilor de creștere comparativ cu markerii lotului 1. Mai mult decât atât, conținutul IL-1beta a fost semnificativ elevat în toate cele 5 loturi cu comorbidități, malorarea fiind mai pronunțată (39,8%) în lotul pacienților cu cardiopatie ischemică (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. Și concentrația VEGF-A și FGF-2 a fost mai mare în toate loturile cu comorbidități în comparație cu markerul martor, dar diferențele au fost nesemnificative.

Așadar, datele relatate se înscriu în formatul conceptual al studiului nostru integral, care consolidează rolul răspunsului inflamator în patogenia cataractei legate de vârstă. Plauzibil de admis, că inflamația sistemică din cadrul maladiilor cronice are un impact asupra sistemului ocular inducând augmentarea locală a răspunsului inflamator, iar citokinele pro-inflamatoare și factorii de creștere precondiționează 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.

4. PARTICULARITĂȚI MORFOLOGICE ALE CATARACTEILEGATE DE VÂRSTĂ

Modificările morfologice în cataracta legată de vârstă (CLV) nu sunt la ora actuală elucidate, fapt ce impune prezența unei imagini patogenice intricate ale acestei patologii. Analiza literaturii de domeniu pune în evidență 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 modificările ultrastructurale caracteristice CLV. Mostrele preluate de la pacienții cu CLV în cadrul intervenției microchirurgicale de corecție au aparținut diferitor stadii evolutive de cataractă: incipientă, intumescentă, matură. Evidențele morfologice obținute în cercetarea histochimică a cataractei legate de vârstă incipientă demonstrează deja prezența alterării membranei bazale manifestată prin fragmentare și discontinuitatea acesteia (fig.4.1).

Este remarcabilă de asemenea îngroșarea considerabilă (de circa 4 ori) a capsulei anterioare cristaliniene. 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 preponderent din collagen fibrilar de tip IV, deși este prezent și collagenul fibrilar de tip XV și XVIII.

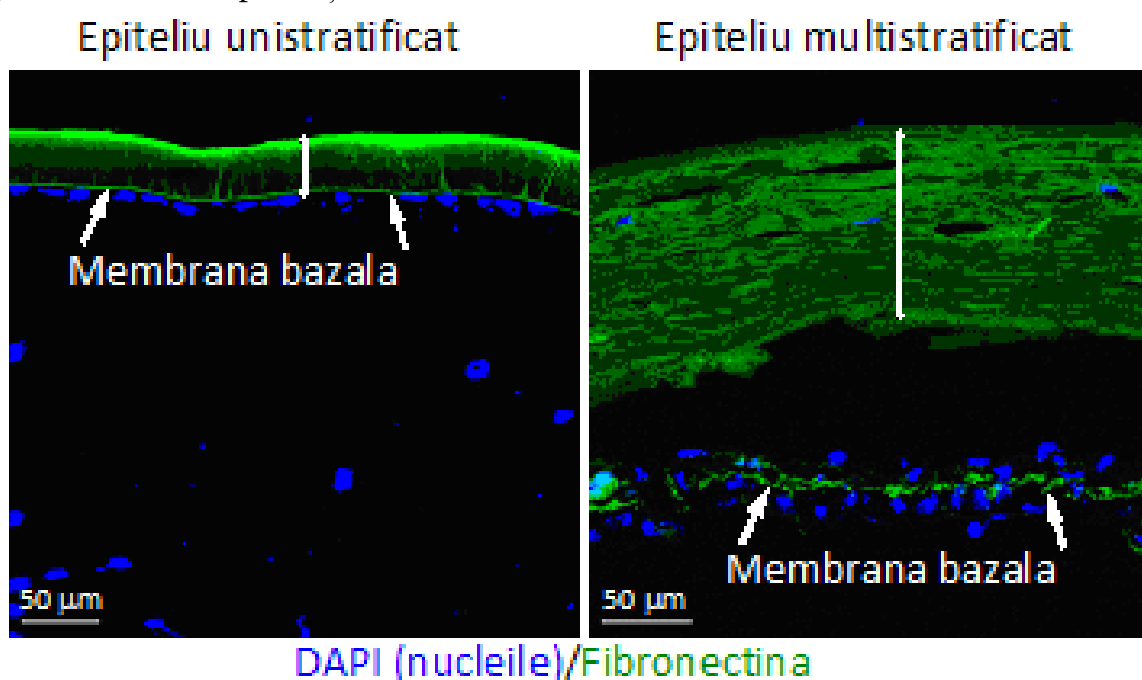


Figura 4.1. Morfologia histochimică a capsulei anterioare cristaliniene în CLV incipientă.

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

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

Examenul prin microscopie confocală a confirmat proliferarea celulelor epiteliale adiacente membranei bazale (fig. 4.2).

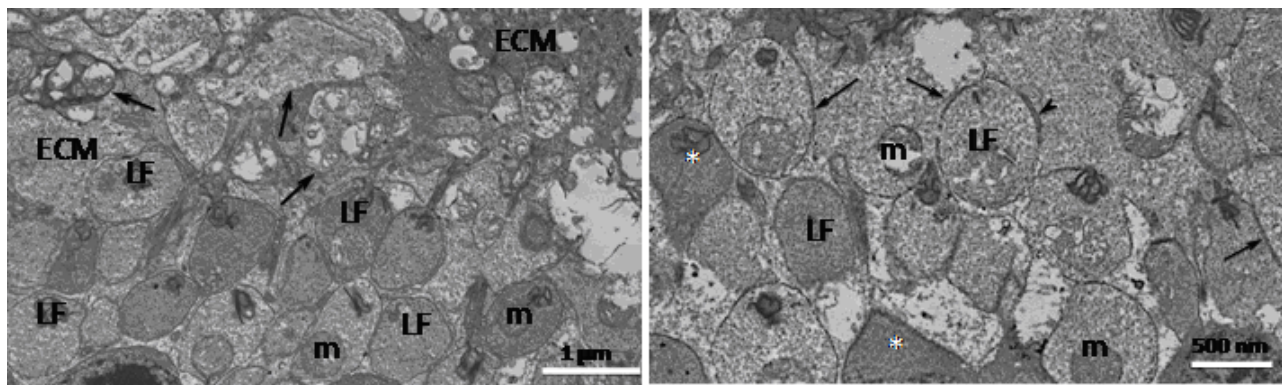


Figura 4.2. Imagine electronoptică a capsulei cristalinene anterioare în CLV incipientă.

Imaginea din stânga demonstrează celule epiteliale organizate în 2-3 straturi. Aceste celule sunt caracterizate prin atipie nucleară pronunțată, degenerarea celulară severă (segeti). Imaginea din dreapta 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 - mitocondrie.

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 multistratificării.

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 cristalinene. Astfel, în CLV intumescentă apar fibrile cu degenerare avansată, asociate de extinderea matricei extracelulare (fig. 4.3).

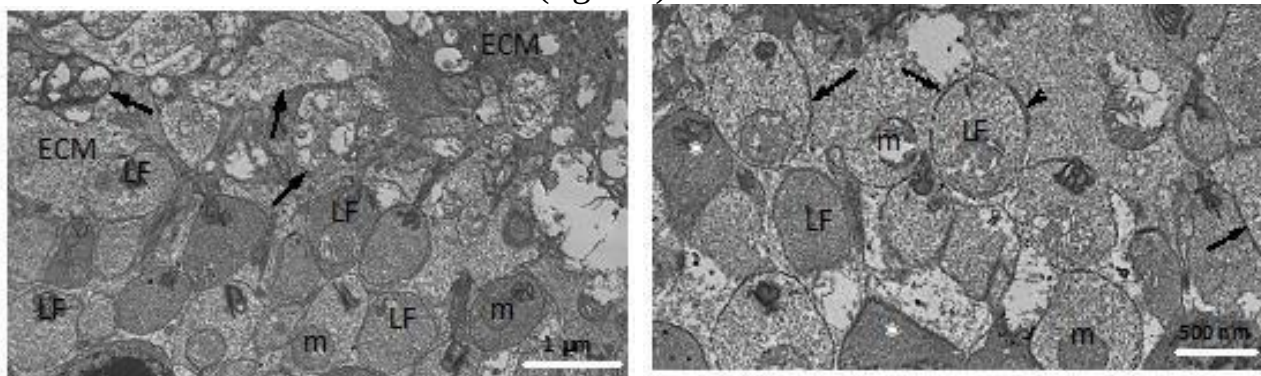


Figura 4.3. Imagine electronoptică a capsulei cristalinene anterioare în CLV intumescentă: fibrilele capsulei cristalinene în secțiuni transversale.

Imaginea din stânga reprezintă o mixtură de fibrile intacte (LF) și fibrile în stadiu de degenerescență avansată (sagei). Acest proces degenerativ al fibrilelor capsulei anterioare cristalinene este asociat cu o acumulare excesivă a materialului fibrilar și nefibrilar în matricea extracelulară (ECM).

Imaginea din dreapta 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 abundant conectate una cu alta prin joncțiuni specializate de tip *zonula occludens* și *gap junctions*.

Astfel, degenerescența avansată a fibrilelor capsulei anterioare este combinată cu periclitarea legăturii interfibrilare de tip *zonula occludens* și *gap junctions*. Aceste modificări

compromit aranjamentul fibrilar de conferire a transparenței capsulei anterioare și invocă fenomenul de opacitate. Mai mult decât atât, acumularea materialului fibrilar și nefibrilar în matricea extracelulară devine un factor suplimentar de periclitate a arhitecturii fibrilare a capsulei anterioare cristaliniene.

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

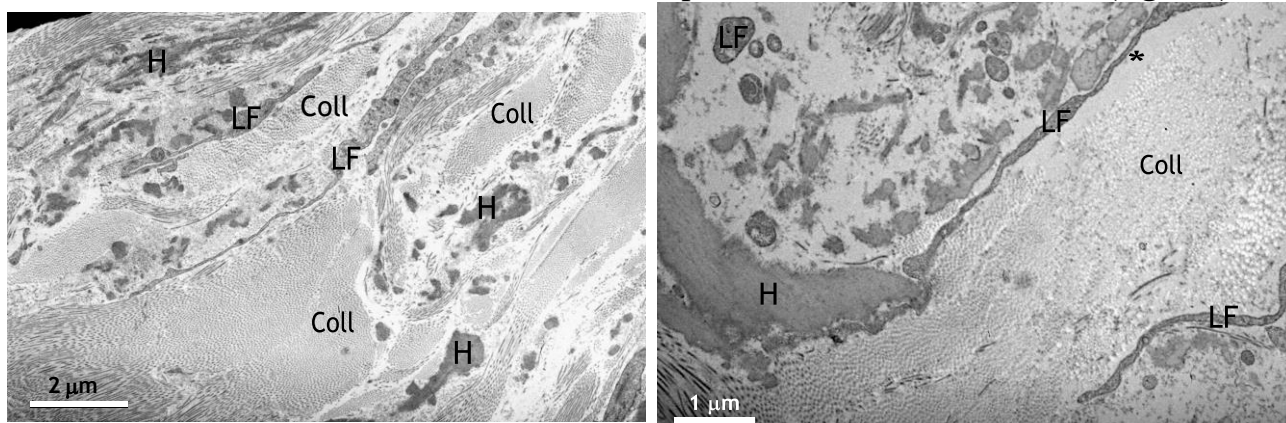


Figura 4.4. Imagine electronoptică: fibroză masivă și depuneri de hialină în CLV matură.

Fibrilele capsulei anterioare (LF) în secțiuni longitudinale (imaginea din stânga) sau transversale și longitudinale (imaginea din dreapta).

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

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

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

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).

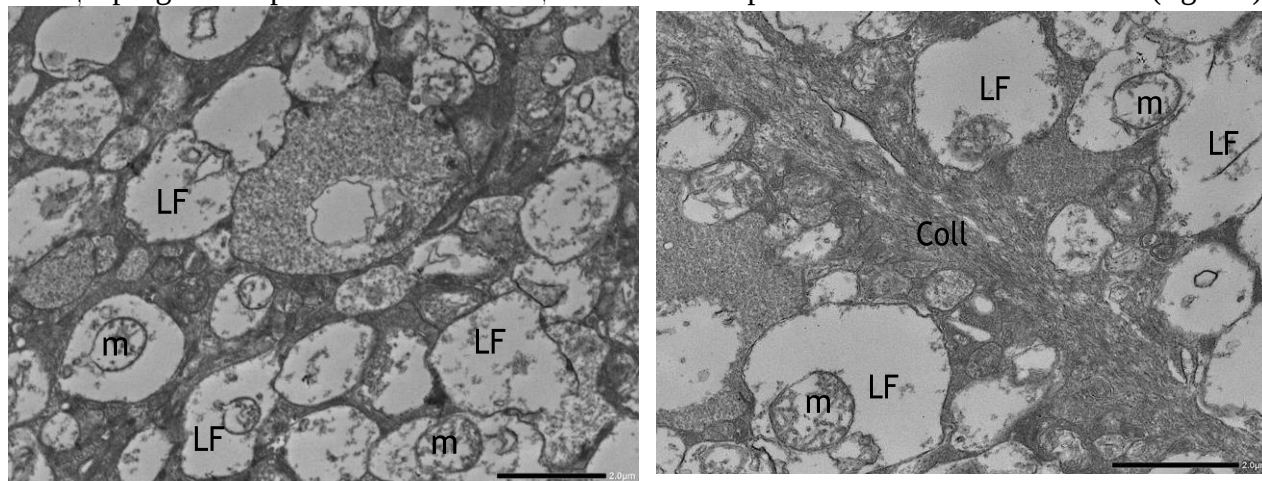


Figura 4.5. Imagine electronoptică: destrucția totală a fibrilelor capsulei cristaliniene anterioare în secțiuni transversale.

Fibrilele arată lipsa oricăror granule citoplazmatice, iar mitocondriile sunt practic lipsite de criste. Destruția completă a fibrilelor capsulei cristaliniene se asociază cu o depunere masivă a fibrelor de collagen (Coll). În figura 4.6 este prezent un proces destructiv al fibrilelor capsulei anterioare mai profunde.

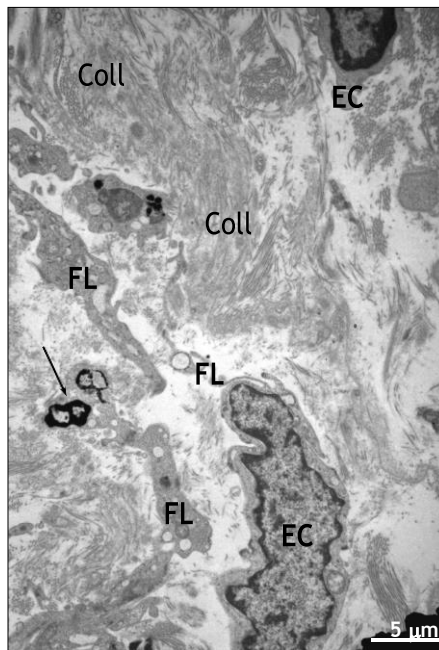
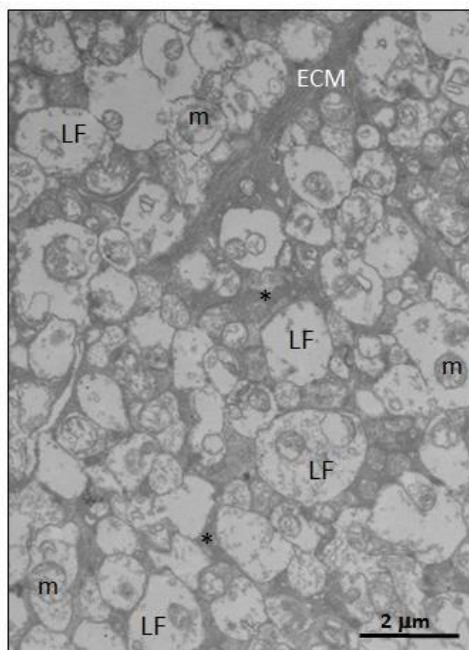


Figura 4.6. Secțiuni transversale ale fibrilelor capsulei anterioare (LF) cantonate mai profund.

Figura 4.7. Imagini electronoptice ale epiteliului capsulei anterioare cristaliniene.

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 colagenos-fibrilar și hialinos (stea).

Cristoliza mitocondriilor denotă prezența unui proces de alterație celulară, care poate rezulta nu numai în periclitarea metabolismului energetic, dar și în preconditionarea apoptozei grație destabilizării permeabilității membranei mitocondriale, care va facilita ieșirea citocromului C, factorul de activare a cathepsinei 9 și de declanșare a căii intrinseci a apoptozei.

Edemul decelat poate fi explicat prin creșterea 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 inducție a opacității cristalinelui.

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

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

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

Multistratificarea epiteliului capsulei cristaliniene ar fi o consecință a proliferării celulelor acestora, care este asociată 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.

În cataractă se atestă și o atrofie a fibrilelor capsulei anterioare și o separare a fibrilelor prin fibre de colagen și hialină (fig. 4.9).

Fibrilele capsulare (LF) sunt absolut izolate și separate de fibre de colagen (Coll) și hialină (săgeți) fără de a poseda filopodii (FL) citoplasmaticice.

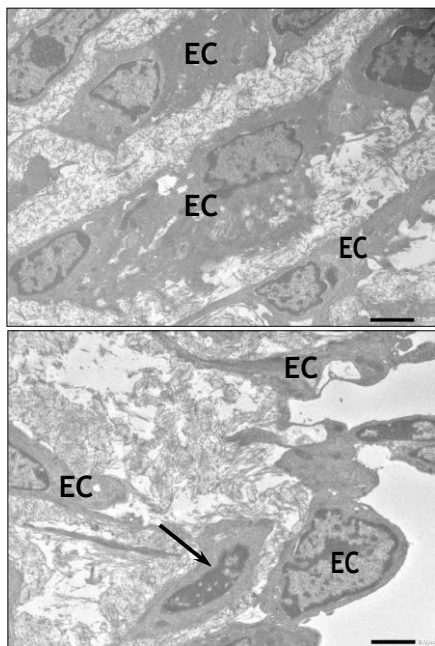


Figura 4.8. Multistratificarea celulelor epiteliale (CE) ale capsulei anterioare cristaliniene în cataractă (imaginea de sus), asociată cu apoptoza unei celule epiteliale (săgeată).

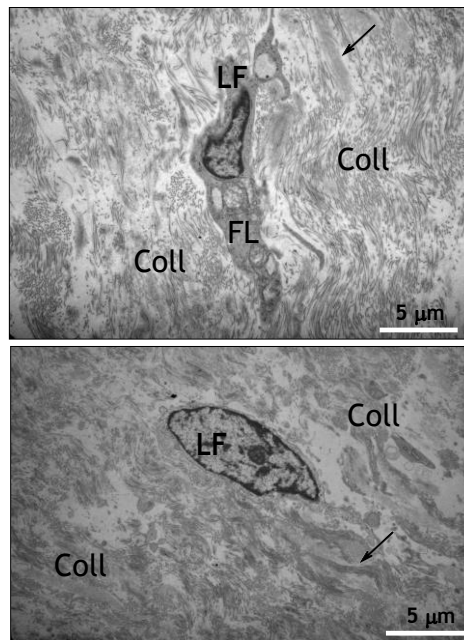


Figura 4.9. Imagini electronoptice ce demonstrează o atrofie accentuată a fibrilelor capsulei anterioare.

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 epiteliocitelor în diferite stadii de alterare (fig. 4.10).

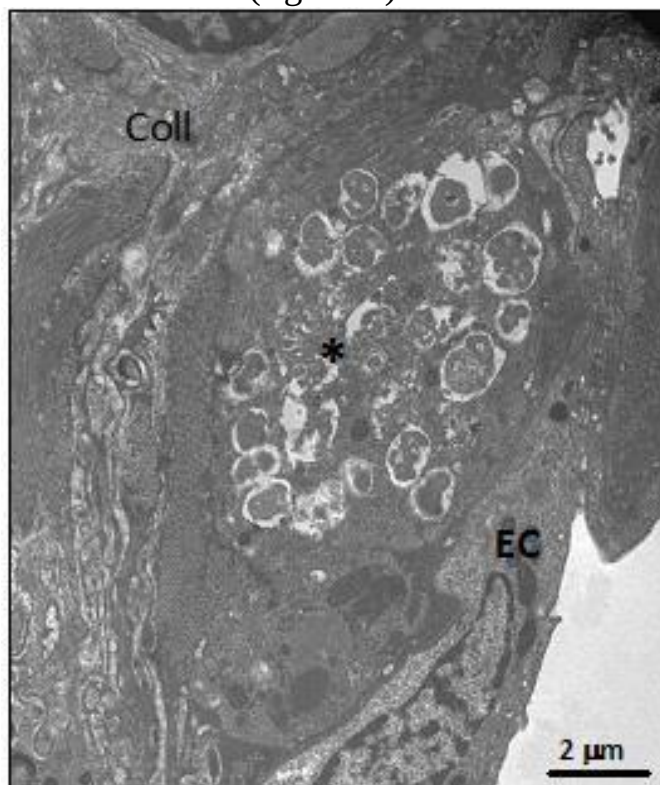


Figura 4.10. Imagini electronoptice ale epiteliului capsulei anterioare cristaliniene.

O celulă epitelială (EC) aparent normală este decelată alături de o celulă epitelială în 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.

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 pus în evidență fenomenul de alterare atât a fibrelor longitudinale, cât și în deosebi a fibrelor transversale (fig. 4.11).

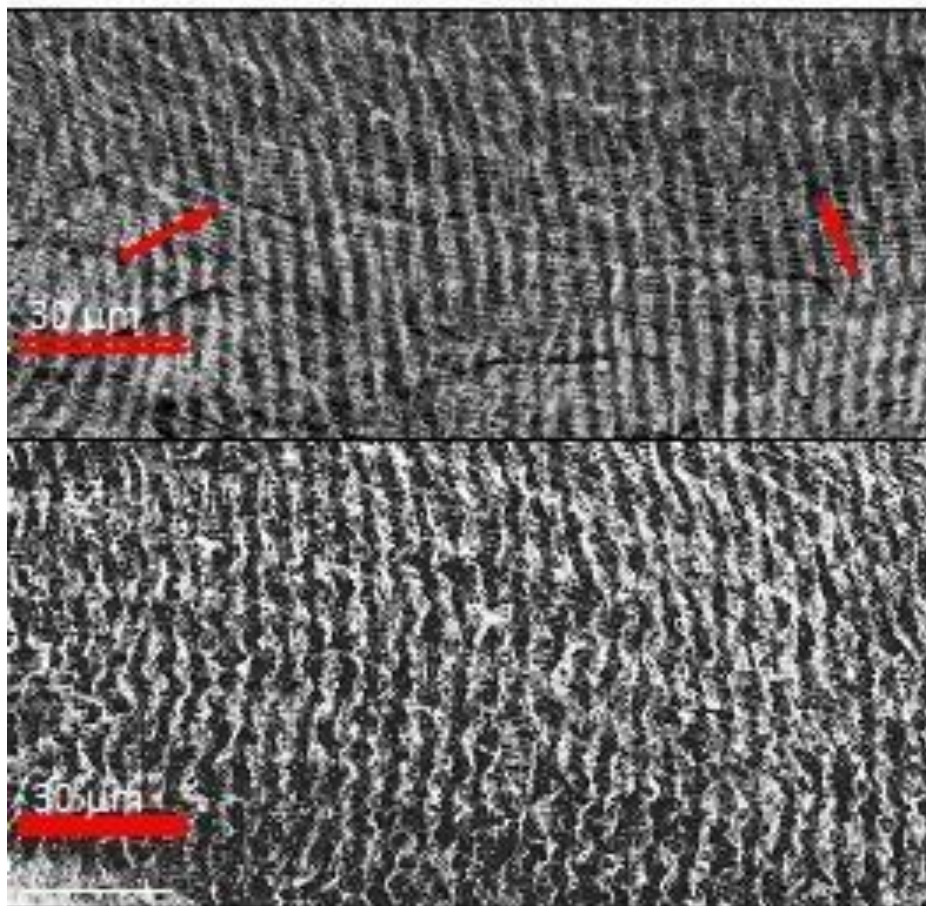


Figura 4.11. Microscopie confocală 3-dimensională a rețelei matricei extracelulare vizualizată prin anticorpi monoclonali către collagenul fibrilar de tip IV.

În imaginea de sus se observă rețeaua extracelulară aparent normală cu fibrele longitudinale și fibrele 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.

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: (1) proliferarea celulelor epiteliale, (2) apoptoza și leziunea lor degenerescentă, (3)

degradarea fibrelor capsulei cristaliniene, precum și separarea și izolarea lor prin collagen și hialină.

Distrucția fibrelor capsulei anterioare cristaliniene contribuie la progresarea cataractei legate de vârstă. Posibil, incluziunile de hialină să fie rezultatul acestui fenomen. Nu este exclus faptul, că sinteza accentuată de collagen ce înconjoară fibrelor capsulei poate fi un factor de inducere a leziunilor mitocondriale prin „mecanismul de separare” a fibrelor.

Leziunile mitocondriale pot contribui la formarea excesivă a radicalilor liberi de oxigen care au un rol important 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 facilita trecerea razelor ultraviolete (în special undele cu lungimea < 400 nm), care au capacitatea de a declanșa și accelera stresul oxidativ.

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 cristalinelor. Recent, au fost descrise metode de mare acuratețe pentru evaluarea cataractei legate de vârstă. Zonele afectate ale cortexului și nucleului 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 CLV matură (sau intumescență) la un glob, cataracta incipientă la ochiul 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) - 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.

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

Acest fapt corelează cu stresul fotooxidativ, indus în cadrantul 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. Cataracta legată de vârstă incipientă în cadrantul infero-nazal a fost repartizată în modul următor: corticală anterioară – 25%; supranucleară – 15%; corticală posterioară – 10%; corticală ecuatorială – 5%.

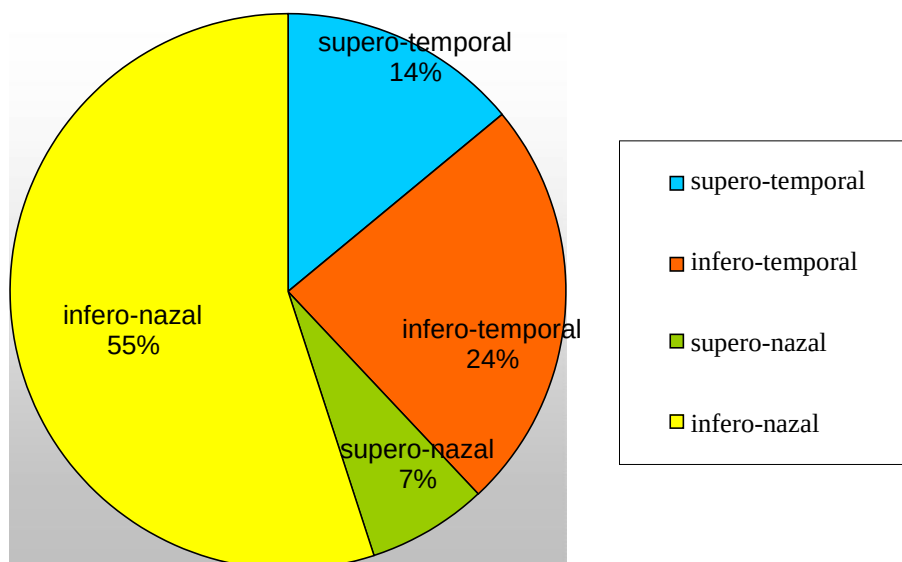


Figura 5.1. Modificările cristalinene (tipul cortical) în cataracta legată de vârstă incipientă în dependență de localizarea opacităților conform cadranelor.

Cataracta legată de vârstă incipientă în cadrantul infero-temporal s-a distribuit astfel: corticală anterioară–11%; supranucleară–7%; corticală posterioară–4%; corticală ecuatorială–2%.

În cadrantul supero-temporal, CLV incipientă a fost calificată astfel: corticală anterioară–7%; supranucleară–4%; corticală posterioară–2%; corticală ecuatorială–1%. În cadrantul supero-nazal cataracta legată de vârstă incipientă a fost repartizată astfel: 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 cristalinene în cadrul cataractei legate de vârstă incipiente (tip cupuliform) sunt reprezentate în figura 5.2.

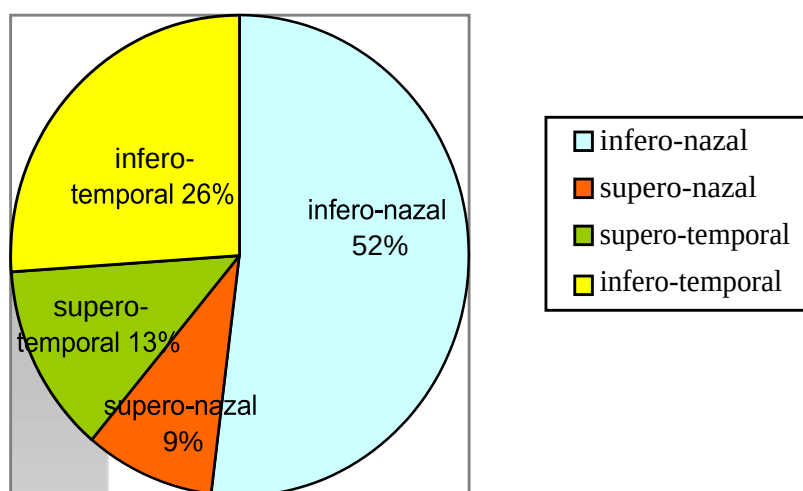


Figura 5.2. Modificările cristalinene (tip cupuliform) în cataracta legată de vârstă incipientă în dependență de localizarea opacităților conform cadranelor.

În studiul dat, ca și în cazul cataractei legate de vârstă incipientă (tip cortical), în cadrul tipului cupuliform s-a determinat preponderent opacități în cadrul infero-nazal (52%). Respectiv, în cadrul 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 cataractogeni. Pentru a confirma importanța stresului oxidativ în evoluția CLV am determinat în lichidul lacrimal 2 indici principali (activitatea prooxidantă și antioxidantă totală) la pacienții cu comorbidități (hepatite, pancreatite, colecistite, colite și gastrite cronice), care, cum s-a demonstrat mai sus, prezintă valori elevate ale markerilor pro-inflamatori în UA.

Nivelul activității prooxidante totale și nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal la pacienții cu CLV incipientă este relatat în tab. 5.1.

Tabelul 5.1.

Nivelul activității prooxidante totale și nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal la pacienții cu cataracte legate de vârstă incipientă 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.

Astfel, este de menționat activarea notabilă a stresului oxidativ la pacienții cu hepatite și pancreatite cronice, fapt ce s-a manifestat prin majorarea semnificativă a activității prooxidante totale cu 71,1% și respectiv, cu 41,04% față de indicele martor, iar pe de altă parte prin micșorarea semnificativă a activității antioxidante totale cu 62,47% și, respectiv, 38,93%. În colecistitele cronice activitatea prooxidantă totală a crescut cu 14,7% (p<0,001), iar activitatea antioxidantă totală s-a redus cu 14,42% (p<0,001).

Remarcabil în acest context este că maturizarea CLV la pacienții cu hepatite cronice a survenit în medie după 1,5 ani de la debutul maladiei. La pacienții cu pancreatite cronice, maturizarea a survenit 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 debutul cataractei legate de vârstă. Prin urmare, maturizarea cataractei este mai rapidă în cazul unei activări mai accentuate a stresului oxidativ, fapt ce subliniază rolul radicalilor liberi de oxigen în patogenia CLV.

Pacienții cu cardiopatie ischemică și hipertensiune arterială esențială de gr.II de asemenea s-au remarcat prin creșterea activității stresului oxidativ, dată fiind devierea semnificativă a acestor 2 markeri față de indicii martor: activitatea prooxidantă totală 79,51 $\pm$ 1,29% și, respectiv, 56,82 $\pm$ 1,38%, iar activitatea antioxidantă totală: 23,52 $\pm$ 1,7% și, respectiv, 28,35 $\pm$ 1,42%.

Maturizarea cataractei legate de vârstă la pacienții cu hipertensiune arterială a fost similară pacienților cu hepatită cronică (circa 1,5 ani). O situație similară s-a depistat și la pacienții cu cardiopatie ischemică. Indicii grupului dat nu s-au deosebit semnificativ de indicii din 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 20 de pacienți cu CLV incipientă, care au prezentat concomitent patologii asociate (hepatite cronice în remisie și hipertensiune arterială) și un lot de 20 de pacienți cu CLV incipientă, cu pancreatite cronice și cardiopatie ischemică.

De notat că la bolnavii cu comorbidități asociate s-a decelat cel mai mare grad de activare a stresului oxidativ (tab.5.2).

Tabelul 5.2.

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

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

În lotul pacienților cu hepatite cronice în remisie și hipertensiune arterială activitatea prooxidantă totală practic s-a dublat (+103,17%), iar activitatea antioxidantă totală s-a micșorat cu 74,92%.

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

După extracția cataractei legate de vârstă (mai frecvent după extracția extracapsulară) imediat postoperator se poate declanșa edemul cornean. Cauza edemului cornean după înlăturarea cristalinului constă în dereglarea funcției endotelialiului cornean, majorarea tensiunii intraoculare în perioada postoperatorie și trauma mecanică.

Actualmente, în patogenia edemului cornean este abordat rolul radicalilor liberi, care intensifică răpsunsul inflamator.

La 120 de pacienți, am determinat dinamica indicilor stresului oxidativ în lichidul lacrimal la distanța de 1, 3 și 7 zile după extracția extracapsulară a cataractei cu implant de cristalin artificial, care este elucidată în tabelul 5.3.

Datele obținute arată că la ziua 1 postoperator activitatea prooxidantă și antioxidantă totală nu prezintă modificări semnificative. La ziua a 3-a postoperator s-a notat o reducere semnificativă a activității prooxidante totale față de nivelul preoperator cu 39,7%, iar activitatea antioxidantă totală s-a majorat semnificativ cu 101% și a atins valorile indicelui martor. La ziua a 7-ea și activitatea prooxidantă totală s-a normalizat.

Este important de menționat că atenuarea la ziua a 3-ea a stresului oxidativ s-a asociat cu dispariția edemului cornean. Astfel, acești markeri ai stresului oxidativ determinați în lichidul lacrimal pot fi utilizați drept predictor ai prognozei edemului cornean postoperator.

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

Legendă: p – semnificația discrepăției față de indicele martor.

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 autokere-torefractometriei 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 haptice, după implantarea lentilei (Jeru Ion. Brevet de invenție nr. 3247).

S-a utilizat vâscoelasticul Apovisc. IOL-CA *per secundam* s-a efectuat cel puțin la 10 luni de la prima intervenție, mai des utilizate fiind cele din monobloc PMMA (model Hanita). Complicațiile postoperatorii imediate (cumulative din keratită striată -I, uveită -II, hipertonie oculară -III, hifemă-IV și pupilă deformată -V) specifice la implantarea IOL-CA sunt elucidate în tab. 5.5.

Tabelul 5.5.

Complicații postoperatorii specifice la implantarea IOL-CA

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

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*.

Complicațiile postoperatorii tardive specifice (la 1 an după operație), la implantarea IOL-CA au fost prezentate în tabelul 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
Per primam (n=72)	1	5	0	9	0	1
Per secundam (n=48)	0	3	1	4	1	0

Legendă: I – uveită cronică; II – cataractă secundară; III- dezlipire de retină; IV – astigmatism; V – ansă luxată; VI – eroare.

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

În studiul dat, 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 CLV (tip cortical), în perioada 1992-1996, vârsta pacienților fiind de 62-78 de ani. La 50 de pacienți din zona sudică, 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.

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.

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	99,48±1,18 p<0,001	13,27±1,02 p<0,001	14,55±1,14 p<0,001
2.	Pacienții (grupul sudic) cu cristaline artificiale (pseudofaci) (n=50)	71,21±1,22 p<0,001	73,44±1,15 p<0,001	24,2±1,17 p<0,001	25,4±1,14 p<0,001
3.	Pacienții (grupul nordic) cu afakie (n=50)	80,27±1,11 p<0,001	82,45±1,03 p<0,001	22,01±1,11 p<0,001	24,22±1,03 p<0,001
4.	Pacienții (grupul nordic) cu cristaline artificiale (pseudofaci) (n=50)	60,94±1,06 p<0,05	62,58±1,09 p<0,01	32,44±0,09 p<0,05	33,29±1,02 p<0,05
5.	Lotul martor (n=20)	56,82±1,39		40,02±1,41	

Legendă: p – semnificația discrepanței vs martor.

De menționat că în evoluția cataractei secundare după extracția extracapsulară a CLV (cu sau fără cristalin artificial) normalizarea markerilor stresului oxidativ nu s-a constatat nici după 3 luni, nici după 12 luni de la momentul corecției.

Aceste date justifică necesitatea aplicării tratamentului antioxidant și antiinflamator în perioada postoperatorie. Am studiat comparativ efectul tratamentului antioxidant și antiinflamator față de tratamentul tradițional asupra indicilor stresului oxidativ la distanța de 1 an la pacienții cu afachie sau pseudofachie (tab. 5.8).

În studiu, au fost incluși 120 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 66-81 de ani. 60 de pacienți (30 cu afachie și 30 cu pseudofachie) au administrat tratament antioxidant (capsule Aevit *per os* și 5-fluoruracil intraoperator și postoperator). Respectiv, 60 de pacienți (30 cu afachie + 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 (Jeru Ion. Brevet de invenție nr. 2735). Alți 60 de pacienți au fost supuși unui tratament postoperator tradițional (antibiotice, preparate steroidiene și nesteroidiene).

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

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

Ameliorarea atât a activității prooxidante totale, cât și a activității antioxidante totale la distanța de 1 an postoperator a fost mai evidentă la pacienții care au primit tratament antioxidant și antiinflamator.

6. TRATAMENTUL CATARACTEILEGATE DE VÂRSTĂ

6.1. Conceptul tratamentului medicamentos în cataracta legată de vârstă

În studiul dat, pe un lot de 60 de pacienți cu CLV incipientă s-a evaluat efectul antioxidant al preparatelor Quinax și Aevit (separat) și a combinației (Quinax + Aevit + ochelari cu protecție ultravioletă) (Jeru Ion. Brevet de invenție nr. 2515). Lotul de control a fost format din 55 de persoane sănătoase de aceeași vârstă. 20 de pacienți cu CLV incipientă 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.

În lotul martor (n=55) valorile de referință ale activității prooxidante totale (APT) și activității antioxidante totale (AAT) au fost 56,82±1,39% și, respectiv, 40,02±1,41%. La distanța de 6 luni de la administrarea azopentacinei polisulfat (Quinax) s-au constatat următoarele valori: APT – 71,22±1,14% și AAT 32,4±1,03%. La administrarea aevitului valorile markerilor au fost similare cu cele din lotul cu Quinax: APT – 73,26±1,07% și AAT – 34,8±1,77%. La utilizarea tratamentului complex (Quinax + Aevit + ochelari cu protecție ultravioletă), valorile markerilor la distanța de 6 luni au fost semnificativ mai bune versus tratamentul separat: APT – 58,02±1,22% și AAT – 42,04±1,55%.

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.

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

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) a 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.

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). 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).

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. 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 automat realizează două tipuri de aspirație: peristaltică sau vacuum (fig.6.2).

În timpul funcționării aparatului, se fixează cortexul la lumen cu vârful piesei și se aspiră (prin vidul care se formează interior).

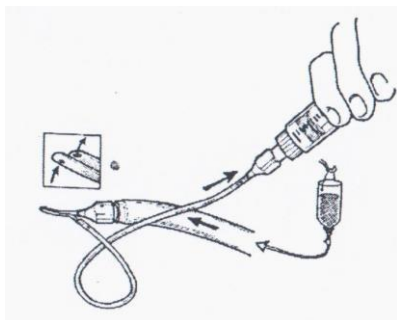


Fig. 6.1. Sistemul manual de irigație-aspirație.

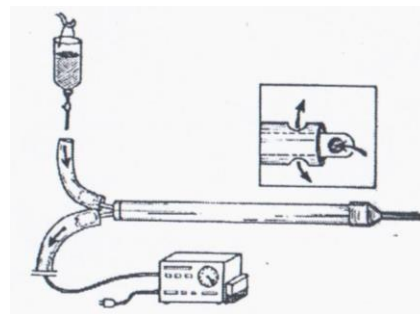


Fig. 6.2. Sistemul automat de irigație-aspirație.

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.

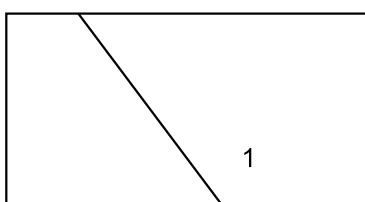
În condițiile menționate, este necesară o vitrectomie anterioară. Principiul vitrectomiei este bazat pe îndepărtarea vitrosului prolăbat, concomitent cu o minimă scurtare a corpului vitros și o minimă tracțiune a bazei vitrosului. Totodată, vitrectomia anterioară mai are ca scop minimalizarea efectului 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:

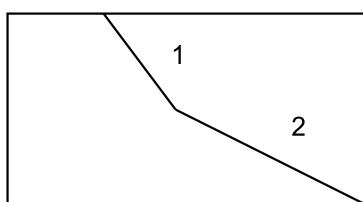
- ✓ EEC standard;
- ✓ EEC cu incizie minimă.

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.

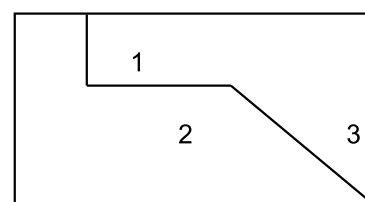
Incizia poate fi corneană, limbică sau sclerală, precum și uni-, bi- și tridirecțională (fig.6.3).



**incizie
unidirecțională**



**incizie
bidirecțională**



**incizie
tridirecțională**

Fig. 6.3. Tipurile de incizie.

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 corneă. Adiacent limbului intern, s-a efectuat o incizie a corneei de la 10^0 - 13^0 (Jeru Ion. Brevet de invenție nr. 142).

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. 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) (fig.6.4).

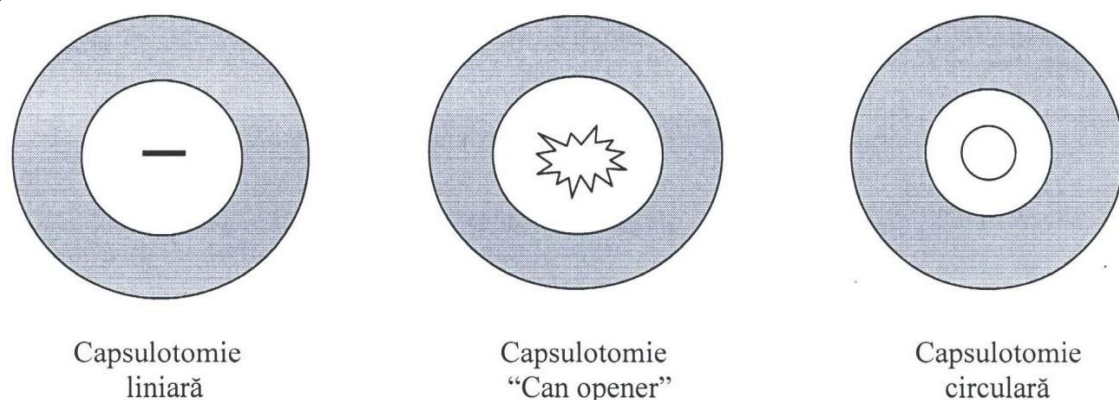


Figura. 6.4. Tipurile de capsulotomii.

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).

Ulterior, nucleul poate fi extras prin împingerea acestuia prin presiune. Presiunea trebuie exercitată în punctul corespunzător orei 18^0 (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).

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).

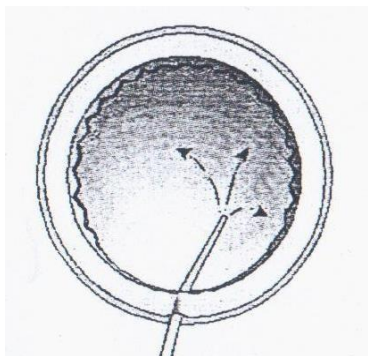


Figura 6.5. Hidrodisecția nucleului.

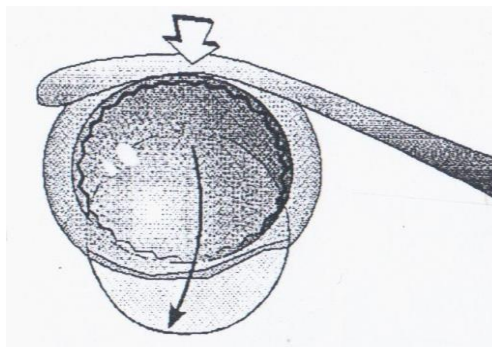


Figura 6.6. Extracția nucleului "pushing nucleus out".

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).

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).

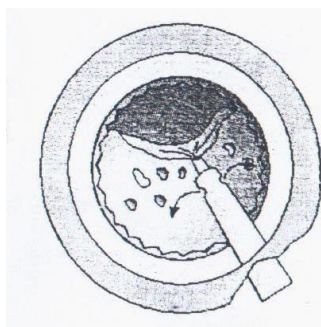


Figura 6.7. Sistemul de irigație-aspirație.



Figura 6.8. Plasarea implantului; hapticul inferior trece printre iris și camera posterioară în sulcus.

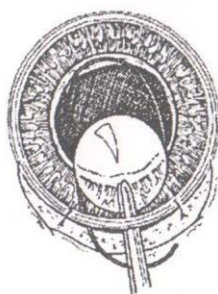


Figura 6.9. Plasarea implantului; hapticul superior se trece posterior porțiunii superioare a irisului.

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 retracție 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).

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.

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.

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. 6.12).

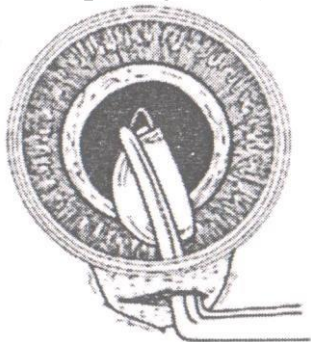


Figura 6.10. IOL pliabil.

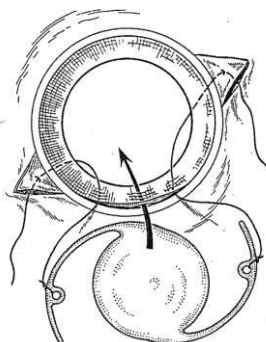


Figura 6.11. Sutura la scleră.

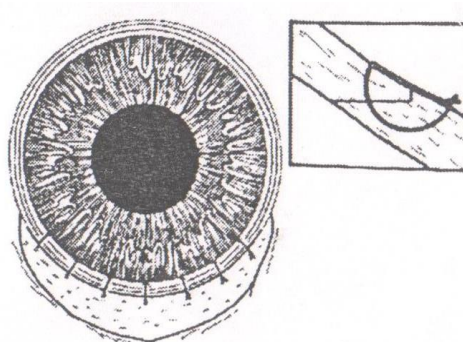


Figura 6.12. Sutura standard utilizată în EEC; modelul întrerupt cu suturi radiale.

Suturile limbale mai pot fi efectuate după modelul continuu („running”), în funcție de preferința chirurgului. Sutura continuă câștigă din ce în ce mai multă popularitate. Cele mai utilizate metode sunt etalate în fig. 6.13.

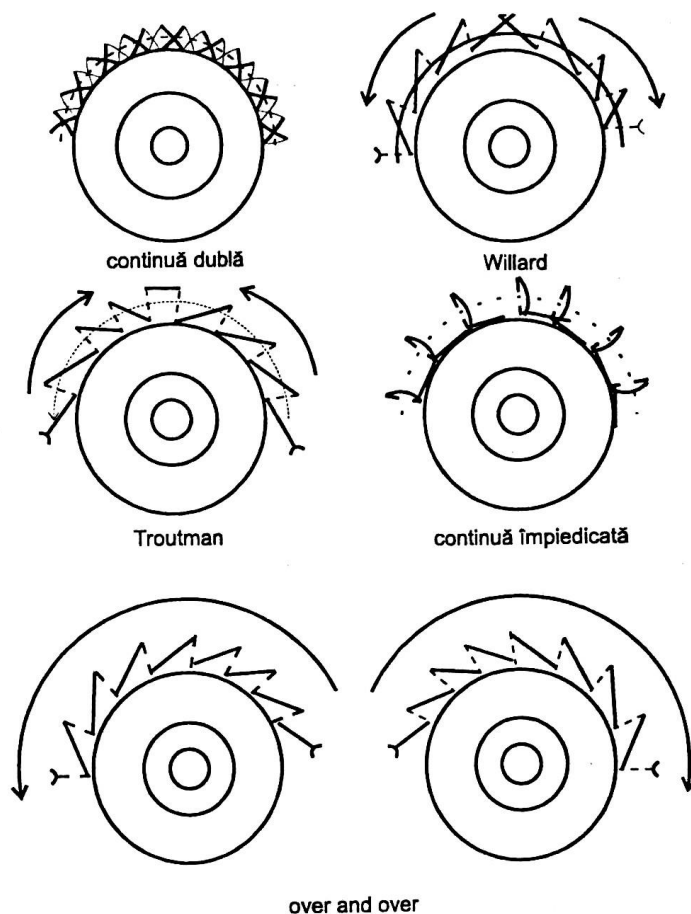


Figura 6.13. Tipuri de suturi.

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.

La extracția extracapsulară clasică și facoemulsificare s-au folosit unele procedee:

Efectuarea unor microperforații circulare a capsulei anterioare cu capsulorexis anterior (Jeru Ion. Brevet de invenție Nr. 437Z). Problema pe care o rezolvă invenția propusă constă în obținerea unui capsulorexis circular (adekvat). 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 pot declanșa unele complicații: glaucom secundar, uveită postoperatorie și keratopatia edematobuloasă.

Capsulorexisul a fost efectuat cu un dispozitiv special (Jeru Ion. Brevet de invenție Nr. 612Z), ce a inclus o seringă de unică folosință cu ac executat în 2 segmente unite sub un unghi de 90°, 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 cristalinene. Prin metoda dată au fost supuși intervenției microchirurgicale 37 de pacienți cu cataractă legată de vârstă. În cadrul cataractei legate de vârstă hipermature 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 cristalinene lichefiate în cadrul cataractei hipermature. Sub capsula anterioară s-a introdus vâscoelasticul și cu pensa capsulară s-a efectuat capsulorexisul circular în direcția contrară mișcării acelor de ceasornic.

La extracția extracapsulară clasică după înlăturarea nucleului și lavajul maselor cristalinene, 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 (Jeru Ion. Brevet de invenție nr. 870Z). 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.

În cazul unei pupile rigide s-au efectuat 4 sfincterotomii (Jeru Ion. Brevet de invenție Nr. 581Z). 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.

Practicarea unei seringi ce conținea concomitent aer steril și colorant, permițându-ne păstrarea profunzimii camerei anterioare cu marcajul capsulei anterioare (Jeru Ion. Brevet de invenție Nr. 3075). Folosirea unui dispozitiv elaborat în baza unei seringi de unică folosință, format din 2 trepte

perpendicular 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 limbii 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 de pacienți cu CLV, dând rezultate funcționale optime, iar simplitatea ei o face accesibilă pentru toți pacienții.

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 (Jeru Ion. Brevet de invenție Nr. 3475). Folosirea dispozitivului în baza unei seringi de unică folosință permite cu ușurință divizarea nucleului și facilitează evacuarea fragmentelor prin incizia efectuată (de până 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.

În cazul unei cataracte legate de vârstă cu subluxare (slăbirea ligamentului Zinn) vor fi folosite concomitent 2 dispozitive:

- 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 (Jeru Ion. Brevet de invenție Nr. 835Z).

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 glaucom secundar, uveită postoperatorie sau 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 cataractă 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. 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 cataractei 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 cristalinene, se va introduce un remediu vîscoelastic 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 (Jeru Ion. Brevet de invenție Nr. 438Z). Metoda revindecată are unele avantaje: este simplă în realizare și prin introducerea remediului 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 hiper matură. La 1 an de la intervenția microchirurgicală careva complicații oculare nu s-au apreciat. În situația unei cataracte legate de vârstă hiper mature 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 (Jeru Ion. Brevet de invenție Nr.500Z). 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 pacienți cu cataractă legată de vârstă hiper matură. Complicații precoce și tardive nu s-au depistat.

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 (Jeru Ion. Brevet de invenție Nr.722Z). 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. 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 (Jeru Ion. Brevet de invenție Nr. 3676). 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 camera 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 cristaliniene 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. 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 (Jeru Ion. Brevet de invenție Nr. 9Z).

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 (Jeru Ion. Brevet de invenție Nr. 3247). 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.

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 (Jeru Ion. Brevet de invenție Nr. 292Z). 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.

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. Mezatonă 1%) prin presiunea din exterior pe limb cu microspatulă s-a reușit re poziția pseudofacului (Jeru Ion. Brevet de invenție Nr. 5Z). 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 și facoemulsificare în CLV

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 (tab.6.1).

Tabelul 6.1.

Etapele de bază ale extracției extracapsulare clasice a cataractei (EECC) și facoemulsificare

EECC	Facoemulsificare
anestezia topică și regională; aseptizarea câmpului operator; incizia corneană 10 ⁰⁰ -13 ⁰⁰ ; marcajul capsulei anterioare; capsulorexis anterior; expresia nucleului cristalinian; lavajul maselor cristaliniene; implantarea cristalinului artificial; suturarea plăgii operatorii; pansament aseptice.	anestezia topică și regională (opțional); aseptizarea câmpului operator; 2 microincizii paralinguale la 15 ⁰⁰ și 10 ³⁰ ; marcajul 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. Distribuția pacienților operați prin EECC și facoemulsificare la pacienții cu maladii concomitente este expusă în tab.6.2.

Distribuția maladiilor concomitente la pacienții operați

EECC	Facoemulsificare
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).	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).

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. 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 EECC - de Hanita și Eyekon.

Alegerea puterii optime a cristalinului artificial constituie altă cheie a succesului 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 subloturile în dependență de vârstă, decelăm că vârsta medie la pacienții operați prin facoemulsificare este de 69,12 ani, iar a celor operați prin EECC 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. 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 statistice 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 EECC 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.

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%. Realitatea reiese din faptul că majoritatea pacienților rurali ajung la tratament specializat cu CLV matură (48%), astfel pentru ei EECC 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 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 EECC 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. Astfel, observăm că rezultatele postoperatorii la pacienții operați prin facoemulsificare sunt net superioare celor operați cu EECC.

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 EECC 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 EECC este asociată cu rate mai înalte ale glaucomului secundar (7% vs 1%) și ale maselor restante (4% EECC 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.

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, îndeosebi a IL-1beta, IL-6, IL-23, TNF-alpha, FIL și ST2 și 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 stadiul evolutiv a CLV; este necesar de menționat că la pacienții cu cataractă matură rata de creștere a citokinelor pro-inflamatoare principale (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, FIL și ST2) este mai mare comparativ cu valorile markerilor la bolnavii cu cataracte 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 CLV nucleară, iar nivelul IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, ST2, AR-IL-1beta și IL-10 în umoarea apoasă are valoare predictivă privind accelerarea evoluției cataractei.

5. Pacienții cu CLV prezintă o activare a 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. Bolnavii cu hepatite cronice și hipertensiunea arterială au prezentat o activare mai importantă a stresului oxidativ comparativ cu lotul martor de pacienți, astfel, că activitatea prooxidantă totală a crescut semnificativ cu 18,6%, iar activitatea antioxidantă totală s-a diminuat semnificativ cu 23%. Aplicarea postoperatorie a tratamentului antioxidant (Aevit, per os, 3 cure anual) a condus la o atenuare mai pronunțată a 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 de prezență a comorbidităților, care sunt remarcabile prin inflamație sistemică accentuată (hepatite, pancreatite, colelitite, colite și gastrite cronice, precum și hipertensiune arterială și cardiopatie ischemică), în grupul general de pacienți cu cataractă legată de vârstă a fost de 22,3%-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. Studiul morfologic realizat prin microscopie cu imunofluorescență și electronoptică a relevat modificări structurale ale capsulei anterioare cristaliniene în cataracta legată de vârstă evidențiate prin îngroșarea matricei moleculare a capsulei și distrucția membranei bazale, proliferarea celulelor epiteliale și aranjarea lor în mai multe straturi, atrofia și degenerarea 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 liză și proliferare celulară.

9. Aplicarea formulei terapeutice formată din aspirină, aevit și quinoxalin timp de 1 an la pacienții cu CLV a evidențiat 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 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 în 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 verigilor patogenice ale cataractei legate de vârstă exprimate prin intensificarea răspunsului inflamator și stresului oxidativ local, modificărilor morfologice, fapt care a determinat justificarea rolului mediatorilor inflamației în declanșarea dereglărilor structurale ale cristalinului CLV, cât și a posibilelor complicații.

Recomandări practice

1. Modificările morfologice ale capsulei anterioare cristalinene prelevate intraoperator ar putea fi un predictor al posibilelor complicații postoperatorii, cât și al riscului declanșării cataractei secundare.
2. Evaluarea 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.
3. Indicarea preparatului autohton BioR în perioada postoperatorie la pacienții după extracția cataractei (clasică și facoemulsificare) previne apariția complicațiilor postoperatorii precoce și tardive.
4. Administrarea antimetabolitului 5FU intraoperator și postoperator 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 quinoxalină încetinește evoluția cataractei legate de vârstă, beneficiul acesteia fiind datorat în mare parte atenuării 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 patogeniei 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. 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.
12. Zhao L. Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. Nature. 2015; 523: 607-611.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Jeru I. Evaluarea inflamației sistemice la pacienții cu cataractă legată de vârstă prin strategie multimarker: studiu prospectiv, comparativ. Revista de Științe ale sănătății din Republica Moldova. Chișinău 2017; 13(3):33-40.
17. 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.
18. 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.
19. Jeru I. Metodă de tratament al cataractei. Brevet de invenție MD 2515. 2004.08.31, BOPI nr.8/2004, p.37.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI:

• Monografii monoautor

1. **Jeru I.** Cristalinul. „Imprint Star”. Chișinău 2017, 280 p. ISBN978-9975-4304-4-9.

• Articole în reviste științifice din străinătate recunoscute

2. **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.
3. **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”. Chișinău, 2008, Vol. 1, p.137-139.
4. Ababii I., Aramă E., **Jeru I.** Detectori de radiație UV pentru medicină. În: Revista de aparatură medicală MEDICA. București, România, 2004, p. 22-25.
5. **Jeru I.** Rolul zincului în apariția cataractei. În: Oftalmologie. București, România, 1997, nr. 4, p. 329-332.
6. **Jeru I.,** Boișteanu V., Lupașco V. ș. a. Tratamentul plăgilor oculare penetrante. În: Oftalmologie. București, România, 1997, nr. 3, p. 245-246.
7. **Jeru I.,** Boișteanu V., Lupașco V. Aspecte biochimice ale patogeniei cataractei senile. În: Oftalmologie. București, România, 1997, nr. 3, p. 207-208.
8. **Jeru I.,** Boișteanu V., Lupașco V. Particularități ale patogeniei și tratamentul imuno-modulator în perioada postoperatorie la bolnavii cu pseudofac. În: Oftalmologie. București, România, 1996, nr. 3, p. 210-213.

• Articole în revistele științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei: - **categoria B**

9. **Jeru I.** Evaluarea inflamației sistemice la pacienții cu cataractă legată de vârstă prin strategie multimarker: studiu prospectiv, comparativ. În: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. Chișinău, 2017. vol. 13, nr. 3, p. 33-40. ISSN 2345-1467.
10. **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. Chișinău, 2015, nr. 1 (46), p. 390-393. ISSN 1857-0011.
11. **Jeru I.** Particularități ale microchirurgiei cataractei senile hiperature. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2011, nr. 3 (31), p. 151-154. ISSN 1857-0011.
12. **Jeru I.** Unele particularități ale patogeniei cataractei senile. În: Curierul Medical. Chișinău, 1998, nr.1, p. 273-277.
13. Titarenco Z., **Jeru I.** Unele aspecte clinico-imunologice la bolnavii cu artifiachie. În: Curierul Medical. Chișinău, 1995, nr.1, p. 36-38.

- **categoria C**

14. **Jeru I.**, Bendelic E., Molcean A. Manifestări clinice și rezultate comparative în extracția extracapsulară și faoemulsificare 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.
15. **Jeru I.** Ruptura capsulei posterioare și implantarea de cristalin artificial. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2012, vol. 4, p. 353-359. ISSN 1857-1719.
16. **Jeru I.** Particularități ale capsulorexisului anterior în cataracta senilă hiper matură. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2011, vol. 4, p. 372-377. ISSN 1857-1719.
17. **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.
18. **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. 4, p. 356-361. ISSN 1857-1719.
19. **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 ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2008, vol. 4, p. 265-269. ISSN 1857-1719.
20. **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.
21. Boișteanu V., **Jeru I.**, Bendelic E. ș.a. BIO-R și oftigelul în tratamentul sindromului „ochiului uscat” și a keratopatiilor. În: Arta Medica. Ediție specială. Materialele conferinței științifice dedicate jubileului 180 ani de la fondarea Spitalului Clinic Republican. Chișinău, 2007, p. 158-161. ISSN 1810-1852.
22. **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.
23. **Jeru I.** Particularități de etiopatogenie a cataractei secundare. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2005, vol. 4, p. 486-489. ISSN 1857-1719.
24. **Jeru I.**, Bendelic E., Boișteanu V. ș.a. Rolul mecanismelor biochimice în dezvoltarea cataractei senile. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2005, vol. 4, p. 483-485. ISBN 9975-907-90-3.
25. **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.
26. **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.
27. **Jeru I.** Deficiența zincului în patogenia cataractei senile. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale ale sănătății mamei și copilului. Chișinău, 2002, vol. 3, p. 257-261.
28. **Jeru I.** Perspective de tratament medicamentos în cataractă senilă. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2001, vol. 4, p. 273-277.
29. **Jeru I.** Particularitățile cataractei senile în Republica Moldova. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2000, vol. 4, p. 244-249.

• **Teze în culegeri științifice internaționale (peste hotare)**

30. **Jeru I.**, Bendelic E., Bucinscaia L. et al. Conjunctival flap in perforated corneal ulcers. În: Congresul Anual al RCLSO. Sibiu, România, 2018, p. 88. ISSN 2392-8654.
31. **Jeru I.**, Bendelic E., Kostin S. Unele particularități patogenetice ale cataractei legate de vârstă. În: A 54-a Reuniune Anuală a Oftalmologilor cu participare internațională. Iași, România, 2018, vol. 2, p. 17- 18. ISSN 2559-334X.
32. **Jeru I.** Device and method for treatings cataract. *Edition of European Exhibition of Creativity and Innovation*. Iași, România, 2014, p. 103.
33. **Jeru I.** Dispozitive și metode de tratament al cataractei senile. The18-th International Salon of reaserch and Tehnological Transfer. Iași, România, 2014, p. 215.
34. **Жеру И.** Метод лечения старческой катаракты. В: VIII Міжнародний салон Винаходів і Нових Технологій „НОВИЙ ЧАС”. Севастополь, Украина, 2012, с. 178.

35. **Жеру И.** Метод устранения дислокации искусственного хрусталика. В: VIII Міжнародний салон Винаходів і Нових Технологій „НОВИЙ ЧАС”. Севастополь, Україна, 2012, с. 179.
36. **Жеру И.** Метод лечения гиперзрелой старческой катаракты. В: VIII Міжнародний салон Винаходів і Нових Технологій „НОВИЙ ЧАС”. Севастополь, Україна, 2012, с. 179-180.
37. **Жеру И.** Устройство и метод лечения старческой катаракты. V Международный салон изобретений и новых технологий „Новое время”. Севастополь, Україна, 2009, с. 147.
38. **Жеру И.,** Боиштян В.Е., Лупашко В.А. Некоторые аспекты патогенеза возрастной катаракты в условиях Республики Молдова. В: X съезд офтальмологов Украины. Одесса, Україна, 2002, с. 91-92.
39. **Jeru I.** Unele particularități ale patogeniei cataractei diabetice. În: Ochiul și diabetul. A XXXVIII-a Reuniune anuală a oftalmologilor. Iași, România, 2002, p. 24-25.
40. **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.
41. **Jeru I.** Particularități ale cataractogenezei în cataracta posttraumatică (conzutivă). În: A IV-a Consfătuire de oftalmologie cu participare internațională „Traumatologie oculară”. Hunedoara, România, 2000, p. 4-5.
42. **Жеру И.** Некоторые аспекты патогенеза возрастной катаракты. В: 7 Съезд офтальмологов России. Москва, Россия, 2000, с. 34.
43. **Jeru I.** Reacția exsudativă în pseudofac. Tentativă de prognozare. În: A XXXVI-a Reuniune Anuală a Oftalmologilor. Iași, România, 2000, p. 13.
44. **Jeru I.** Unele particularități ale perioadei postoperatorii la copii, după un implant de pseudofac. În: XXXV-a Reuniune anuală a oftalmologilor. Iași, România, 1999, p. 2-3.
45. **Jeru I.** Particularități de prognozare a reacțiilor inflamatorii în perioada postoperatorie la pacienții cu pseudofac. În: Dificultăți de diagnostic și tratament în patologia oculară. Timișoara, România, 1999, p. 10.
46. **Jeru I.** Aspecte de prognozare a facosclerozei. În: Dificultăți de diagnostic și tratament în patologia oculară. Timișoara, România, 1999, p. 16.
47. **Jeru I.** Unele particularități ale cataractogenezei în cataracta senilă. În: Dificultăți de diagnostic și tratament în patologia oculară. Timișoara, România, 1999, p. 15-16.
48. **Jeru I.** Pseudofacul în cataracta diabetică. În: Consfătuirea de Oftalmologie cu participare internațională. Timișoara, România, 1998, p. 7.
49. **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.
50. **Жеру И.,** Боиштян В.Е., Лупашко В.А. Некоторые аспекты возрастной катаракты в условиях Республики Молдова. В: IX съезд офтальмологов Украины. Одесса, Україна, 1996, с. 22-23.
51. **Жеру И.,** Боиштян В.Е., Лупашко В.А. Некоторые биохимические аспекты патогенеза травматической (постконтузионной) катаракты. В: X международный офтальмологический симпозиум. Одесса, Україна, 1996, с. 162-163.
- **Teze de conferințe internaționale în republică**
52. **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.
- **Teze de conferințe cu participare internațională**
53. **Jeru I.,** Bendelic E., Gudumac V. Unele particularități ale facoemulsificării cu implant de cristalin artificial. I Congres al Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2014, p. 34-35.
54. **Jeru I.,** Grumeza-Palii L., Grumeza-Bocancea V. ș.a. Unele particularități ale cataractei posttraumatice. I Congres al Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2014, p. 33.
55. **Jeru I.** Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile. În: Infoinvent 2013. Chișinău 2013, p. 103-104.
56. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei senile asociate cu sindrom pseudoexfoliativ. În: Infoinvent 2013, p. 103.
57. **Jeru I.** Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile hiperature. În: Infoinvent 2013. Chișinău, 2013, p. 102-103.
58. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei senile hiperature. În: Infoinvent 2013. Chișinău, 2013, p. 102.
59. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei senile. În: Infoinvent 2013. Chișinău 2013, p. 101-102.
60. **Jeru I.,** Grumeza-Palii L., Grumeza-Bocancea V., ș.a. Rezultate și complicații ale implantului de cristalin artificial de cameră anterioară. În: Conferința a VIII-a științifico-practică cu participare internațională. Chișinău, 2010, p. 41.

61. **Jeru I.**, Bendelic E., Chiaburu A. Aspecte de etiopatogenie și tratament al cataractei senile. În: Conferința a VIII-a științifico-practică a Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2010, p. 34-35.
62. Aramă E., **Jeru I.**, Beiu L. et al. Ultraviolet radiation as a risk factor pathogenesis of senile cataract. 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”. Chișinău, 2008, vol. 2, p.12-13. ISSN 0041-6490
63. **Jeru I.**, Lupașco V., Lupașco N. Stresul oxidativ în patogenia cataractei senile. În: Conferința a VII-a a Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2005, p. 35.
64. **Jeru I.** 5-fluoruracilul în profilaxia cataractei secundare. În: Conferința a VII-a a Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2005, p. 71. ISSN 0041-6940.
65. **Jeru I.** Quelques particularites pathogeniques de la cataracte senile dans la Republique de la Moldova. In: Archives of the Balkan Medical Union. Chișinău, 2002, Volum 37, p.71. ISSN 0041-6940.
66. **Jeru I.**, Aramă E., Beiu L. Radiația ultravioletă – factor de risc în patogenia cataractei senile. În: A VI-a Conferința a Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2002, p. 16-17.
67. **Jeru I.** Reacția exsudativă în pseudofac. În: Materialele I Congres Național al Imunologilor și Imunoreabilitologilor din Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2000, p. 77-78.
68. **Jeru I.** Aspecte contemporane ale cataractogenezei în cataracta senilă. În: Conferința V națională a oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2000, p.18-19.
- **Teze la conferințe naționale**
69. **Jeru I.**, Bendelic E. Particularitățile clinico-imunologice în façoemulsificarea cataractelor dure. În: Conferința științifico-practică a oftalmologilor din municipiul Chișinău. Chișinău, 2013, p. 69-70.
70. **Jeru I.** Particularități clinice ale cataractei senile. În: Conferința științifico-practică a oftalmologilor din municipiul Chișinău. Chișinău, 2007, p. 62-64.
71. **Jeru I.** Particularități ale implantării pseudofacului de cameră anterioară la pacienții cu cataractă senilă. În: Conferința științifico-practică a oftalmologilor din municipiul Chișinău. Chișinău, 2007, p. 59-61.
72. **Jeru I.** Unele aspecte ale cataractogenezei la deficiența magneziului. În: Tezele Conferinței științifice anuale a USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 1999, p. 465.
73. **Jeru I.** Cristalografia în cataracta senilă matură. În: Tezele conferinței științifice anuale a USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 1998, p. 333.
74. **Jeru I.** Particularitățile cataractogenezei la deficiența zincului. În: Tezele conferinței științifice anuale a USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 1997, p. 225.
75. **Jeru I.**, Lupașco V., Boișteanu V. ș.a. Tratamentul bolnavilor cu cataracte și eventualele complicații. În: Materialele conferinței practico-științifice dedicate jubileului de 180 ani de la înființarea Spitalului Clinic Republican. Chișinău, 1997, p. 114.
76. **Jeru I.** Unele particularități ale patogeniei cataractei senile. În: Materialele conferinței practico-științifice dedicate jubileului de 180 ani de la înființarea Spitalului Clinic Republican. Chișinău, 1997, p. 112-113.
77. **Jeru I.**, Boișteanu V., Lupașco V. ș.a. Unele particularități ale pseudofacului după extracția cataractei traumatice. În: Materialele conferinței științifice dedicate aniversării 125 ani de la întemeierea Spitalului Municipal Bălți. Bălți, 1997, p.125-126.
78. **Jeru I.** Particularitățile cataractogenezei în cataracta posttraumatică la deficiența zincului. În: Materialele conferinței științifice dedicate aniversării 125 ani de la întemeierea Spitalului Municipal Bălți. Bălți, 1997, p. 124-125.
79. **Jeru I.**, Ghinda S. Imunitatea celulară la pacienții cu reacție exsudativă după implantarea lentilelor intraoculare. În: Materialele conferinței științifice dedicate aniversării 125 ani de la întemeierea Spitalului Municipal Bălți. Bălți, 1997, p. 123-124.
80. **Jeru I.**, Ghinda S., Lupașco V. Imunitatea celulară la bolnavii cu reacție exsudativă după implantarea lentilelor intraoculare. În: Materialele I conferințe științifice naționale a imunologilor și alergologilor. Chișinău, 1996, p. 36.
81. 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.
82. **Jeru I.**, Boișteanu V., Lupașco V. Antigenul de histocompatibilitate HLA la pacienții cu cataracte senile. În: Tezele conferinței științifice anuale a USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 1996, p. 166.
83. **JERU I.**, Garcușa-Boșco I., Chișlaru L., ș.a. Respirația pulmonară și echilibrul acido-bazic la pacienții cu cardiopatie ischemică. În: Tezele conferinței științifice anuale a USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 1996, p. 254.

84. **Jeru I.** Unele aspecte ale patogeniei membranei exudative la bolnavii cu artificii. În: Tezele conferinței științifice anuale a USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 1994, p. 42.
85. **Jeru I.** Cercetarea imunității locale (umorale) la bolnavii cu artificii. Tezele conferinței științifice anuale a USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 1993, p. 221.
86. **Jeru I.** Экссудативная реакция в послеоперационном периоде у больных с интраокулярной коррекцией. В: Тезисы научной конференции ГМУ им. Николая Тестемицану. Кишинев, 1992, с. 100.
 - **Brevete de invenții**
87. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție de scurtă durată nr.1017Z. BOPI nr. 3/2016, p. 33-34.
88. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție de scurtă durată nr. 870 Z. BOPI nr. 1/2015, p. 46-47.
89. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție de scurtă durată MD 835 Z. BOPI nr. 11/2014, p. 33-34.
90. **Jeru I.** Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție de scurtă durată MD 722 Z. BOPI nr. 1/2014, p. 29-30.
91. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție MD 656 Z. BOPI nr. 7/2013. 2013, p. 35-36.
92. **Jeru I.** Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție de scurtă durată MD 612 Z. BOPI nr. 3/2013, p. 32-33.
93. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei senile asociate cu sindrom pseudoexfoliativ. Brevet de invenție de scurtă durată MD 581 Z. BOPI nr. 1/2013, p. 33-34.
94. **Jeru I.** Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile hiperature. Brevet de invenție de scurtă durată MD 500 Z. BOPI nr. 4/2012, p. 23-24.
95. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei senile hiperature. Brevet de invenție de scurtă durată MD 438 Z. BOPI nr. 11/2011, p. 33-34.
96. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție de scurtă durată MD 437 Z. BOPI nr. 11/2011, p. 32-33.
97. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție de scurtă durată MD 292 Z. BOPI nr. 11/2010, p. 25.
98. **Jeru I.** Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție de scurtă durată MD 142 Z. BOPI nr. 2/2010, p. 29-30.
99. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție de scurtă durată MD 9 Z. BOPI nr. 3/2009, p. 38-39.
100. **Jeru I.** Metodă de înlăturare a dislocării cristalinului artificial. Brevet de invenție de scurtă durată MD 5 Z. BOPI nr. 2/2009, p. 56.
101. **Jeru I.** Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție MD 3676. BOPI nr. 8/2008, p. 27-28.
102. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei traumatice. Brevet de invenție MD 3502. BOPI nr. 2/2008, p. 27-28.
103. **Jeru I.** Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție MD 3475. BOPI nr. 1/2008, p. 27.
104. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție MD 3247. BOPI nr. 2/2007, p. 27-28.
105. **Jeru I.** Dispozitiv și metodă de tratament al cataractei senile. Brevet de invenție MD 3075. BOPI nr. 6/2006, p. 32-33.
106. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei secundare. Brevet de invenție MD 2735. BOPI nr. 4/2005, p. 23.
107. **Jeru I.** Metodă de tratament al cataractei. Brevet de invenție MD 2515. BOPI nr. 8/2004, p. 37.
 - **Îndrumări metodice**
108. **Jeru I., Bendelic E., Boișteanu V. ș.a.** Etiopatogenie și tratament în cataracta senilă. Centrul Editorial-Poligrafic „Medicina”, Chișinău, 2008, 33 p.
 - **Protocoale clinice**
109. Lupașco V., Bendelic E., **Jeru I., ș.a.** **Cataracta senilă.** Aprobă prin ordinul Ministrului Sănătății al Republicii Moldova nr. 469 din 10.12.2008. 28 p.

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, modificărilor 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, intumescență și matură), precum și de formele evolutive (capsulară, corticală și nucleară), localizarea opacității, cât și comorbiditățile prezente. Studiarea particularităților morfologice ale capsulei anterioare cristaliniene 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 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 cataractă legată de vârstă cu studierea unor complicații postoperatorii.

Noutatea și originalitatea științifică. În premieră 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. Au fost decelate particularitățile morfologice ale capsulei anterioare, preluate în timpul microcorecției chirurgicale a CLV și au fost determinate mecanismele imunogenezei și morfogenezei.

Semnificația teoretică. Este dovedită și argumentată contribuția patogenetică a răspunsului inflamator accentuat al ochiului în declanșarea și progresarea cataractei legate de vârstă. Sunt identificate inerențele 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 patogeniei cataractei legate de vârstă consolidată prin evidențele răspunsului inflamator local și modificărilor morfologice, fapt care a determinat justificarea rolului mediatorilor inflamației în declanșarea și exacerbarea perturbărilor structurale ale cristalinului caracteristice CLV, ce a permis elaborarea unui algoritm de predicție și evidențiere a întinelor 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”.

АННОТАЦИЯ

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

JERU ION

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

321.17 - OFTALMOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar:	Formatul hârtiei A4
Hârtie offset. Tipar digital	Tiraj 60 ex.
Coli de tipar: 2,0	Comanda nr. 47

Tipografia PRINT-CARO
str. Columna, 170
tel.: 022-85-33-86