

ИНЪЕКЦИЯ ГЕЛЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ РЕТРАКЦИИ ВЕРХНЕГО ВЕКА, ВЫЗВАННОЙ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА С ПОМОЩЬЮ УЗИ ВЫСОКОЙ РАЗРЕШАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ



Джоселайн К. Кон (Jocelyne C. Kohn), доктор медицины
Дэниел Б. Рутмен (Daniel B. Rootman), доктор медицины, магистр
Вэньцзин Лю (Wenjing Liu), доктор медицины
Элис С. Гох (Alice S. Goh), доктор медицины
Кэтрин Дж. Хуань (Catherine J. Hwang), доктор медицины
Роберт А. Голдберг (Robert A. Goldberg), доктор медицины
Институт офтальмологии Жюля Стайна, отделение Глазной
хирургии и окулопластики, Калифорнийский университет, Лос-
Анджелес, Калифорния, США

Цель. Цель исследования – оценить функциональные и динамические эффекты введения геля гиалуроновой кислоты (ГК) в мышцу-леватор при ретракции верхнего века у пациентов с эндокринной офтальмопатией (thyroid eye disease, TED).

Методы. Выполнено проспективное нерандомизированное исследование с участием последовательных пациентов с симптоматической односторонней ретракцией верхнего века в активной и неактивной стадиях TED. Участникам исследования вводили гель ГК субконъюнктивально, в мышцу-леватор. Осмотр проводили до инъекции, через 1–3 месяца после инъекции, а затем по усмотрению исследователя. В каждый контрольный момент времени делали фотографии, УЗ-эхограммы с высокой разрешающей способностью и измеряли расстояние край века–рефлекс (marginal reflex distance 1, MRD1).

Результаты. Восемью пациентам (4 с активной стадией TED, 4 – с неактивной) в среднем было введено 0,45 мл геля ГК. Среднее исходное значение MRD1 составило 5,6 мм до инъекции ГК, 4,6 мм на первом осмотре после инъекции и 5 мм – на завершающем осмотре. С помощью ультрасонографии выявили расположение ГК в различных анатомических отделах и изменения ее морфологии (но не положения) с течением времени. При динамическом УЗИ после введения ГК у всех пациентов отмечалось более плавное движение века. Никаких угрожающих зрению осложнений не наблюдалось.

Заключение. Несмотря на выявленные с помощью УЗИ вариабельность расположения геля ГК и долгосрочные конформационные изменения, введение ГК может быть эффективным и минимально агрессивным методом улучшения положения верхнего века у пациентов с умеренной ретракцией века в активной и неактивной стадии TED. (Ophthal Plast Reconstr Surg 2014;30:400–404)

Принято к публикации 4 января 2014 года.

Доктор Голдберг и доктор Хуань получили грант на исследования от компании «Мерц».

Дополнительные материалы по этой статье представлены в электронном виде. Прямые ссылки на URL вставлены в печатный текст и доступны в HTML- и PDF-версиях статьи на сайте журнала (www.op-rs.com).

Корреспонденцию и запросы на перепечатку направлять Роберту А. Голдбергу, доктору медицины, Институт офтальмологии Жюля Стайна, Отделение глазной хирургии и окулопластики, 100 Stein Plaza, Калифорнийский Университет, Лос Анджелес, Калифорния 90095. E-mail: Goldberg@jsei.ucla.edu

Ретракция верхнего века – наиболее распространенный видимый признак эндокринной офтальмопатии (thyroid eye disease, TED), присутствующий у 90% пациентов во время активной воспалительной и неактивной фиброзной стадии [1], приводящий к сухости, кератопатии вследствие лагофтальма, иногда к изъязвлению роговицы и вызывающий психологический дискомфорт. Радикальные методы лечения – хирургические, включая различные способы, в основном с хорошим результатом [2–9]. Однако, вмешательства обычно откладываются до завершения воспалительной стадии заболевания, которая может продлиться более 2 лет, и пациенты вынуждены страдать от раздражения глаз и психологических неудобств.

В этот период желательно предпринять временные меры – подкожные и субконъюнктивальные инъекции триамцинолона и ботулотоксина. Но у этих методов есть ограничения, поскольку отсутствуют точные дозировки и слишком высок риск появления таких осложнений, как птоз, диплопия, повышение внутриглазного давления [10–16].

Недавно были расширены показания для введения геля гиалуроновой кислоты (ГК) – от увеличения объемов мягких тканей с эстетическими целями до более функционального применения, включая лечение рубцового эктропиона, врожденной мальпозиции века и паралитического лагофтальма [17–21]. Кроме того, предварительные исследования показали, что ГК с успехом применяется для лечения ретракции верхнего и нижнего века, вызванной TED и другими причинами [22–25].

По сравнению с упомянутыми выжидательными мерами ГК имеет преимущества – легко подобрать дозировку, метод воспроизводим, результаты обратимы, процент осложнений – низкий. Однако об анатомических и физиологических процессах, которыми сопровождается коррекция века, известно недостаточно. Цель этого исследования – оценить действие введения ГК в мышцу-леватор для коррекции ретракции верхнего века в активной и неактивной стадиях TED.

МЕТОДЫ

Проспективное исследование с использованием визуализации выполнялось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации, с одобрения Калифорнийского университета (Лос-Анджелес) и Наблюдательного совета. В исследовании приняли участие последовательные пациенты с односторонней ретракцией верхнего века в результате TED, обследованные в Клинике офтальмологической и реконструктивной хирургии (Oculoplastic and Reconstructive Surgery Clinic) при Институте офтальмологии Жюля Стайна с июня 2010 по июнь 2012 года. Пациентам с жалобами на сильное раздражение глаз и/или эстетический недостаток, влияющий на качество жизни, предложили выполнение инъекций ГК в верхнее веко. Все участники исследования подписали информированное согласие и понимали, что предложенная процедура представляла собой использование ГК вне зарегистрированных показаний. Исследование не противоречило Закону о страховании здоровья и медицинской ответственности.

В амбулаторных условиях под местной анестезией пациентам вводили препарат ГК Restylane-L (Medicis Aesthetics Inc., Скоттсдейл, Аризона, США). Использовали технику введения, описанную Mancini с соавт. [23] (см. видео, Дополнительные электронные материалы 1, <http://links.lww.com/IOP/A84>). Пациенту закапывали пропаракаин, выворачивали верхнее веко и под конъюнктиву, в мышцу-леватор, вводили от 0,2 до 0,7 мл препарата ГК; использовали иглу 30G. В одних случаях инъекцию делали только в одну точку, в других – в несколько точек, стараясь «очертить» веко (чаще всего препарат добавляли, чтобы захватить боковую выпуклость века). Пациентов осматривали до инъекций, через 1–3 месяца после инъекций, а затем – по усмотрению исследователя.

До, после процедуры и на каждом последующем осмотре с помощью аппарата GE Logiq r6 получали УЗИ-эхограммы с высокой разрешающей способностью. УЗИ выполняли при положении пациента сидя, с закрытыми глазами, для оптимальной передачи сигнала применяли метилцеллюлозу. Датчик 15 МГц помещали перпендикулярно глазной щели и получали изображение верхнего века в сагиттальной плоскости, включая роговую оболочку и край глазницы. Статичные изображения и видеоролики получали, попросив пациента медленно и плавно с максимальной амплитудой перевести взгляд вверх и вниз. На каждом осмотре было получено как минимум 3 изображения при полном движении глаз. Фиксировали демографические данные пациентов, клинический статус TED, анамнез и осложнения. Для определения анатомического положения филлера сразу после введения и в каждый контрольный момент времени анализировали статические эхограммы. Описывали изменения положения и/или морфологии ГК. Динамические изображения высокого разрешения оценивали с помощью имеющейся шкалы [26]. На каждом осмотре в идентичных условиях (освещение, фон) делали стандартные фотографии – в положении анфас при открытых глазах и расслабленных мышцах лица.

Расстояние край века–рефлекс (marginal reflex distance 1, MRD1) измеряли по стандартным фотографиям как расстояние от центра зрачка до самой нижней точки верхнего века, расположенной на центральной зрачковой линии. Все измерения были сделаны с помощью общедоступного программного обеспечения ImageJ (Национальный институт здравоохранения, Бетесда, Мэриленд, США). Для сравнения значений MRD1 до и после процедуры использовали парный t-критерий Стьюдента.

Для сравнения значений MRD1 у пациентов, окончательный осмотр которых проводился менее или более чем через год, применяли непарный t-критерий Стьюдента. Для сравнения изменения значения MRD1 на каждом последующем осмотре у пациентов с активной и неактивной стадией TED использовали критерий суммы рангов Уилкоксона. Для всех измерений и анализов статистическая значимость была определена как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациентов. Восемью пациентам (7 женщинам в возрасте 27–64 лет; средний возраст 45 лет) были выполнены инъекции ГК по поводу ретракции верхнего века, вызванной TED. Четверем пациентам препарат вводили во время активной стадии заболевания, через 2,8–8 месяцев после постановки диагноза TED. Четверем пациентам инъекции делали в течение неактивной стадии TED, через 17,5–248 месяцев после постановки диагноза. Все 4 пациента с неактивной стадией заболевания ранее перенесли операционные вмешательства, включая орбитальную декомпрессию и хирургическую ретракцию века. Один из 4 пациентов с активной стадией во время исследования под врачебным контролем принимал пероральные стероиды.

Исследуемые дозировки. Для достижения симметричного результата в ходе процедуры подбирали объем ГК, который в среднем составил 0,45 мл (0,2–0,7 мл). Только одному пациенту потребовалась повторная инъекция (0,2 мл) через 3,4 месяца после первой процедуры (0,5 мл).

Расстояние край века–рефлекс. У всех пациентов кроме одного расстояние MRD1 по сравнению с начальным значением уменьшилось. До введения ГК среднее начальное значение MRD1 составляло 5,6 мм. На первом осмотре, через 1,4 месяца (0,6–2,9 месяца) после инъекции ГК, MRD1 уменьшилось до 4,6 мм ($p < 0,05$). На завершающем осмотре, через 15 месяцев (3,4–33,4 месяца) после инъекции, значение MRD1 было меньше, чем до инъекции и составило 5,0 мм ($p < 0,05$) (рис. 1). Значимой разницы между значениями MRD1 на первом и последнем осмотрах не было ($p > 0,70$). Однако у пациентов, последний осмотр которых проводился более чем через год после инъекции, величина MRD1 была больше, чем у тех, за кем наблюдали в течение более короткого времени ($p < 0,05$).

Рис. 1. Величина расстояния край века–рефлекс 1 (MRD1) в различные контрольные моменты времени. Значение * p было статистически значимым при сравнении MRD1 в первый и последний контрольный моменты времени с исходным MRD1

MRD1 = Расстояние край века–рефлекс
Baseline = Исходное значение
First follow-up (0,6–2,9 months) = Первый осмотр (0,6–2,9 месяца)
Last follow-up (3,4–33,4 months) = Последний осмотр (3,4–33,4 месяца)

На первом осмотре у пациентов с активной и неактивной стадиями TED не было никакой значимой разницы в изменении MRD1 ($p = 0,49$), но на последнем осмотре разница в изменении MRD1 была значимой. У пациентов с активной стадией TED наблюдалось большее постоянное изменение MRD1 ($p < 0,05$). Фотографии, сделанные до и после инъекции ГК, представлены на рисунке 2.

Рис. 2. Пациенты 1–4: фотографии, сделанные до процедуры (левый ряд) и на первом осмотре через 0,6–2,9 месяцев после введения геля ГК (правый ряд); R – инъ-

екция в правое верхнее веко, L – инъекция в левое верхнее веко

Before injection = До инъекции

After injection = После инъекции

Статические ультразвуковые эхограммы. После инъекции с помощью УЗИ локализовали гранулы ГК.

В большинстве случаев ГК располагалась более чем в одном анатомическом положении: суборбитально, интраорбитально, в пределах надглазничного жира, выше мышцы-леватора, в пределах леватора, глубоко в мышце-леваторе ретросептально и поверхностно в предсептальной мышце-леваторе (рис. 3).

Изменений в анатомическом положении ГК у конкретного пациента ни в один из моментов времени не наблюдалось. Однако в каждом случае отмечались морфологические изменения гранул ГК, включая образование гипоехогенной области, изменение формы гранул ГК и разделение гранул на фрагменты (рис. 4).

Рис. 3. Локализация геля ГК, определенная с помощью УЗИ в сагиттальной плоскости верхнего века и брови: надглазничный жир (ROOF)

Superficial to levator ($n = 7$) = Выше леватора ($n = 7$)

Deep to levator ($n = 2$) = Глубже леватора ($n = 2$)

Intra levator ($n = 2$) = Внутри леватора ($n = 2$)

Suborbicularis ($n = 1$) = Суборбитально ($n = 1$)

Intraorbicularis ($n = 1$) = Интраорбитально ($n = 1$)

ROOF ($n = 2$) = Надглазничный жир ($n = 2$)

Рис. 4. Морфологические изменения геля ГК: стрелками показано гипоехогенное затемнение вокруг ГК (верхнее изображение); стрелкой показана гранула ГК, которая распадается на фрагменты, расположенные рядом слева (нижнее изображение)

Динамические ультразвуковые эхограммы. Анализ динамических ультразвуковых эхограмм, выполненных до введения ГК, во всех случаях показал снижение эластичности жира и подвижности века (от умеренной до значительной степени). У 3 пациентов подвижность века была жестко ограничена, создавая эффект привязки. Еще у 3 пациентов наблюдалась жесткость круговой мышцы глаза со статическими складками. У одного пациента присутствовала гиперэхогенность мышцы-леватора, что, вероятно, соответствовало наличию фиброзной ткани с диффузным ограничением подвижности (рис. 5). После инъекций ГК у всех пациентов движения века были более плавными (см. видео, Дополнительные электронные материалы 2, <http://links.lww.com/IOP/A85>, демонстрирующее движение века до и после введения ГК).

Рис. 5. Гиперэхогенная область (указана стрелкой) в области мышцы-леватора, вероятно, представляющая собой фиброзную ткань, до введения ГК: взгляд сверху (A); взгляд книзу (B)

Осложнения. Никаких угрожающих зрению осложнений не было. У одного пациента отмечались самокупирующиеся легкий экхимоз и отек. Все пациенты сообщили об удовлетворении процедурой, требований об удалении (разрушении) введенной ГК не было. Во время

исследования необходимости выполнить кому-либо из пациентов в дальнейшем операции по поводу ретракции века не возникло.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гиалуроновая кислота – естественный компонент межклеточного матрикса, после модификаций в процессе производства широко используется в качестве дерматологического филлера. Кроме того, ГК применяется при различных функциональных нарушениях, включая небо-глобальную недостаточность, односторонний паралич голосовых складок, недержание мочи, везикоуретеральный рефлюкс, остеоартрит, профилактика образования послеоперационных спаек, а также в качестве носителя в составе различных препаратов [27–34]. В настоящем исследовании выявлено, что несмотря на различные анатомические положения ГК-филлера после введения, этот препарат эффективен для коррекции умеренной ретракции верхнего века в активной и неактивной стадиях TED.

Результаты свидетельствуют о среднем уменьшении расстояния MRD1 на 1 мм через месяц после введения ГК с сохранением эффекта в среднем до 15 месяцев. Со временем у пациентов с большим MRD1 эффект уменьшался; период наблюдения составил более года. Инъекции геля ГК – не метод лечения ретракции верхнего века с постоянным результатом, скорее, это малоинвазивная вспомогательная процедура, призванная отсрочить или дополнить хирургическую коррекцию ретракции века, а в некоторых случаях – вероятно и избежать операционного вмешательства. Для поддержания результата, возможно, понадобится вводить гель ГК каждые 1–2 года.

У пациентов с активной и неактивной стадиями TED отмечалась значительная разница в изменении значений MRD1 на последнем, но не на первом осмотре. У пациентов с активной стадией TED результат введения геля ГК был более пролонгированным. Поэтому можно предположить, что гель ГК, возможно, предотвращает развитие фиброза в активной стадии заболевания. Для подтверждения этой зависимости необходимы дальнейшие исследования. Кроме того, у одного пациента уменьшение MRD1 было замечено не на первом осмотре, а позже – через 15 месяцев. Вероятно, это отражение естественной динамики заболевания, но также может свидетельствовать об отсроченном действии инъекции ГК.

Морфологические и функциональные изменения верхнего века оценивали с помощью статичных УЗ-эхограмм и динамической ультрасонографии. Несмотря на единый субконъюнктивальный доступ при введении ГК, препарат обнаруживался во множестве анатомических отделов около мышцы-леватора. Иногда это было сделано намеренно – для контурирования века, но в некоторых случаях было невозможно точно разместить препарат в такой тонкой мышце. Однако, представляется, что такая вариабельность значительно влияет на результат процедуры. В большинстве случаев ГК определялась в околоапоневротическом пространстве. При таком положении она может изменить форму и движение века и уменьшить трение при взаимодействии

с прилежащими тканями или другими частицами ГК. Так называемый эффект сумки (bursa-like effect) может оказаться важным механизмом увеличения амплитуды движения и улучшения положения века, которые наблюдали авторы работы.

Длительное наблюдение не выявило значительной миграции филлера несмотря на энергичное и постоянное движение век. Однако ГК действительно претерпевала характерные морфологические модификации. Сразу после введения было замечено, что гранулы ГК имеют тенденцию со временем разделяться на более мелкие фрагменты. И хотя такое конформационное изменение не оказывало важного влияния на подвижность века, через длительное время оно частично могло стать причиной исчезновения результата.

Все пациенты заметили улучшение подвижности века и были удовлетворены эстетическим результатом процедуры. Во время исследования ни один пациент не попросил удалить ГК или выполнить дополнительную хирургическую коррекцию ретракции века. Отмечались лишь незначительные, самокупирующиеся осложнения, включая отек и экхимозы. Важно отметить, что при введении ГК такие серьезные осложнения, как некроз ткани и эмболизация системы кровоснабжения глаза, возникают редко, и пациентов нужно соответствующим образом информировать [35–40].

К ограничениям нашего исследования относится небольшое количество пациентов с различной выраженностью ретракции верхнего века. Кроме того, был ограничен период наблюдения, отличались сроки контрольных осмотров пациентов. При долгосрочном наблюдении можно было бы гораздо точнее определить длительность результата инъекции ГК и частоту необходимых повторных процедур. В последующих исследованиях необходимо предусмотреть лучшие критерии эффективности, включая влияние введения ГК на патологию роговицы и качество жизни. Несмотря на недостатки исследования, инъекции геля ГК можно рассматривать как малоинвазивный нехирургический метод коррекции умеренной ретракции верхнего века в активной или неактивной стадиях TED. При активной стадии TED благоприятно временное действие инъекции ГК в ожидании хирургического вмешательства. Пациентам с неактивной стадией TED, не желающим хирургической коррекции или уже перенесшим неудачные операции, инъекции ГК помогут улучшить положение и подвижность века.

Пол/возраст/стадия TED	Объем введенного препарата/сторона, мл	Локализация ГК, определенная с помощью УЗИ	Подвижность века	Изменения MRD1 на первом осмотре, мм	Изменения MRD1 на последнем осмотре, мм
Демографические данные пациентов и результаты лечения					
Ж/39/активная	0,5/Л*	Выше леватора (поверхностно), внутри леватора	Улучшение	-1,691	-0,46
Ж/27/активная	0,4П	Выше леватора (поверхностно) Выше леватора (глубоко)	Улучшение	-0,39	-1,40
Ж/47/активная	0,6П	Выше леватора (поверхностно) ROOF, внутри леватора	Улучшение	-2,95	-0,42
Ж/40/активная	0,2П	Выше леватора (поверхностно), надглазничный жир	Улучшение	-1,46	-0,48
Ж/60/неактивная	0,4П	Интраорбитально, выше леватора (глубоко)	Улучшение	0,41	0,01
Ж/64/неактивная	0,7Л	Суборбитально, выше леватора (поверхностно)	Улучшение	0,04	-0,46
Ж/50/неактивная	0,4/Л	Выше леватора	Улучшение	-0,97	-0,01
М/30/неактивная	0,4/Л	Выше леватора (поверхностно)	Улучшение	-1,303	-1,97

*Вторая инъекция ГК – 0,2 мл в левое верхнее веко через 3 месяца наблюдения.

Ж – женщина; ГК – гиалуроновая кислота; HRU – УЗ-эхограмма с высокой разрешающей способностью; Л – левая сторона; М – мужчина; MRD1 – расстояние край века–рефлекс; П – правая сторона; ROOF – надглазничный жир; TED – эндокринная офтальмопатия