

DOI: <https://doi.org/10.57231/j.ao.2023.4.4.004>

УДК: 616.43+616-008.9+616.39+617.7+616.15+615.38

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИМПЛАНТАЦИИ АМНИОТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬШИХ РАЗРЫВОВ МАКУЛЫ

Кхера А.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры Офтальмологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, e-mail: retinauz@gmail.com, +998 (90) 185-62-75, <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0009-0001-6704-6279>

**Аннотация. Актуальность.** В последние десятилетия патология витреомакулярного интерфейса занимает ведущие позиции в структуре слабовидения взрослого населения развитых стран [1]. Одним из таких нарушений, приводящих к необратимому ухудшению зрения, являются макулярные разрывы. **Целью исследования** явилось оценка эффективности имплантации амниотической мембраны в случаях больших разрывов макулы. **Материал и методы.** В исследование были включены 86 глаз (75 пациентов) с большим разрывом макулы (критерием включения в исследование был минимальным диаметр разрыва более 500мкм по данным оптической когерентной томографии (ОКТ)). **Результаты.** Техника имплантации амниотической мембраны в случае больших разрывов макулы обеспечивает анатомический успех в 96,51% случаев и функциональный успех в 91,86% случаев. **Заключение.** Разрыв макулы как осложнение витреомакулярного тракционного синдрома являлся прогностически наименее благоприятной ситуацией по сравнению с травматическим ( $p < 0,01$ ) и миопическим разрывами ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** большой разрыв макулы, витреоретинальная хирургия, амниотическая мембрана, анатомический и функциональный успех

### Для цитирования:

Кхера А. Эффективность имплантации амниотической мембраны при лечении больших разрывов макулы. - Передовая офтальмология. - 2023; 4(4):24-28

## МАКУЛА КАТТА ЙИРТИЛИШЛАРИНИ ДАВОЛАШДА АМНИОТИК МЕМБРАНАСИ ИМПЛАНТАЦИЯСИНИНГ САМАРАДОРЛИГИ

Кхера А.

Тиббиёт фанлари номзоди, Офтальмология кафедраси доценти, Тошкент давлат стоматология институти, e-mail: retinauz@gmail.com, +998 (90) 185-62-75, <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0009-0001-6704-6279>

**Аннотация. Долзарблиги.** Сўнги ўн йил ичида витреомакуляр интерфейс патологияси ривожланган мамлакатларнинг катталар аҳолиси орасида кўришнинг пастлиги таркибида етакчи ўринни эгаллади [1]. Кўришнинг қайтарилмас ёмонлашишига олиб келадиган ушбу касалликлардан бири макула йиртилишларидир. **Тадқиқотнинг мақсади** — макула катта йиртилишида амниотик мембранани имплантация қилиш самарадорлигини баҳолаш эди. **Материаллар ва услублар.** Тадқиқотда катта макула йиртилиши ташхиси қўйилган 86 та кўз (75 та бемор) иштирок этди (тадқиқотга киритиш мезони йиртиқнинг минимал диаметри оптик когеренс томографиясига (ОКТ) кўра 500 мкм дан ортиқ бўлгани эди). **Натижалар.** Макуланинг катта йиртилишларида амниотик мембранани имплантация қилиш техникаси 96,51% ҳолларда анатомик муваффақиятни ва 91,86% ҳолларда функционал муваффақиятни таъминлайди. **Хулоса.** Макула катта йиртилишларини Травматик ( $p < 0,01$ ) ва миопик йиртилишлар ( $p < 0,05$ ) билан солиштирганда, витреомакуляр тракцион синдромининг асорати сифатида макула йиртилиш энг кам қулай прогностик ҳолат эди.

**Калит сўзлар:** макула катта йиртилиш, витреоретинал жарроҳлик, амниотик мембрана, анатомик ва функционал муваффақият

### Иқтибос учун:

Кхера А. Макула катта йиртилишларини даволашда амниотик мембранаси имплантациясининг самарадорлиги. - Илғор Офтальмология. — 2023;4(4):24-28

## EFFECTIVENESS OF AN AMNIOTIC MEMBRANE IMPLANTATION IN THE TREATMENT OF LARGE MACULAR HOLES

Khera A.

Doctor of Philosophy, Department of Ophthalmology, Associate Professor, Tashkent State Dental Institute, e-mail: retinauz@gmail.com, +998 (90) 185 62 75, <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0009-0001-6704-6279>

**Abstract. Relevance.** In recent decades, the pathology of the vitreomacular interface has occupied a leading position in the structure of low vision in the adult population of developed countries [1]. One of these disorders, leading to irreversible deterioration of vision, are macular holes. **Purpose of the study.** To evaluate the effectiveness of amniotic membrane implantation in cases of large macular holes. **Materials and methods.** The study included 86 eyes (75 patients) with a large macular tear (the criterion for inclusion in the study was a minimum tear diameter of more than 500  $\mu\text{m}$ , according to optical coherence tomography (OCT)). **Results.** Implantation of the amniotic membrane in the case of large macular holes is provides anatomical success in 96.51% of cases and functional success in 91.86% of cases. Macular holes as a complication of vitreomacular traction syndrome was the prognostically least favorable situation compared to traumatic ( $p < 0.01$ ) and myopic macular holes ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** macular hole, vitreoretinal surgery, amniotic membrane, anatomical and functional success

### For citation:

Khera A. Effectiveness of an amniotic membrane implantation in the treatment of large macular holes. – *Advanced Ophthalmology*. – 2023;4(4):24-28

**Актуальность.** В последние десятилетия патология витреомакулярного интерфейса занимает ведущие позиции в структуре слабовидения взрослого населения развитых стран [1]. Одним из таких нарушений, приводящих к необратимому ухудшению зрения, являются макулярные разрывы. Разрыв макулы (РМ) – дефект сетчатки, расположенный в центре фовеи, ассоциирующийся со значительным нарушением зрительной функции [1]. В 1869 году впервые к этой клинической ситуации внимание привлек Кнарр, описав пациента с травматическим разрывом макулы [2]. В 1900г Ogilvie предложил термин «hole in the macula» (дословно – дырка в макуле) [3].

Выделяли два типа РМ [4]: идиопатический, причиной которого является витреальная тракция из центра фовеи в тангенциальном направлении; и травматический, чаще всего связанный с тупой травмой глаза [5]. Однако сегодня термин «идиопатический» не используется, поскольку витреальная тракция является известной причиной развития РМ [6].

Развитие разрыва макулы с отслойкой сетчатки может быть специфическим осложнением миопии высокой степени с задней стафиломой (хотя у некоторых больных со стафиломой отслойка сетчатки может развиваться без РМ [7]).

РМ может регрессировать, стабилизироваться или прогрессировать в полный разрыв макулы (на всю толщину). В случае полной задней отслойки стекловидного тела фовеа может вернуться к норме, или, если мюллеровские клетки отслаиваются от поверхности сетчатки, может развиваться разрыв ламеллярного слоя [1].

В целом в популяции РМ встречаются с частотой 3,3 на 1000 человек [7]. До 1991 г. РМ считались необратимым состоянием, однако

в последние годы, в связи с прогрессом хирургических технологий, успешная коррекция РМ и улучшение центрального зрения являются рутинной практикой.

В формировании РМ важная роль отводится витреальной тракции [8]. Классификация Gass базируется на этапах развития РМ в зависимости от тракционной силы, прикладываемой к фовее. В 2013г исследование IVTS (international vitreomacular traction study) предложило анатомическую классификацию, основанную на данных оптической когерентной томографии (ОКТ), согласно которой РМ разделяются на первичные или вторичные в зависимости от причины и в зависимости от наличия или отсутствия прилегания стекловидного тела [9]. Кроме того, в зависимости от ширины РМ в самой узкой части при горизонтальном замере, они классифицируются на малые (менее 250мкм), средние (250–400мкм) и крупные (более 400мкм). Однако в недавних публикациях Soon с соавторами [10], различие между РМ 350 и 450мкм незначимо в аспекте планирования операции, поэтому граница в 400мкм является неадекватной. Согласно им, целесообразно разделять средние и большие РМ с использованием значений минимальной дистанции 650мкм, поскольку успех хирургического лечения средних полных РМ с вовлечением внутренней пограничной мембраны и тампонадой газом составляет 90% для дистанции 250–650мкм. Они сообщают, что стандартная витрэктомия в случае больших РМ (более 650мкм) значительно менее успешна, и такие ситуации требуют дополнительных вмешательств, таких как закрытие лоскутом из внутренней пограничной мембраны или методом растяжения сетчатки (RETMA).

Одним из возможных вариантов имплантов, представляющих собой альтернативу развороту внутренней пограничной мембраны, но свободных от такого неблагоприятного осложнения, как смещение импланта, может служить амниотическая мембрана (АМ). АМ извлекается из плаценты, пожертвованной серонегативными женщинами, прошедшими elective кесарево сечение [11,12]. Донорская серология не должна иметь вирус гепатита (ВГВ) В и С (ВГС), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), токсоплазму и сифилис во время беременности. Серология проводится повторно через 3–6 месяцев после родов для того, чтобы устранить любого рода инфекцию, которая могла появиться в промежутке после изначального обследования.

Несколько методов используются для сохранения амниотической мембраны, а именно: влажный метод (гипотермическое хранение), сухой метод (лиофилизированный) и криоконсервация.

- Свежая АМ отделяется от плаценты в стерильных условиях и промывается стерильным физиологическим раствором. Она содержится в физиологическом растворе, содержащем 50.000 UI пенициллина и 1 г стрептомицина на каждый 400 мл физиологического раствора при температуре 4 °С. В стране автора АМ в основном не используется в связи с риском переноса заболевания в период после обследования (ВГВ, ВИЧ и др.), а также из-за его низкой доступности (АМ должна быть использована в установленные сроки). Тем не менее, АМ широко применяется в развивающихся странах, в которых техники сохранения не до конца реализованы.
- Сухая или лиофилизированная АМ высушивается под вакуумом при низкой температуре и перед использованием регидрируется. Одно из преимуществ лиофилизации, по сравнению с криоконсервацией, это возможность хранения при комнатной температуре. Эта характеристика облегчает транспортировку, а также использование в развивающихся странах и военных кампаниях. Более того, высушенная АМ подвергается облучению для обеспечения стерилизации. Однако, сухая АМ обнаруживает более низкую концентрацию протеинов/факторов роста.
- Криоконсервация. Это оригинальный метод, описанный Ким и Тсенг, состоящий в промывании под колпаком ламинарного потока с последующим отделением амниона от хориона. Стромальная (адгезивная) часть амниона помещается на нитроцеллюлозную бумагу, после чего происходит промывание тампонирующим

солевым раствором, содержащим 1000 U/мл пенициллина, 20 мг/мл стрептомицина и 2,5 амфотерицина В. Наконец, АМ помещают в 100% глицерин при температуре 4 °С. Эти фрагменты хранятся в криоконсервационном веществе при температуре –80 °С, что позволяет использовать их даже через 5 лет. В настоящее время данный метод был модифицирован Lee и соавторами. Одним из недостатков этого процесса является то, что некоторые характеристики могут быть потеряны. Несмотря на это, сегодня именно этот метод выбирается для процессинга АМ в развивающихся странах [13].

**Цель исследования.** Оценить эффективность имплантации амниотической мембраны в случаях больших разрывов макулы

**Материал и методы исследования.** В исследование были включены 86 глаз (75 пациентов) с большим разрывом макулы (критерием включения в исследование был минимальным диаметр разрыва более 500мкм по данным оптической когерентной томографии (ОКТ). Средний возраст больных 53,48±9,72 лет, средняя длительность нарушения зрения –4,21±0,72 месяца. Этиологией в 19 случаях (22,09%) была тупая травма глаза (средняя продолжительность с момента травмы до включения в исследование – 16,21±9,32 месяца), 21 случай (24,42%) – миопия высокой степени и в 46 случаях (53,49%) – витреомакулярный тракционный синдром.

Все операции проводились в условиях местной анестезии (парабульбарное введение 10–30мл лидокаина и бупивакаина в отношении 3:2, с целью усиления анестезирующего эффекта и уменьшения системных побочных действий дополнительно вводился адреналин и лидаза 64Ед).

Наиболее часто использовались 3 склеротомических доступа. Стекловидное тело удалялось со скоростью 1000–2000 срезов в минуту и отсасывалось вакуумным отсосом, создающим отрицательное давление 200–300 мм.рт.ст. Витреотомия начиналась с активной точки для создания свободного канала для доследующего введения инструментов и с целью избежать пролабирования стекловидного тела. В случае интравитреальной геморрагии и задней отслойки стекловидного тела после удаления стекловидного тела субгидалоидное кровоизлияние аспирировалось мягкой иглой. Резидуальные сращения в области оптического диска коагулировались. Минимальные перипапиллярные тракции, создаваемые преретинальной мембраной удалялись при отделении мембран с оставлением резидуальной элевации сетчатки. При отсутствии разрывов сетчатки обмен жидкости и газа и тампонада полости стекловидного тела силиконовым маслом не производились. Плотные тракционные узлы удалялись

каждый отдельно после поднятия задней гиаловидной мембраны. Для удаления преретинальной мембраны использовалась сегментация, деламинация, отделение. После удаления преретинальной мембраны проводилась субмакулярная имплантация амниотической мембраны методом раскатывания лоскута и заправления краев лоскута под края разрыва. Амниотическая мембрана представляет собой платформу для дальнейшего прикрепления и питания макулы. В случае комбинированной отслойки сетчатки проводилось полное удаление фиброваскулярной ткани, при неотделяемых сращениях с ретинектомией, после чего производился обмен жидкости и газа и тампонада полости стекловидного тела силиконовым маслом. В случаях неотделяемых периферических тракций дополнительно накладывался круговой бандаж силиконовой лентой.

В случае сочетания РМ и катаракты в начале операции проводилась факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы.

Эндолазерная коагуляция сетчатки проводилась всем больным после удаления гемофтальма, стекловидного тела и фиброваскулярной ткани. Коагулировались края разрывов сетчатки и участки неоваскуляризации.

После операции больному назначался позиционный режим с целью предупреждения осложнений – выхода силиконового масла в переднюю камеру, повторной отслойки сетчатки в случае комбинированной отслойки и др. В случае развития офтальмогипертензии больным назначался бетаблокатор в виде глазных капель.

Эффективность лечебной тактики оценивалась в анатомическом (ОКС на 10-й день после операции – отсутствие разрыва макулы при контрольном обследовании) и функциональном аспекте (острота зрения через 1 месяц и 1 год после операции).

**Результаты исследования и обсуждение.**

Исходно на момент включения в исследование средняя максимальная скорректированная острота зрения составляла 0,026±0,006ед. Минимальный диаметр разрыва макулы в среднем был 658,27±82,17мкм, базальный – 1385,73±97,27мкм. Интраоперационная отслойка сетчатки отмечалась у 4 больных и была успешно купирована непосредственно вовремя операции. Неблагоприятных побочных эффектов применения амниотической мембраны не отмечалось.

На 10-й день после операции у 83 больных (96,51%) ОКТ подтвердила анатомический успех хирургического лечения, у 3-х больных (3,49%) отмечалась персистенция разрыва макулы.

Острота зрения в целом по группе составила 0,18±0,08ед через 1 месяц и 0,42±0,06 ед через год после операции (p<0,001 достоверность различия с исходными данными для обеих точек наблюдения). В целом функциональный успех (острота зрения более 0,2 через 1 год после операции) отмечалась на 97 глазах (91,86%).

Корреляционный анализ выявил достоверную отрицательную связь средней силы между достигнутой к концу 1 года после операции максимальной скорректированной остротой зрения и длительностью периода от появления симптомов до операции (r= -5,73, p<0,01), а также остротой зрения через год после операции и минимальным диаметром разрыва макулы (r= -6,16, p<0,01), но не с базальным диаметром (r= -0,24, p>0,05).

Распределение больных по этиологическим группам выявило при сопоставимых исходных характеристиках достоверное различие послеоперационных исходов (табл. 1.)

**Обсуждение.**

Амниотическая мембрана, используемая в настоящем исследовании, представляет

**Таблица 1. Клинико-анатомические исходы витреоретинальной хирургии**

Показатель	Травма (n=19)	Миопия (n=21)	Витреомакулярная тракция (n=56)
Исходно			
Острота зрения	0,031±0,008	0,022±0,007	0,025±0,004
Минимальный диаметр разрыва макулы, мкм	693,26±86,36	704,92±93,42	666,24±62,81
Базальный диаметр разрыва макулы, мкм	1425,73±102,75	1207,64±88,46	1623±68,58
10 дней			
Анатомический успех <sup>^</sup>	19	21	53
1 месяц			
Острота зрения	0,24±0,09***	0,22±0,10***	0,12±0,09*** <sup>^</sup> #
1 год			
Острота зрения	0,53±0,09***	0,48±0,08***	0,31±0,06*** <sup>^</sup> #

Примечание: <sup>^</sup> - указано количество больных с анатомическим успехом хирургии (отсутствие разрыва макулы при контрольной ОКТ\* - достоверность различия с исходными данными, <sup>^</sup> - достоверность различия с группой травматического разрыва макулы, # - достоверность различия с группой миопии. Один знак – p<0,05, два знака – p<0,01, три знака – p<0,001.

собой естественную монослойную платформу – внутренний слой фетальной мембраны, обладающую низкой иммуногенностью и богатую цитокинами, факторами роста и адгезии тромбоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов. Она используется в различных областях медицины для активации заживления дефектов различных органов. Первоначально эта техника использовалась для заживления дефектов кожи – трофических и ожоговых ран и др. в офтальмологии она широко используется для репарации дефектов роговицы и других поверхностных поражений глаза. Амниотическая мембрана усиливает процессы эпителизации, активирует миграцию и пролиферацию эпителиальных клеток соответственно микроокружению, куда она имплантирована, активирует пролиферацию фибробластов и фибробластную трансформацию лимфоцитов и макрофагов, что ускоряет процессы репарации, предотвращая образование грубой рубцовой ткани. Использование амниотической мембраны сегодня является камнем преткновения: с одной стороны, ее высокий репаративный и регенеративный потенциал обеспечивает расширение показаний к применению, также невысокая стоимость и широкая доступность делают этот подход предпочтительным [11,12,13]. Кроме того, после регенерации пораженного органа сама мембрана рассасывается и уже не обнаруживается инструментальными методами [14]. Однако, высокая вариативность свойств мембраны, риск инфицирования (гепатиты В, С, вирус иммуно-

дефицита человека и др.), невозможность точного дозирования биологически активных молекул, экспрессируемых эпителием мембраны, оставляют множество открытых вопросов.

Настоящее исследование показало, что применение техники субмакулярной имплантации амниотической мембраны на глазах с гигантскими разрывами макулы ассоциируется с 96,51% анатомическим успехом хирургического лечения, что вероятно связано со способностью амниотической мембраны выступать в роли платформы для прикрепления и обеспечения питательными и сигнальными молекулами ретинального эпителия. Сравнение с литературными данными показывает, что традиционная витрэктомия в случаях гигантских разрывов макулы приводит к анатомическому успеху только в 50–57% случаев [15], подключение техники удаления внутренней пограничной мембраны – в 79% случаев [16], поворот лоскута пограничной мембраны – с 96% [17].

**Заключение.** Исследование, проведенное в нашей клинике, продемонстрировало, что техника имплантации амниотической мембраны в случае больших разрывов макулы является обеспечивает анатомический успех в 96,51% случаев и функциональный успех в 91,86% случаев. Разрыв макулы как осложнение витреомакулярного тракционного синдрома являлся прогностически наименее благоприятной ситуацией по сравнению с травматическим ( $p<0,01$ ) и миопическим разрывами ( $p<0,05$ ).

#### Литература:

- Gass J. D. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Archives of Ophthalmology*. 1988; 106 (5):629–639 DOI: 10.1001/archoph.1988.01060130683026
- Knapp H. About isolated ruptures of the choroid as a result of trauma to the eyeball. *Archiv fuer Augenheilkunde*. 1869; 1:6–29. <https://doi.org/10.1155/2019/3467381>
- Ogilvie F. M. On one of the results of concussion injuries of the eye ("holes" at the macula) *Archive of Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1900; 20:202–229
- Liu W., Grzybowski A. Current management of traumatic macular holes. *Journal of Ophthalmology*. 2017; 2017:8. <https://doi.org/10.1155/2017/1748135>
- Morescalchi F., Costagliola C., Gambicorti E., Duse S., Romano M. R., Semeraro F. Controversies over the role of internal limiting membrane peeling during vitrectomy in macular hole surgery. *Survey of Ophthalmology*. 2017; 62(1):58–69 <https://doi.org/10.1155/2019/3467381>
- Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina*. 2017; 37(12):2347–2351. DOI:10.1097/IAE.0000000000001489
- Ezra E. Idiopathic full thickness macular hole: natural history and pathogenesis. *British Journal of Ophthalmology*. 2001; 85(1):102–109. DOI: 10.1136/bjo.85.1.102
- Madi H. A., Masri I., Steel D. H. Optimal management of idiopathic macular holes. *Clinical Ophthalmology*. 2016; 10:97–116. DOI:10.2147/OPHTH.S96090
- Duker J. S., Kaiser P. K., Binder S., et al. The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2611–2619. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.07.042
- Soon W. C., Patton N., Ahmed M., et al. The manchester large macular hole study: is it time to reclassify large macular holes? *American Journal of Ophthalmology*. 2018; 195:36–42. DOI:10.1016/j.ajo.2018.07.027
- Rahman I., Said D. G., Maharajan V. S., Dua H. S. Amniotic membrane in ophthalmology: indications and limitations. *Eye*. 2009; 23(10):1954–1961. DOI:10.1038/eye.2008.410
- Chan E., Shah A. N., O'Brart D. P. S. "Swiss Roll" amniotic membrane technique for the management of corneal perforations. *Cornea*. 2011; 30 (7):838–841. DOI:10.1097/ICO.0b013e31820ce80f
- Fan J., Wang M., Zhong F. Improvement of amniotic membrane method for the treatment of corneal perforation. *Biomed Research International*. 2016; 2016:8. DOI:10.1155/2016/1693815
- Dua H. S., Gomes J. A. P., King A. J., Maharajan V. S. The amniotic membrane in ophthalmology. *Survey of Ophthalmology*. 2004;49(1):51–77. DOI:10.1016/J.SURVOPHTHAL.2003.10.004
- Susini A., Gastaud P. Macular holes that should not be operated. *Journal Français Dophthalmologie*. 2008;31(2):214–220. doi: 10.1016/S0181-5512(08)70359-0.
- Rizzo S, Tartaro R, Barca F, Caporossi T, Bacherini D, Giansanti F. Internal limiting membrane peeling versus inverted flap technique for treatment of full-thickness macular holes: a comparative study in a large series of patients. *Retina* 2017 Dec 8 [Ahead of print]. doi:10.1097/IAE.0000000000001985.
- Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, Nawrocki J. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology*. 2010;117:2018–2025. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.011.