

*На правах рукописи*

**Шептулин Владимир Аркадьевич**

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННЫХ ИМПЛАНТАТОВ  
НА ОСНОВЕ ГЕЛЯ СТАБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ  
ПРИ ПАТОЛОГИИ ВЕК И ОРБИТЫ.  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

14.01.07 – глазные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
кандидат медицинских наук

**Груша Ярослав Олегович**  
**Федоров Анатолий Александрович**

**Официальные оппоненты:**

**Катаев Михаил Германович**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н.Федорова» Министерства здравоохранения РФ, заведующий отделом реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии

**Хорошилова-Маслова Инна Петровна**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, ФГБУ "Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца" Министерства здравоохранения РФ, начальник отделения патологической анатомии и гистологии глаза

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится «21» марта 2016 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном научном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте [www.niigb.ru](http://www.niigb.ru). Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

## Общая характеристика работы

**Актуальность темы и степень ее разработанности.** Инъекционные имплантаты (филлеры) на основе геля стабилизированной гиалуроновой кислоты (ГГК) успешно применяются в пластической хирургии и косметологии, при наличии эстетических дефектов, связанных с дефицитом мягких тканей после травм или оперативных вмешательств.

Опубликовано несколько зарубежных работ по успешному применению ГГК с частицами диаметром 400 мкм, их эффективности и безопасности в качестве малоинвазивного метода коррекции таких патологических состояний, как лагофтальм, ретракция и аномалии положения век. [Goldberg R., 2009, Mancini R., 2009, Morley M., 2009, Fezza J., 2008], а также более крупным диаметром частиц (2000 мкм) с целью коррекции резидуального посттравматического энофтальма и анофтальмического синдрома [Malhotra R., 2007, Zamani M., 2010, Olver J., 2008].

В России описано успешное применение ГГК в устранении лагофтальма при эндокринной офтальмопатии и паралитического лагофтальма, синдрома сухого глаза, заполнении дефектов мягких тканей орбитальной и периорбитальной области, а также в устранении энофтальма при синдроме немюгосинуса. Данная методика эффективна и оправдана при тяжелом соматическом статусе пациента или его отказе от хирургического лечения [Груша Я.О., 2010, 2013, Катаев М.Г., 2012, Атаманов В.В., 2012].

Данные препараты стали альтернативой существующим хирургическим методикам с имплантацией материалов для коррекции лагофтальма [Груша О.В., Кугоева Е.Э., 1994, Катаев М.Г. 2010, Груша Я.О., Агафонова Е.И., 2010, Tan S, 2013], а также энофтальма [Филатова И.А., 2007], в том числе и инъекционным [Давыдов Д.В., 2000, Каспаров А.А., 1984].

В источниках литературы описывается различная длительность сохранения эффекта при применении филлеров на основе геля гиалуроновой кислоты, например, при введении препарата при патологии век и/или орбиты, а также отсутствуют данные морфологических исследований при длительном

нахождении препарата при интрапальпебральном и интраорбитальном его введении. Экспериментальное исследование морфологических особенностей биосовместимости имплантата является необходимым условием безопасности его дальнейшего клинического применения. [Филатова И.А., Хорошилова-Маслова И.П., 2006]

**Цель работы:** экспериментальная и клиническая оценка возможностей применения инъекционных имплантатов на основе геля стабилизированной гиалуроновой кислоты при их интрапальпебральном и интраорбитальном введении.

**Задачи:**

1. Изучить в эксперименте морфологические особенности биodeградации филлера на основе геля стабилизированной гиалуроновой кислоты с частицами размером 400мкм после интрапальпебрального введения
2. Изучить морфологические особенности биodeградации филлера на основе геля стабилизированной гиалуроновой кислоты с частицами размером 2000 мкм в орбите экспериментального животного
3. Изучить особенности расположения и динамику уменьшения объема филлера на основе геля стабилизированной гиалуроновой кислоты, введенного интраорбитально экспериментальным животным, по данным ультразвукового исследования
4. Оценить эффективность клинического применения филлеров на основе геля стабилизированной гиалуроновой кислоты у пациентов с лагофтальмом и энофтальмом различной этиологии
5. Проанализировать частоту осложнений интрапальпебрального и интраорбитального введения филлеров на основе геля стабилизированной гиалуроновой кислоты, разработать меры по их предупреждению.

**Научная новизна**

Впервые выполнено экспериментальное исследование особенностей биodeградации филлеров на основе геля стабилизированной гиалуроновой кислоты (на примере Restylane и Restylane SubQ) при их интрапальпебральном (на примере Restylane) и интраорбитальном (Restylane SubQ) введении с

применением классических (H&E) и специфических красителей (Ab, HPS, P.A.S.), а также ультразвукового исследования.

Впервые представлены морфологические особенности структуры интрапальпебрального и интраорбитального депо филлера на основе ГГК, проведен морфометрический анализ в динамике.

Предложена техника интраорбитальной инъекции филлера на основе ГГК с частицами 2000 мкм канюлей, а также возможность его применения при таких редких патологических состояниях, как Синдром Немого Синуса и синдром Парри-Ромберга.

Впервые по данным клинического исследования выявлена корреляционная связь между объемом введенного филлера и величиной коррекции лагофтальма и энофтальма.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведенное экспериментально - морфологическое исследование позволило оценить биодеградацию филлера с размерами частиц 400 мкм в тканях век и размером 2000 мкм в орбите.

Определены возможности применения, продолжительность и динамические изменения клинического эффекта инъекции филлеров на основе ГГК, как малоинвазивного нехирургического способа коррекции лагофтальма и энофтальма различной этиологии.

Впервые изучена возможность реинъекции филлера с достижением пролонгированного эффекта.

Разработаны практические рекомендации по применению геля гиалуроновой кислоты при лагофтальме и энофтальме с целью снижения риска развития возможных осложнений.

### **Методология и методы диссертационного исследования.**

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного открытого исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Согласно результатам морфологического исследования биодеградация филлера на основе ГГК с частицами размером 400µm не завершается к 12 месяцу при интрапальпебральной инъекции, а при интраорбитальном введении филлера с частицами размером 2000µm к 18 месяцу после инъекции.
2. Инъекции ГГК характеризуются высокой эффективностью и безопасностью при применении в качестве малоинвазивной методики коррекции таких патологических состояний век и орбиты, как лагофтальм и энофтальм.
3. У пациентов, включенных в исследование, эффект инъекции в среднем сохранялся в течение 9 месяцев при интрапальпебральном введении и в среднем 12 месяцев при введении в орбиту
4. Определены показания и противопоказания к введению препарата в верхнее веко и орбиту с целью коррекции лагофтальма и энофтальма

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием арсенала современных методов исследования и подтверждена в процессе статистической обработки материала. Значимость различий количественных показателей оценивалась с помощью непараметрических методов статистики. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, строго аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов клинических и инструментальных исследований.

Результаты исследования доложены на 110, 112, 113 конгрессе Немецкого Офтальмологического Сообщества (Берлин, 2012, 2015, Лейпциг, 2014), Всемирном Офтальмологическом Конгрессе (Токио, 2014), Ежегодной всероссийской научной конференция молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2014), XII Международной научно-практической конференции «Федоровские чтения» (Москва, 2014), 33, 34 Ежегодном Конгрессе Европейского Общества Пластических и Реконструктивных Офтальмохирургов (Будапешт, 2014, Брюссель, 2015), Совместной конференции обществ

пластических хирургов России и Франции (Санкт-Петербург, 2015), X Съезде Общества Офтальмологов России (Москва, 2015), Национальном конгрессе пластической хирургии (Москва, 2015), Заседании проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института глазных болезней» (Москва, сентябрь, 2015).

#### **Личный вклад автора в проведенное исследование.**

Личный вклад автора состоит в проведении экспериментального этапа и всех клинических исследований, апробации результатов исследования, подготовке докладов и публикаций по теме диссертации. Обработка и интерпретация полученных результатов выполнена лично автором.

#### **Внедрение результатов работы в практику.**

Результаты работы внедрены в клиническую практику на кафедре глазных болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова и в ФГБНУ «НИИГБ».

#### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 2 в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов.

#### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 23 отечественных и 103 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 8 таблицами и 52 рисунками.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

В качестве исследуемого препарата был выбран филлер на основе геля гиалуроновой кислоты Restylane® (Рестилайн) (Q-med AB, Швеция), который является стабилизированной гиалуроновой кислотой неживотного происхождения и представляет собой 2% вязкоэластический, прозрачный, нерастворимый в воде гель, с концентрацией гиалуроновой кислоты 20 мг/мл. Его применение было одобрено для использования в России, регистрационное удостоверение РФ ФС№2006/1113. Выбор данного филлера объясняется тем, что в настоящее время он является ведущим в мире и практически исключает развитие аллергических

реакций, реактивных отеков благодаря уникальной технологии стабилизации молекул гиалуроновой кислоты (NASHA), по сравнению с другими аналогами.

Для оценки биодеградации филлера были выбраны следующие его модификации:

1. Для интрапальпебрального введения был выбран препарат Restylane® (Рестилайн) с содержанием 100 000 частиц в 1 мл препарата, размером 400µm, который является базовым препаратом и предназначен для умеренных и поверхностных дефектов путем субдермального введения. Средний период биодеградации данной модификации составляет 9 месяцев.
2. Для интраорбитального введения был выбран препарат Restylane® SubQ Lidocaine (Рестилайн СабКью Лидокаин) с содержанием 1000 частиц в 1 мл препарата, размером 2000µm, который предназначен для восполнения глубоких дефектов путем подкожной или супрапериостальной инъекции. Средний период биодеградации данной модификации составляет 18 месяцев.

## **Экспериментальное исследование**

### **Материалы и методы**

В пилотное проспективное несравнительное исследование были включены 14 кроликов (14 глаз) породы шиншилла (средний возраст 1,5 года, средний вес 4 кг). В зависимости от области введения животные были разделены на 2 экспериментальные группы, по 7 животных в каждой, соответственно.

**1-й опытной группе животных** – 7 кроликов (7 век) под местной анестезией (крем ЭМЛА) была выполнена однократная инъекция 0,1 мл Рестилайна подкожно и/или претарзально с помощью иглы 27G в центральную область правого верхнего века, левый глаз оставался контрольным. После инъекции в области введения отмечались умеренное контурирование препарата под кожей в виде папулы, которое измеряли с помощью линейки (Geuder) и незначительное сужение глазной щели за счет птоза верхнего века. Животные **1-й опытной группы** были выведены из эксперимента с помощью внутримышечной инъекции зоветила 100 (в летальной дозе 100 мг/кг) сразу после инъекции, а также через 2 недели, 1 месяц, 2 месяца, 4 месяца, 6 месяцев и 9 месяцев, каждое



животное в соответствующий срок.

**2-й опытной группе животных** - 7 кроликов (7 орбит) была выполнена однократная инъекция ГГК с крупными частицами (Restylane Sub-Q, Q-med AB, Швеция) объемом 1 мл. Под местной анестезией (крем ЭМЛА) проводили разрез кожи лезвием в латеральной трети в проекции нижнего края правой орбиты длиной 1-2 мм, инъекция выполнялась по стандартной методике ретробульбарной инъекции оригинальной канюлей 21G (Pix'1) в экстракональное пространство. После инъекции отмечался легкий экзофтальм на стороне введения.

Экспериментальным животным проводили ультразвуковое цифровое сканирование орбиты под руководством д.м.н. Харлапа С.И. на приборе VOLUSION E8 фирмы «Kretz». Исследование проводили на следующих сроках: после инъекции, а также спустя 1, 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев. В качестве контроля оставалась контрлатеральная сторона. В вышеуказанные сроки каждое животное **2-й опытной группы** было выведено из эксперимента по той же методике. Все животные завершили исследование в соответствии с протоколом.

В **1-й опытной группе** образцы удаленных верхних век в растянутом виде фиксировали в течение 24 часов в 10 % растворе нейтрального формалина, обезвоживали и заключали в парафин. Срезы толщиной 4,5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином (H&E), альциановым синим без MgCl<sub>2</sub> (Ab) (окраска на несulfатированные гликозамингликаны) и с 0.8 моль MgCl<sub>2</sub> (Ab 0.8 mol) (окраска на sulfатированные гликозамингликаны), реактивом Шиффа (P.A.S. реакция), и гематоксилин флоксин шафраном (HPS), после чего исследовались на фотомикроскопе Leica DM2500 (Leica, Германия). Окраску фиксированных препаратов выполняли на базе Института патологии глаза, Университет Копенгагена, Дания (под руководством проф. Яна Ульрика Праузе). Морфометрический анализ полученных препаратов проводился с помощью программного обеспечения Leica Imaging Software (Leica, Германия) и учитывал 20 случайно выбранных параметров: толщина коллагеновых волокон, площади и периметра структуры депо введенного препарата, диаметр и фактор формы (соответствие форме окружности (1,0)).

Во **2-й опытной группе** выполняли экзентерацию орбиты по стандартной

методике с выделением депо введенного препарата с окружающими тканями и последующей криофиксацией, окраской и фоторегистрацией по вышеперечисленной схеме.

### **Результаты экспериментального исследования**

На протяжении всего периода наблюдения ГГК, введенный в верхнее веко экспериментального животного **1-й опытной группы**, располагался субдермально в ячеистой структуре и окрашивался базофильно с помощью Н&Е, слабо-положительно при P.A.S реакции и положительно при окраске Ab; но не визуализировался при окраске Ab 0.8 моль. *В течение 1 месяца после инъекции* приграничные ткани формировали соединительнотканые отростки в сторону депо, эти врастания, соединяясь между собой, образовывали ячейки меньших размеров на периферии и более крупных ближе к центру. Дальнейшая пролиферативная активность в периферических отделах депо приводила к увеличению толщины перегородок с образованием псевдокапсулы, а также активное деление фибробластов, врастающих в существующие перегородки между ячейками с заключенным в них ГГК, которые наряду с псевдокапсулой более отчетливо окрашивались с помощью HPS. Полученные результаты согласуются с ранее описанной способностью ГГК индуцировать локальный неоколлагеногенеза. [Wang, 2007] Однако к 6 месяцу отмечено прекращение процесса пролиферации фибробластов.

При морфометрическом анализе было отмечено, что коллагеновые волокна, ограничивающие ячейки на периферии депо значительно утолщаются (с  $26 \pm 7.4$  до  $91.8 \pm 30.2$  мкм;  $p=0.02$ ,  $r=0.965$ ), в то время как в центральной области, сначала незначительно утолщаются, однако со 2 месяца наблюдения происходит их истончение с последующим разрывом некоторых из них (с  $18.5 \pm 6.73$  до  $32.9 \pm 13$  и затем до  $23.2 \pm 10.2$  мкм;  $p=0.02$ ,  $r=0.040$ ). Отмечена выраженная отрицательная корреляцию между толщиной перегородок в центральной части и изменением периметра центральных отделов депо, наряду с изменениями минимального и максимального диаметра ячеек этой области ( $r=-0.943$ ,  $r=-0.886$ ,  $r=-0.942$ , соответственно;  $p<0.05$ ). Площадь центральных отделов ячеистой структуры находилась в сильной отрицательной корреляции с данными тремя

показателями ( $r=-0.943$ ,  $r=-0.886$ ,  $r=-0.942$ , соответственно;  $p<0.05$ ). Мы также обращаем внимание на тенденцию к компенсаторному расширению центральных областей депо с увеличением среднего диаметра ячеек структуры (с  $71.4 \times 10^3 \pm 38.6 \times 10^3$  до  $177 \times 10^3 \pm 103 \times 10^3$  мкм<sup>2</sup>;  $p=0.03$ ,  $r=0.910$  и с  $291 \pm 77.5$  до  $457 \pm 127$  мкм;  $r=0.891$  соответственно); однако периферические отделы уменьшаются незначительно и остаются стабильными в течение всего срока исследования (с  $45.1 \times 10^3 \pm 22.7 \times 10^3$  до  $37.9 \times 10^3 \pm 11.5 \times 10^3$  мкм;  $p=0.03$ ,  $r = 0,659$  и с  $234 \pm 52.9$  to  $217 \pm 34.1$ ;  $r=-0,547$ )

К 9 месяцу наблюдения отмечалась частичная поверхностная биодegradация филлера с уменьшением его плотности и узурированием контура. ГГК обнаруживался преимущественно в периферических ячейках депо, в центральной же области отмечалось слияние большей части ячеек с формированием больших полостей, частично заполненных ГГК, окруженного оптически прозрачными пространствами. Преимущественно в периферических отделах депо в перегородках, ограничивающих пространства с ГГК, выявлялись отдельные гигантские клетки и гистиоциты, как ответ на персистенцию введенного имплантата, однако, признаки эозинофильной активности, а также другие признаки активного воспаления отсутствовали на всех сроках наблюдения. Полученные данные подтверждают безопасность и пролонгированную биодegradацию филлера на основе ГГК.

При морфологическом исследовании ГГК с крупными частицами (Restylane SubQ), введенный в орбиту животного **2-й экспериментальной группы**, также визуализировался на протяжении 18 месяцев периода наблюдения с постепенным уменьшением его плотности по данным Аб. Отмечалась гистологическая картина, напоминающую таковую, при интрапальпебральном введении, однако, без формирования четкой ячеистой структуры. В течение 1 месяца после инъекции наблюдалось уплотнение окружающих тканей с формированием неравномерной псевдокапсулы. Вследствие недостаточности соединительно-тканного компонента активного процесса фиброгенеза с разрастанием и утолщением соединительно-тканых перегородок, не наблюдалось. Данный процесс был замедлен и протекал преимущественно в периферических отделах депо препарата, непосредственно

прилежащих к зоне уплотнения окружающих тканей. Соединительнотканые включения, встречающиеся в центральных отделах депо наиболее вероятно возникли при инъекции препарата и разрыве соединительно-тканых карманов с жировой клетчаткой. Признаков активного воспаления не обнаруживалось.

В связи с отсутствием четкой ячеистой структуры депо препарата при интраорбитальном введении и схожей гистологической картиной морфометрический анализ не проводился.

По данным ультразвукового исследования **в данной экспериментальной группе** сразу после инъекции определялось депо в ниже-заднем отделе орбиты, расположенное экстраконально между нижней и латеральной прямыми мышцами. Депо препарата представляло собой гипоэхогенную структуру, средний объем которой оставался относительно стабильным, с его постепенным уменьшением вплоть до 18 месяца отдаленного наблюдения (с  $0,97 \pm 0,04$  до  $0,51 \pm 0,05$  см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ). Через 1 месяц после введения вокруг препарата определялись признаки неравномерного гиперэхогенного контура, а через 3 месяца гиперэхогенные включения в депо препарата, соответственно. Гиперэхогенный контур и включения визуализировались на протяжении 18 месяцев отдаленного наблюдения. При оценке акустической плотности структуры препарата в сравнении с окружающими тканями (орбитальная клетчатка, экстраокулярные мышцы, стекловидное тело) отмечалась ее относительная стабильность на протяжении 12 месяцев отдаленного наблюдения  $66 \pm 4$  у.е., с последующим уменьшением к 18 месяцу после инъекции до  $50 \pm 7$  у.е., что могло свидетельствовать о протекающей биодegradации препарата.

## **Клиническое исследование**

### **Материалы и методы**

В **клинический этап исследования** было включено 57 пациентов с лагофталмом и энофтальмом различного генеза, которые в дальнейшем были разделены на 2 клинические группы.

В **1-ю клиническую группу** было отобрано 37 пациентов (40 лет) с лагофталмом. В зависимости от этиологии лагофтальма, пациенты были подразделены на три клинические подгруппы.

В подгруппу **1А** вошло 10 пациентов (10 глаз) с лагофталмом вследствие острого паралича лицевого нерва. Средний возраст пациентов составил 59,4 лет (от 31 до 72 лет). Средняя давность паралича - 1,7 месяца (от 1 до 3 месяцев). Средний объем введенного филлера - 0,32 мл (0,1-0,5 мл). Подгруппу **1В** составили 20 пациентов (20 глаз) с хроническим паралитическим лагофталмом. У 14 пациентов (70%) лагофталм был вызван осложнением после удаления невриномы слухового нерва, у 3 (15%) – исход травматического повреждения, у 2 (10%) – исход ОНМК, у 1 (5%) – осложнение сахарного диабета. Средний возраст пациентов составил 68,3 лет (от 31 до 72 лет). Средняя давность паралича - 36,7 месяцев (от 4 до 78 месяцев). Средний объем введенного филлера - 0,36 мл (0,1-1,2 мл). У 7 пациентов (10 глаз) подгруппы **1С** лагофталм был обусловлен эндокринной офтальмопатией, с давностью заболевания более 2 лет, в неактивной стадии; из них у 3 пациентов (3 глаза) (42%) ранее была проведена костно-жировая декомпрессия орбиты и хирургическая коррекция ретракции век. Средний возраст пациентов составил 56,5 лет (от 42 до 78 лет). Средний объем введенного филлера - 0,17 (0,1-0,4 мл).

У всех пациентов было выявлено несмыкание глазной щели (от 1 до 8 мм), экспозиционная кератопатия в нижней трети роговицы или поверхностные периферические помутнения роговицы, в 7 случаях (19%) отмечалась эрозия роговицы, в 1 (3%) случае язва роговицы.

В подгруппе пациентов с хроническим лагофталмом у 2 пациентов (10%) инъекция ГГК выполнялась в качестве временной коррекции лагофталма в ожидании постановки перманентного имплантата из золота, а у одного пациента с целью коррекции лагофталма после удаления утяжеляющего имплантата.

В **2-ю клиническую группу** было включено 20 пациентов (20 орбит) с дефицитом объема орбиты. Этиологически дефицит объема орбиты сохранялся вследствие тяжелой травматической деформации орбиты (8 орбит) (40%), синдрома немого синуса (1 орбита) (5%), синдрома Парри – Ромберга (1 орбита) (5%) – данные пациенты составили группу **2А**. У пациентов клинической подгруппы **2В** (10 орбит) (50%) дефицит был обусловлен анофтальмическим синдромом. Средний возраст пациентов составил - 45,5 лет (от 24 до 76 лет).

Средний объем введенного препарата составил – 1,8 мл (от 1 – 3 мл). Показаниями для инъекции были смещение глазного яблока (энофтальм и/или гипофтальм), косметический дефект и западение протеза, тяжелое соматическое состояние пациента или отказ от оперативного вмешательства. Дефекты костных стенок орбиты, энуклеация по поводу злокачественного новообразования определены как противопоказания для инъекции.

У всех выбранных пациентов отмечался энофтальм/западение протеза (от 1 до 4 мм), западение верхней орбито-пальпебральной борозды, ограничение подвижности верхнего века по сравнению со здоровой стороной ( $\Delta$  экскурсии верхнего века). У 3 пациентов (30%) из подгруппы 2А наблюдался гипофтальм 1-2 мм и у лагофтальм 1-2мм, следствием которого являлась экспозиционная кератопатия.

Комплексное обследование больных 1-й и 2-й групп включало визометрию, аппланационную тонометрию, статическую периметрию, биомикроскопию, динамическую фоторегистрацию (цифровая фотокамера «Canon EOS 10D»), измерение биометрических параметров глазной щели (PF, PFвниз, MRD1, MRD2, MLD1, MLD2), оценку экскурсии верхнего века и динамики состояния роговицы.

Пациентам 2-й группы дополнительно проводилось исследование смещения глазного яблока (протеза) с помощью экзофтальмометра Гертеля и орбитометра Нагеля, оценка состояния и подвижности культи и протеза у пациентов с анофтальмом, тест с окулярной компрессией пинцетом для оценки репозиции глазного яблока/протеза, ультразвуковое В-сканирование орбиты (GE Healthcare Volusion E8), а также КТ, фМСКТ и/или МРТ орбит по показаниям. Перед инъекцией пациентам проводили КТ орбиты для исключения наличия остаточных дефектов, которые могли бы привести к миграции филлера за пределы орбиты.

Пациентам **1-й клинической группы** инъекция выполнялась по модифицированной методике (Груша Я.О., Агафонова Е.А, 2010), с использованием «точечной» или «линейной» техники введения препарата. В положении больного сидя, после нанесения локальной анестезии (ЭМЛА) и наложения местной гипотермии (гипотермический пакет) на центральную область верхнего века, ГГК

вводили иглой 27G, под углом 30 градусов, срезом иглы направленным вверх параллельно линии введения. Препарат вводился на обратном ходе иглы до появления контурирования препарата под кожей. К моменту полного извлечения иглы введение препарата прекращалось для предотвращения вытекания материала и образования пустот. Сразу же после введения геля для предотвращения его чрезмерного контурирования проводили его распределение легкими круговыми движениями. При недостаточном эффекте дополнительно вводили препарат до достижения оптимального смыкания век без развития клинически значимого птоза (MRD1 на 2 мм > MRD1 контрольной стороны). После введения осуществляли компрессию места вкола иглы, а также прикладывали локально гипотермический пакет. Для уменьшения контурирования депо в минимальной величине коррекции препарат сначала вводили под пальпебральную и пресептальную части круговой мышцы глаза, а в случае недостаточного эффекта – внутримышечно и подкожно.

Пациентам **2-й клинической группы** инъекция выполнялась по предложенной методике. В положении больного лежа на спине, под местной инфильтрационной анестезией 0,2 мл раствором Ультракаина, под углом 90° ножом или иглой 18G диаметром 1-2 мм в латеральной трети нижнего века в проекции нижнего края орбиты производили прокол тарзоорбитальной фасции. Оригинальную канюлю 21G (Pіx'1) с ориентацией отверстия кверху вводили на середину длины по ходу нижней стенки орбиты, не касаясь надкостницы, препарат вводили экстраконально, медленно на обратном ходе канюли с ее ротацией против часовой стрелки. Достижимый эффект визуально контролировали во время инъекции при сравнении с контрольной стороной. После инъекции накладывалась давящая повязка на сутки и профилактически назначался Сумаamed 500 мг в течение 3 дней.

Все манипуляции были одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИГБ» РАМН (протокол №18 заседания локального биомедицинского этического комитета от 17.02.2014) и межвузовским комитетом по этике при ассоциации медицинских и фармацевтических вузов (протокол №09-09 от 18.11.2009). Пациенты были проинформированы о возможных осложнениях при

проведении инъекции.

Контроль состояния больных **1 группы** осуществляли через 2 недели после инъекции, затем через месяц, 2, 4, 6, 9 и 12 месяцев в течение периода от 1 до 2 лет. Средний период отдаленного наблюдения составил 14,8 месяцев (от 4 до 36 месяцев). Контроль больных **2 группы** проводили сразу после инъекции, через месяц, затем каждые 3 месяца в течение 18 месяцев. Средний период отдаленного наблюдения составил 19,2 месяца (от 18 до 40 месяцев).

### **Результаты клинического исследования**

После интрапальпебральной инъекции филлера у всех пациентов отмечался положительный эффект, заключающийся в уменьшении величины лагофтальма, а также улучшения подвижности верхнего века и состояния роговицы. Наряду с этим после инъекции препарата у всех пациентов было отмечено уменьшение количества инстилляций увлажняющих капель и мазей, а 4 пациентам (8%) - отменены.

В подгруппе **1А** отмечалось статистически значимое уменьшение величины лагофтальма непосредственно после инъекции препарата и на протяжении всего периода отдаленного наблюдения. Применение инъекции филлера в остром периоде заболевания не вызывает сомнений.

**В подгруппе 1В** зафиксировано статистически значимое уменьшение выраженности лагофтальма и MRD 1 на протяжении всего периода отдаленного наблюдения. Экскурсия верхнего века в подгруппе пациентов с хроническим паралитическим лагофтальмом достоверно увеличивалась после инъекции препарата. Средняя продолжительность эффекта одной инъекции ГК в данной подгруппе пациентов составила 9,05 месяцев. 2 пациента (10%) выбыли из исследования на 4 и 6 месяце периода отдаленного наблюдения для постановки перманентного утяжеляющего имплантата.

Плавное снижение эффекта в виде увеличения величины лагофтальма и MRD1 и/или снижение экскурсии верхнего века было отмечено у всех пациентов. У 6 пациентов (30%) остаточный эффект сохранялся свыше 12 месяцев.

**В подгруппе 1С** отмечалось статистически значимое уменьшение величины лагофтальма и MRD<sub>1</sub> на протяжении всего периода отдаленного



наблюдения. Несмотря на то, что медиана лагофтальма достигла исходных значений через 12 месяцев после инъекции, у 2 пациентов (28%) (4 века) по-прежнему сохранялась полная коррекция лагофтальма даже через 12 месяцев после инъекции. Согласно данным анамнеза этих пациентов, за 5 лет до манифестации ЭОП им была проведена косметическая пластика верхних и нижних век. Также было зафиксировано статистически значимое увеличение экскурсии верхнего века после введения ГГК. Необходимо отметить, что увеличение подвижности верхнего века было менее выраженным в сравнении с таковой в подгруппе пациентов с хроническим паралитическим лагофтальмом. Средняя продолжительность эффекта одной инъекции в этой подгруппе пациентов составила 10,67 месяца.

При проведении корреляционного анализа была выявлена статистически значимая корреляционная связь между объемом введенного препарата и величиной лагофтальма в подгруппах **1А** и **1В** на сроках через 2 недели ( $R = 0,712$ ;  $p = 0,021$  и  $R = 0,524$ ;  $p = 0,018$ , соответственно), 1 месяц ( $R = 0,780$ ;  $p = 0,008$  и  $R = 0,555$ ;  $p = 0,011$ ) и 2 месяца ( $R = 0,666$ ;  $p = 0,036$  и  $R = 0,479$ ;  $p = 0,038$ ) после инъекции ГГК. Корреляционная связь между объемом препарата и величиной лагофтальма в подгруппе **1С** оказалась статистически незначимой на всех сроках наблюдения.

Результаты интрапальпебрального введения ГГК представлены в таблице № 1.

После проведения интраорбитальной инъекции препарата по предложенной методике у всех пациентов **подгруппы 2А** зафиксирован положительный результат, который заключался в репозиции глаза и уменьшении западения верхней-орбитопальпебральной борозды. Энофтальм был полностью скорригирован у 6 пациентов (60%), в остальных случаях величина остаточного энофтальма не превышала 1 мм. У 3 пациентов с гипофтальмом (100%) была достигнута полная коррекция гипофтальма.

Через 9 месяцев после инъекции зафиксировано статистически значимое уменьшение эффекта препарата, тем не менее, медиана энофтальма не достигла исходных значений. У пациентов данной подгруппы также было зафиксировано статистически значимое увеличение экскурсии на протяжении всего периода

отдаленного наблюдения. Этот показатель постепенно уменьшался, начиная с 9 месяца после инъекции ГГК, однако не достиг исходных значений к концу периода динамического наблюдения. У 3 пациентов (33%) сохранялся эффект инъекции свыше 18 месяцев наблюдения.

У пациентов **подгруппы 2В** отмечалось достоверное уменьшение величины западения протеза в течение 9 месяцев после инъекции ГГК. По истечении этого срока было замечено постепенное уменьшение эффекта инъекции. Однако величина западения протеза не достигла исходных значений. В данной подгруппе также установлено статистически значимое улучшение подвижности верхнего века после инъекции. Эффект препарата сохранялся в течение 9 месяцев после инъекции и постепенно уменьшался к 18 месяцу периода отдаленного наблюдения. Исходные значения подвижности верхнего века при этом достигнуты не были. У 4 пациентов (20%) данной подгруппы эффект сохранялся более 18 месяцев наблюдения.

При проведении корреляционного анализа в подгруппе 2А была выявлена статистически значимая корреляционная связь между объемом введенного препарата и величиной энофтальма и гипофтальма непосредственно после инъекции препарата ( $R = 0,757$ ;  $p = 0,049$  и  $R = 0,806$ ;  $p = 0,029$ , соответственно). Установлена статистически значимая корреляционная связь между объемом препарата и величиной экскурсии верхнего века непосредственно после инъекции ГГК ( $R = 0,835$ ;  $p = 0,019$ ), а также через 3 месяца ( $R = 0,816$ ;  $p = 0,025$ ), через 6 ( $R = 0,899$ ;  $p = 0,006$ ) и 9 месяцев ( $R = 0,874$ ;  $p = 0,01$ ) после введения препарата. На остальных сроках отдаленного наблюдения статистически значимая корреляционная связь между указанными показателями не зарегистрирована.

В подгруппе 2В выявлена статистически значимая корреляционная связь между объемом введенного препарата и величиной западения протеза непосредственно после инъекции ГГК ( $R = 0,722$ ;  $p = 0,043$ ) и на всех сроках периода отдаленного наблюдения: через 3 и 6 месяцев ( $R = 0,722$ ;  $p = 0,043$ ), через 9 месяцев ( $R = 0,932$ ;  $p = 0,001$ ), через 12 месяцев ( $R = 0,866$ ;  $p = 0,005$ ) и через 18 месяцев ( $R = 0,709$ ;  $p = 0,049$ ). Статистически значимая корреляционная связь между объемом препарата и подвижностью верхнего века не установлена.

Результаты интраорбитальной инъекции ГГК представлены в таблице № 1.

Таблица 1

Параметры положения глазного яблока/протеза и подвижности верхнего века (мм) после введения геля гиалуроновой кислоты в динамике в подгруппах (медиана и интерквартильный размах/среднее и среднеквадратичное отклонение).

Показатель	До инъекции	После инъекции	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
2А. Энофтальм	2,0 (1,75;2,5) 2,29±0,91	0,0 (0,0;0,75) 0,36±0,48	0,0 (0,0;0,75) 0,36±0,48	0,0 (0,0;0,75) 0,36±0,48	0,5 (0,25;1,0) 0,64±0,56	1,0 (1,0;1,5) 1,21±0,49	1,5 (1,0;1,75) 1,43±0,45
2А. ΔЭкскурсии в/века	3,0 (2,5;3,5) 3,14±1,07	0,5 (0,25;1,0) 0,71±0,7	0,5 (0,25;1,0) 0,71±0,7	1,0 (0,25;1,0) 0,79±0,7	1,0 (0,5;1,5) 1,0±0,76	1,0 (1,0;1,5) 1,29±0,49	2,0 (1,5;2,5) 2,0±0,82
2В. Западение протеза	2,5 (2,0;3,0) 2,56±0,82	0,5 (0,0;1,0) 0,56±0,56	0,5 (0,0;1,0) 0,56±0,56	0,75 (0,0;1,0) 0,63±0,58	1,0 (0,88;1,5) 1,13±0,52	1,0 (1,0;1,63) 1,31±0,46	1,75 (1,38;2,0) 1,75±0,65
2В. ΔЭкскурсии в/века	4,0 (3,0;4,25) 3,88±0,83	1,75 (1,0;2,0) 1,44±0,73	1,75 (1,0;2,0) 1,44±0,73	1,75 (1,0;2,0) 1,50±0,8	2,0 (1,38;2,0) 1,81±0,65	2,5 (2,0;3,0) 2,38±0,74	3,0 (2,75;3,0) 2,75±0,46

В раннем периоде (7-14 дней) после инъекции у всех пациентов наблюдались единичные подкожные кровоизлияния, отек и гиперемия верхнего/нижнего века различной степени выраженности как естественная реакция на инъекцию. В позднем периоде при введении ГГК в объеме более 0,3 мл у 7 пациентов (19%) отмечено контурирование депо препарата. Препарат визуализировался под кожей в течение нескольких месяцев в виде выбуханий сине-голубого цвета, что было обусловлено так называемым эффектом Тиндаля. Данное осложнение не требовало введения гиалуронидазы для обратимости эффекта. Более серьезных известных осложнений, в том числе аллергических реакций, острых сосудистых нарушений, сопровождающихся некрозом и нарушением бинокулярного зрения выявлено не было.

## ВЫВОДЫ

1. Результаты комплексного экспериментального (14 кроликов) и клинического исследования (57 больных) показали эффективность интрапальпебрального и интраорбитального введения инъекционных имплантатов на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты для функциональной и косметической коррекции лагофтальма различной этиологии, ретракция верхнего века, энофтальма, в том числе при таких

редких заболеваниях как синдром немого синуса, синдром Парри-Ромберга, а также западения протеза и углубления верхней орбито-пальпебральной борозды при анофтальмическом синдроме.

2. Проведенное морфологическое исследование филлеров на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты с частицами размером 400мкм (на примере Restylane) указывает на пролонгацию его биodeградации в тканях век экспериментальных животных в сроки, превышающие 9 месяцев и особенности ячеисто-подобной структуры депо.
3. По данным морфологического и ультразвукового методов исследований отмечено сохранение депо инъекционного имплантата на основе гиалуроновой кислоты с частицами 2000мкм (на примере Restylane SubQ) экстракционально в орбите на сроке 18мес.
4. В клиническом исследовании с участием 37 пациентов (40 век) с лагофтальмом различной этиологии средняя продолжительность эффекта однократной интрапальпебральной инъекции геля гиалуроновой кислоты с частицами 400мкм составила 9 месяцев. У 21% пациентов эффект инъекции сохранялся свыше 12 месяцев. Выявлена положительная корреляционная связь между объемом введенного препарата и величиной лагофтальма у пациентов с хроническим паралитическим лагофтальмом и лагофтальмом вследствие острого паралича лицевого нерва в течение первых 2 месяцев наблюдения ( $R = 0,666$ ;  $p = 0,036$  и  $R = 0,479$ ;  $p=0,038$ ). Значимых осложнений у пациентов выявлено не было.
5. В клиническом исследовании с участием 20 пациентов (20 орбит) с энофтальмом различной этиологии/западением протеза при анофтальмическом синдроме средняя продолжительность эффекта однократной интраорбитальной инъекции геля гиалуроновой кислоты с частицами размером 2000мкм составила 12 месяцев. У 35% пациентов эффект инъекции сохранялся свыше 18 месяцев. Выявлена положительная корреляционная связь между объемом введенного препарата и величиной энофтальма в подгруппе пациентов с энофтальмом на протяжении всего

периода наблюдения ( $R=0,709$ ;  $p = 0,049$ ). Значимых осложнений выявлено не было.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**1.** Инъекция филлеров на основе ГГК целесообразно выполнять пациентам при отказе от хирургического лечения, при необходимости временного эффекта коррекции, тяжелом соматическом статусе, при незначительной величине лагофтальма/энофтальма. Инъекции ГГК для коррекции ретракции верхнего века при ЭОП необходимо выполнять в неактивный период заболевания, при сохранении хорошей подвижности верхнего века.

**2.** Инъекцию филлеров на основе ГГК необходимо выполнять медленно, небольшими объемами, предпочтительно слоями, а не болюсно с целью минимизации риска повреждения или эмболизации сосудов. Прекратить инъекцию при резком усилении сопротивления вводимому препарату. Целесообразно применение канюли при интраорбитальном введении и местной гипотермии до и после инъекции.

**3.** Относительными противопоказаниями для инъекции филлеров на основе ГГК является наличие инволюционного энофтальма, «мнимого» энофтальма (глубоко посаженные глаза), наличие дефектов костных стенок орбиты в связи с высокой вероятностью миграции препарата.

**4.** Рекомендуется проведение КТ или МРТ орбит, УЗИ исследования с доплерографией для минимизации риска повреждения сосудов перед планируемой интраорбитальной инъекцией. При необходимости повторной инъекции целесообразно проведение МРТ орбит для более четкой визуализации остаточного объема ГГК.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Morphologic Features of Hyaluronic Acid Gel Injected into the Rabbit Eyelid // 44th Annual Fall Scientific ASOPRS Symposium. – Orlando. – 2013. – p. 230. (coauthors Grusha Y.O., Fedorov A.A.).
2. Экспериментально-морфологическое исследование век через 6 месяцев после введения геля на основе гиалуроновой кислоты // Сборник научных трудов XI конференции «Всероссийская школа офтальмолога». – Москва. – 2012. – с. 246-251. (в соавт. с Грушей Я.О., Федоровым А.А.).
3. Морфологические особенности биодеградации геля гиалуроновой кислоты при его интрапальпебральном введении // Сборник материалов II национального конгресса «Пластическая хирургия». – Москва. – 2012. – с.85. (в соавт. с Грушей Я.О., Федоровым А.А.).
4. Histopathological study of hyaluronic acid palpebral injection // Abstracts zum 110. Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. Der Ophthalmologe Band 109 Supplement 1. – Berlin – 2012. – p. 114. (coauthors Grusha Y.O., Fedorov A.A.).
5. Экспериментально-морфологическое исследование век через 9 месяцев после введения геля на основе гиалуроновой кислоты // Пятый международный форум «Валлекс М». – Москва. – 2013. – с. 36-39. (в соавт. с Грушей Я.О., Федоровым А.А.).
6. Морфологические особенности экспериментального анкилоблефарона через 2 года после тарзорафии с периостальной фиксацией // Офтальмология. Восточная Европа. - 2014. - № 2 (21). – с. 118-124. (в соавт. с Грушей Я.О., Федоровым А.А., Иванченко Ю.Ф., Дземешкевич В.В., Воеводиной Т.М.).
7. Морфологические особенности биодеградации геля гиалуроновой кислоты у пациента с посттравматической деформацией век и периорбитальной области // Сборник научных трудов XIII конференции «Всероссийская школа офтальмолога». – Москва. – 2014. – с. 245-248. (в соавт. с Грушей Я.О., Федоровым А.А., Фокиной Н.Д.).
8. Особенности биодеградации геля гиалуроновой кислоты в орбите // Сборник научных работ IX всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы офтальмологии». – Москва. – 2014. – с. 169. (в соавт. с Грушей Я.О., Федоровым А.А., Эксаренко О.В., Харлапом С.И., Prause J.U.).
9. Efficacy of hyaluronic acid gel injection in patients with lagophthalmos // Abstracts zum 112. Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. Der Ophthalmologe Band 111 Supplement 1. – Berlin. – 2014. – p. 129. (coauthors Grusha Y.O., Fedorov A.A., Agafonova E.A., Ismailova D.S.).
10. Hyaluronic acid gel in nonsurgical enophthalmos correction in silent sinus syndrome [clinical case] // 33 ESOPRS Annual Meeting. – Budapest. – 2014. - P. 279. (coauthors Grusha Y.O., Stoyukhina A.S.).
11. Случай нехирургической коррекции экспозиционной язвы роговицы и лагофтальма при остром параличе лицевого нерва // **Вестник Оренбургского Государственного Университета**. – 2014. – №12 (173). – с. 107-110. (в соавт. с Грушей Я.О., Амбарцумян А.Р., Фетцер Е.И.).
12. Экспериментально-морфологическое исследование тканей век после введения геля гиалуроновой кислоты // **Вестник офтальмологии**. – 2015. – Том 131, №1. – с.69-74. (в соавт. с Грушей Я.О., Федоровым А.А., Prause J.U.).
13. О возможности восполнения объема мягких тканей орбиты при тяжелой оперированной травматической деформации орбиты // Сборник научных трудов XIII конференции «Всероссийская школа офтальмолога». – Москва. – 2014. – с. 130-133. (в соавт. с Грушей Я.О., Ховриным В.В.).
14. Эффективность применения геля гиалуроновой кислоты при патологии век и орбиты. // Сборник научных материалов конференции «X Съезд офтальмологов России». – Москва. – 2015. – с. 303. (в соавт. с Грушей Я.О., Фетцер Е.И.)

15. Morphological and Ultrasound features of hyaluronic acid gel distribution in orbit //34 ESOPRS Annual Meeting. – Brussels. – 2015. – p. 192. (coauthors Grusha Y.O., Prause J.U., Eksarenko O.V.)
16. New tactics of lagophthalmos and enophthalmos correction in Parry-Romberg syndrome //Abstracts zum 113. Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. Der Ophthalmologe Band 113 Supplement 1. – Berlin. – 2015. – p. 84 (coauthors Grusha Y.O., Danilov S.S.)
17. Hyaluronic acid gel re-injection for enophthalmos correction in silent sinus syndrome [case report] // Orbit. – 2015. – p. 351-353. (coauthors Grusha Y.O., Khovrin V.V., Stoyukhina A.S.).

### **Список сокращений, используемых в работе**

ГГК – гель гиалуроновой кислоты

фМСКТ – функциональная мультиспиральная компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

D<sub>min</sub> – минимальный диаметр

D<sub>max</sub> – максимальный диаметр

D<sub>av</sub> – средний диаметр

P.A.S. – ШИК-реакция

H&E – гематоксилин и эозин

Ab – альциановый синий

PF – ширина глазной щели

PF<sub>вниз</sub> – ширина глазной щели при взгляде книзу

MRD1 – расстояние от рефлекса роговицы до края верхнего века

MRD2 – расстояние от рефлекса роговицы до края нижнего века

MLD1 - расстояние от верхнего лимба до края верхнего века

MLD2 - расстояние от нижнего лимба до края нижнего века