

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца

Минздравсоцразвития России

Проф. В.В.Неросев

« 1 »

2011 г.

ОТЧЕТ



**о результатах клинического исследования «Использование имплантатов внутридермальных торговой марки «Реплери» (Repleri) для заполнения объема и коррекции дефектов мягких тканей орбитальной и периорбитальной области при анофтальме и наличии глаза», выполненного на базе ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России по договору № 7 от 15.02.2011 г.**

**Заказчик:** ООО «НовоНексус»

**Исполнитель:** ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России.

**Тип исследования:** проспективное пострегистрационное клиническое исследование.

**Срок исследования:** 15.02.2011 – 01.09.2011.

**Цель исследования:** определить безопасность, возможные осложнения, переносимость и эффективность от применения имплантов внутридермальных на основе гиалуроновой кислоты торговой марки «Реплери» Repleri в офтальмологии с целью заполнения дефицита объема и коррекции дефектов мягких тканей орбитальной и периорбитальной области при анофтальме и наличии глаза.

**Задачи:**

Определить интраорбитальные и периорбитальные зоны введения импланта при наличии глаза и анофтальме с целью компенсации дефицита объема мягких тканей.

Определить безопасные методы введения импланта при наличии глаза и анофтальме.

Определить возможные осложнения в процессе введения импланта, в ближайшем и отдаленном периоде наблюдения

Определить переносимость препарата пациентами.

Определить дозы и фракционность введения импланта,

Определить период сохранения объема имплантов разных типов.

Определить необходимую периодичность введения импланта для поддержания эффекта.

Разработать методы контроля за восполненным объемом.

Отработать методы коррекции объема введенного импланта.

### **Клинический материал.**

Численность клинической группы: 30 пациентов.

Виды клинической патологии: дефекты мягких тканей век, орбиты, периорбитальной области, костной части орбиты, сопровождающиеся нарушением нормального рельефа орбитальной области, нарушением положения век, дистопией глазного протеза, образовавшихся в результате травм, особенностей конституционального развития или возрастных изменений.

Пациенты были включены в группу исследования согласно критериям по протоколу исследования (Приложение №1).

Подготовка операционного поля и пациента проводилась соответственно прилагаемой инструкции по применению препарата.

### **Критерии оценки эффективности применения импланта.**

Степень восстановления симметричного рельефа век и орбитальной области при одностороннем поражении.

Степень устранения дефектов рельефа век и орбитальной области при двусторонних изменениях.

Сохранение ровного рельефа в зоне введения импланта в течение периода наблюдения.

Длительность сохранения полученного эффекта.

### **Критерии оценки безопасности применения импланта.**

Наличие или отсутствие осложнений.

Наличие или отсутствие побочных явлений от введения импланта.

### **Контроль рельефа до и после введения импланта.**

Объективная оценка деформации рельеф орбитальной зоны проводилась с помощью фоторегистрации при решетчатом освещении. Освещение производилось в сагиттальной проекции, а фоторегистрация под углом 45 градусов к сагиттальной плоскости. Рисунок световой решетки объективно показывал недостатки рельефа при двусторонней патологии, а также асимметрию рельефа при одностороннем поражении.

Фоторегистрацию проводили непосредственно перед введением импланта, после процедуры, а также при последующих осмотрах.

На основании изменения рисунка давали оценку эффективности лечения и стабильности полученного эффекта.

### **Способы введения импланта при различных вариантах деформации.**

#### Возрастные и конституциональные изменения рельефа орбитальной зоны.

Причиной обращения пациентов было углубление естественных борозд в области нижнего края орбиты, а именно, слезной, веко-глазничной и скуло-щечной борозды.

Имплант Реплери вводили субдермально выше и ниже фасции, формирующей борозду.

Для инъекции использовали импланты Реплери №1, №2, №3. Выбор вида материала основывался на определении толщины и тургора кожи. Пациентам с тонкой кожей и низким тургором вводили Реплери №1, пациентам с утолщенной кожей и высоким тургором - №3.

Техника введения: для инъекции использовали иглы 27, 29 g в зависимости от плотности препарата согласно прилагаемой инструкции к импланту, обратным движением поршня проверяли отсутствие кровотечения, иглу направляли параллельно ходу дермально-надкостничной связки, вводили в субдермальное пространство, вначале препарат вводили ниже связки, при этом наблюдали изменение рельефа кожи, под

визуальным контролем регулировали количество вводимого импланта, избегая введения избыточного объема; вторым проколом вводили препарат выше связки в таком количестве, чтобы верхняя часть корректируемой борозды не проминировала выше линии прикрепления дермально-надкостничной связки. Для полного выполнения рельефа производили несколько инъекций импланта, каждая инъекция покрывала площадь около 1 кв см.

После введения препарата производили мануальное распределение импланта под кожей ровным слоем, затем место вмешательства обрабатывали спиртом.

После инъекции наблюдался минимальный отек кожи, не искажающий общую картину рельефа.

#### Западение век при анофтальмическом синдроме.

В данной группе были объединены пациенты с анофтальмом и сопутствующими жалобами на западение протеза, западение век, что снижало косметический эффект глазного протезирования.

Причиной косметических недостатков была недостаточность мягких тканей орбиты, а именно, недостаточный объем постэнуклеационной культи, дефицит ретробульбарной клетчатки, изначальная гипоплазия или вторичная недостаточность экстракональной орбитальной клетчатки. С целью определения указанных признаков патологии производили клинический осмотр и компьютерную томографию.

Кроме западения век наблюдалась их ретракция, обусловленная изменением хода экстраокулярных мышц в задней трети орбиты.

Для коррекции указанных недостатков использовали импланты Реплери №1, №2, №3, №4, №5.

Препарат вводили в одну или несколько зон в зависимости от получаемого эффекта. Такими зонами были: интракональное пространство, верхнее и нижнее ретросептальное пространство, суборбикалярный слой верхнего и нижнего век. Выбор зон инъекции осуществлялся на основе анамнеза, клинического осмотра, компьютерной томографии и экспертной оценки морфологического состояния тканей век и орбиты.

Подготовка области вмешательства производилась согласно прилагаемой инструкции.

Введение импланта Реплери в интракональное пространство. Показаниями для данной методики служили недостаточный объем культи при сохранении ее удовлетворительной подвижности, отсутствие рестриктивных ограничений со стороны

экстраокулярных мышц. При наличии выраженных рубцовых изменений в пределах мышечного конуса введение импланта Реплери в эту зону не производили.

Техника введения. Промывали конъюнктивальную полость водным раствором хлоргексидина. Глазной протез промещали в полость. Обработывали операционное поле. Для инъекции использовали имплант Реплери №3, №4, или №5, иглу для подкожных инъекций длиной 25 мм. Вкол производили в нижнее-наружном секторе нижнего века, под мануальным контролем прокалывали кожу, орбитальную перегородку в сагиттальном направлении, затем иглу направляли под углом 45° вверх и кнутри, прокалывали стенку мышечного конуса между нижней и наружной прямыми мышцами на глубину 5-7 мм. Под визуальным контролем вводили необходимое количество импланта Реплери. По мере введения препарата оценивали легкость введения и возникающее изменение положения протеза и век. В случае затрудненного введения препарата из-за рубцовых интраорбитальных изменений и отсутствия видимого эффекта инъекцию прекращали. Если инъекция проходила без затруднений, в вершину мышечного конуса вводили необходимое количество импланта, но не более 1,5 мл. Необходимым объемом считали такой объем, при котором устранялись ретракция верхнего века и западение протеза. После инъекции производили массаж тканей орбиты, место инъекции обрабатывали спиртом.

Введение импланта в верхнее или нижнее ретросептальное пространство. Показаниям для данной методики были достаточный объем постэнуклеационного имплантата, отсутствие западения протеза, наличие западения рельефа верхнего или нижнего века, наличие ретракции века. Для инъекции использовали имплант Реплери №2 или №3 с иглой 27 g.

Техника введения. После обработки операционного поля производили вкол иглы в центре века в сагиттальном направлении. Под мануальным контролем прокалывали кожу и тарзоорбитальную фасцию, иглу вводили на глубину 1 см. Под визуальным контролем вводили необходимое количество импланта Реплери. Критерием достаточности было восстановление нормального рельефа века, симметричного здоровой стороне, в центральной области века. Производили массаж век и орбитальных тканей. В случае неполного распределения импланта по ретросептальному пространству, осуществляли дополнительную инъекцию. Для верхнего века местом дополнительной инъекции был медиальный сектор века, для нижнего – латеральный сектор.

Ограничение. При появлении местных кровоизлияний инъекцию прекращали и приглашали пациента для проведения процедуры после рассасывания кровоизлияния.

Введения импланта в суборбиккулярный слой. Показанием для такой методики было западение рельефа века при достаточном объеме постэнуклеационного имплантата и отсутствии ретракции века. Для введения использовали имплант Реплери №1 или №2, иглу 29-30 g. Зоной введения препарата была верхняя или нижняя орбито-пальпебральная борозда.

Техника введения. Обрабатывали операционное поле. Иглу вкалывали в латеральную часть века на суборбиккулярную глубину под углом к поверхности кожи, проводили иглу в том же слое, по ходу иглы вводили имплант. Через один прокол кожи препарат вводили в разные места по 0,1-0,2 мл, площадь сектора введения из одного прокола составляла около 1 кв см. Для инъекции по всей длине века было необходимо выполнить от 1 до 3 вколов иглы. Если процедура выполнялась на верхнем веке, обращали внимание на то, чтобы имплант был введен выше пальпебральной складки. После выполнения инъекции производили массаж века и обрабатывали поле спиртом.

#### Деформация рельефа при переломах орбиты.

Пациентам данной группы было предложено провести коррекцию остаточной деформации рельефа орбитальной области, которая оставалась после реконструкции орбиты. Остаточные дефекты были не настолько велики, чтобы пациентам было целесообразно проведение дополнительной реконструктивной операции, но достаточно заметны, чтобы представлять собой косметический недостаток.

Использовали импланты Реплери №3, №4, №5. Препарат вводили пристеночно, в области деформации костного каркаса. Место инъекции выбирали после изучения КТ-снимков, это были зоны, расположенные не ближе 1 см к тонким стенкам, граничащим с придаточными пазухами носа, преимущественно в зонах орбитальных краев.

Техника проведения инъекции. Обработка операционного поля. Вкол иглы проводили в 5-7 мм от области западения рельефа. Иглу направляли под углом 45° к поверхности кожи по направлению к деформации кости, погружали до контакта с костью, затем меняли направление параллельно поверхности кости и проводили до середины дефекта. Обращали внимание на отсутствие кровотечения, при наличии такового инъекцию прекращали. Вводили 0,5 мл импланта Реплери, после чего оценивали изменение рельефа поверхности по высоте и площади. При необходимости дополнительно вводили препарат в то же место до нормализации высоты рельефа в центральной зоне. Краевое выравнивание контура вокруг места центрального введения производили через тот же прокол кожи с помощью боковых проходов иглы или через

отдельные проколы кожи. После извлечения иглы проводили массаж области инъекции, кожу обрабатывали спиртом.

Деформация рельефа при дефиците и диспропорции мягких тканей век и орбиты в результате пластических операций или травм.

Локальный дефицит мягких тканей наблюдался в результате их травматического повреждения или избыточного удаления при пластической операции. Диспропорция подкожного слоя мягких тканей была следствием избыточного удаления избытков кожи по сравнению с резекцией круговой мышцы. Изменение рельефа в этом случае было обусловлено проминированием поверхности в области сборок мышечного слоя и контрастного углубления прилежащей борозды.

Для коррекции рельефа использовали имплант Реплери №1 или №2 с иглой 25-30 g. Выравнивание поверхности производили за счет наполнения прилежащей борозды.

Техника инъекции. Обычная обработка кожи. Вкол иглы осуществляли у латерального конца углубленной борозды, проводили иглу в субдермальном слое ниже дермально-надкостничной связки вдоль нее. В процессе введения препарата контролировали выравнивание контура.

После инъекции массировали область вмешательства для равномерного распределения препарата в тканях.

Деформации рельефа при атрофических рубцах кожи.

Пациентов этой группы атрофические рубцы кожи были результатом поверхностных травм, склерозирующего лечения гемангиомы или фурункулов кожи. Атрофический процесс затрагивал только дерму, что приводило к локальному уменьшению ее толщины в виде отдельных пятен.

Для коррекции рельефа у пациентов данной группы использовали имплант Реплери №1 с иглой 30 g.

Техника выполнения инъекции. Обработка поля. Введение препарата осуществляли с помощью множественных локальных инъекций на минимальную глубину так, чтобы препарат локализовался интрадермально и в самом поверхностном субдермальном слое. Площадь инъекции соответствовала площади атрофического рубца.

После процедуры проводили легкий массаж и обработку спиртом.

### **Послеоперационное наблюдение.**

Пациентов осматривали на следующий день после инъекции. Обращали внимание на наличие или отсутствие кровоизлияний, гиперемии, выраженного отека кожи, на исправленный рельеф кожи.

Следующий осмотр при отсутствии субъективных жалоб назначали через 7 дней, затем через 1 и 6 месяцев.

При каждом осмотре контролировали общее и местное клиническое состояние, обращали внимание на субъективную оценку пациента полученного результата, выводы подтверждали объективными методами исследования.

### **Анализ результатов.**

#### Удобство работы с имплантом.

Препарат поставляется в удобной упаковке, снабжен индивидуальной наклейкой, позволяющей проследить связь между особенностями лечения конкретного лечения и партией продукта.

Двойная упаковка, стерильный пакет в твердой коробке, удобны для транспортировки и обеспечивают сохранность и стерильность импланта.

В качестве замечания следует отметить, что иглы для инъекции целесообразно размещать в упаковке с имплантом, а не отдельно от нее.

#### Переносимость процедуры пациентами.

При выполнении процедуры пациенты отмечали небольшую болезненность во время прокола и инъекции импланта. Болевые ощущения были выражены тем больше, чем более ригидны ткани в месте введения препарата. Наиболее болезненными были инъекции в область травматических рубцов.

После процедуры дискомфорт от инъекции проходил в течение 1-2 минут. В отдельных случаях (у двух пациентов) боль сохранялась до 1-2 дней. Длительность болевых ощущений была характерна для введения препарата под давлением в зону фибротизированных тканей.

Отклонений в общем состоянии пациентов за период наблюдения отмечено не было.

#### Переносимость препарата.



Непосредственно после процедуры отмечали минимальный отек мягких тканей и в отдельных случаях легкую гиперемию кожи в области введения препарата. Эти симптомы можно было отнести на счет нормальной физиологической реакции на физическое вмешательство (инъекцию).

На следующий день после процедуры и в дальнейшем вышеуказанных признаков не отмечалось.

#### Объемобразующий эффект.

Эффект коррекции объема наблюдался непосредственно при выполнении процедуры. Изменения объема в ближайшие дни не наблюдалось.

Стабильность сохранения объема диктовала необходимость избегать гиперэффекта при коррекции рельефа. Достаточного восполнения объема и выравнивания рельефа достигали за счет нескольких последовательных инъекций с перерывами для объективного контроля получаемого эффекта.

Предпочтение отдавали гипокоррекции, поскольку ее компенсировать было легче, чем гиперкоррекцию.

Следует отметить различную эффективность применения имплантатов в тканях разной плотности. Объемобразующий эффект находился в обратной зависимости от ригидности той зоны, куда производили инъекцию.

При интрадермальном введении, коррекции атрофических рубцов кожи, препарат длительное время оставался в тканях в виде отдельных ячеек депо, которые распределялись в тканях ровным слоем в течение нескольких дней.

После введения препарата в плотные посттравматические рубцы локально депонированный объем вызывал деформацию рельефа, которая сохранялась от 1 до 3 месяцев в зависимости от плотности препарата.

При анофтальме объемобразующий эффект был тем выше, чем менее выражен был фиброз тканей орбиты, в особенности прямых мышц глаза. Ригидность мышечного конуса, каковая наблюдалась у пациентов с постлучевой атрофией орбиты, значительно ограничивала возможность увеличения объема этой зоны.

Важно отметить, что при мануальном исследовании область введения импланта по консистенции не отличалась от нормальной мягкой соединительной ткани. Пальпаторно было невозможно определить границу залегания импланта в тканях.

Степень восстановления симметричного рельефа век и орбитальной области при одностороннем поражении.

Одностороннее поражение имело место у пациентов с анофтальмом, последствиями травм орбитальной области и послеоперационными дефектами. При отсутствии грубых рубцовых изменений подкожных тканей компенсация объема и достижение симметрии рельефа были достигнуты в полной мере. Для этого требовалось введение импланта в объема от 0,5 до 3 мл. Критерием прогноза будущего результата была легкость введения импланта: если препарат распределялся в тканях свободно, без приложения избыточных усилий на поршень шприца, мы наблюдали хороший послеоперационный результат с полной компенсацией рельефа; если для введения импланта требовалось усиленное давление на поршень и препарат с трудом поступал в ткани, можно было прогнозировать недостаточный эффект выравнивания рельефа.

При наличии стягивающих рубцов, особенно при сращении кожи с зоной перелома костей полного восстановления симметрии не происходило, но рельеф пораженной области улучшался в значительной степени, а именно: величина западения уменьшалась на 20-30%.

#### Степень устранения дефектов рельефа век и орбитальной области при двусторонних изменениях.

При двусторонних изменениях, которые не сопровождались нарушением нормальной морфологии глубоких тканей, компенсация объема проблем не представляла, и в конечном итоге дефицита заполнения тканей не наблюдалось. Во всех случаях западение рельефа было устранено полностью.

#### Длительность сохранения эффекта.

Сохранение объема при коррекции имплантом Реплери №1 и №2 наблюдалось до 1-3 месяцев, имплантом №3 и №4 – до 4-6 месяцев, имплантом №5 и №6 – до окончания наблюдения за пациентами исследуемой группы, в сроки до 6 месяцев объем увеличенных тканей сохранялся с минимальной редукцией.

Осложнения. В одном случае, после коррекции конституциональных особенностей рельефа нижних век, через два месяца после процедуры на одном глазу наблюдались явления воспаления, выразившиеся небольшой гиперемией и отеком тканей с субъективным ощущением местного дискомфорта. Данные симптомы имели место на фоне клинической картины ОРЗ. Пациентке была назначена антибактериальная и десенсибилизирующая терапия. Через три дня воспалительные симптомы прошли и в дальнейшем не повторялись.

Еще одно осложнение наблюдалось у пациентки с анофтальмическим синдромом на фоне постлучевой атрофии тканей орбиты. На второй день после введения импланта Реплери №3 в ретросептальное пространство нижнего века у пациентки было выявлено кровоизлияние под кожу. В связи с этим кожа приобрела темную окраску, которая постепенно нормализовалась в течение 2 месяцев.

Гиперкоррекция. Непреднамеренная гиперкоррекция была отмечена в двух случаях. Этому способствовали следующие обстоятельства. В одном случае, при коррекции посттравматического западения рельефа на фоне интенсивного подкожного рубцевания, когда препарат инъецировался под повышенным давлением, часть импланта мигрировала за пределы области коррекции и образовала локальное проминирование рельефа.

Во втором случае производилась коррекция локальных западений поверхности кожи век, явившихся следствием пластической операции. Из-за чрезмерной гипотрофии кожи и подкожной соединительной ткани давление, оказываемое иглой, и мануальное противодействие этому давлению смещали ткани, вследствие чего имплант был введен неравномерно и рядом с зоной запланированной коррекции.

Исправление описанных недостатков производилось с помощью инъекций лидазы в малых дозах. Например, для удаления избытка импланта объемом 0,2 мл было достаточно ввести 3 ед лидазы в 0,1-0,2 мл физраствора.

### **Заключение, рекомендации.**

Зоны введения импланта. В периорбитальной области хороший эффект отмечается при коррекции изменений рельефа по линиям естественных борозд, в частности, между нижним веком, скуловой областью и щекой. Для коррекции последствий травм век и пластических операций при наличии глаза рекомендуется вводить имплант Реплери в зону передней части орбиты и под кожу век, более глубокое введение в орбиту рискованно в плане осложнений со стороны функций глаза. При анофтальме зона инъекции может быть расширена до ретросептального и интраконального пространства, а для коррекции остаточной деформации орбиты при переломах рекомендуется пристеночное наднадкостничное распределение импланта в местах депрессии костей.

При анофтальмическом синдроме показания и последовательность введения импланта Реплери в одну или несколько заинтересованных зон век и орбиты определяются после предварительной оценки состояния мягких тканей орбиты и постэнуклеационного имплантата на основе клинического осмотра и КТ.

Противопоказаниями для интраканального введения импланта служат выраженная атрофия и грубые рубцовые изменения орбитальной клетчатки, дегенеративное состояние и ригидность экстраокулярных мышц.

Глубина введения импланта. Для коррекции атрофических рубцов кожи имплант Реплери вводят в дерму и самый поверхностный слой субдермального пространства. Для компенсации объема подкожных мягких тканей при конституциональных, сенильных, посттравматических, постоперационных изменениях имплант рекомендуется распределять на разных уровнях субдермального пространства, вводя препарат небольшими дозами и меняя положение иглы. При проведении ретросептальных инъекций критерием достаточности глубины является ощущение двух проколов, прокола кожи и прокола тарзоорбитальной фасции, после второго – необходимо углубить иглу на 5 мм параллельно стенке орбиты и в этом положении вводить препарат. Для пристеночного введения импланта следует погрузить иглу до контакта с костью, вывести ее на 1-2 мм и, изменив направление на параллельное кости, сделать инъекцию.

При следовании указанным рекомендациям введение импланта Реплери приводит к запланированному эффекту и предсказуемой коррекции рельефа орбитальной зоны с закономерным удовлетворением запросов и пожеланий пациентов.

Главный исследователь

М.Г.Катаев

