

УДК 616.757.7-007.681-08

Р.Ф. МАСГУТОВ^{1,2}, В.Л. ФИЛИППОВ^{1,2}, А.А. БОГОВ¹

¹Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Инъекции коллализина как альтернатива хирургическому лечению контрактуры Дюпюитрена

Масгутов Руслан Фаридович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела, врач отделения травматологии № 2, тел. +7-950-314-02-93, e-mail: masgut@gmail.com

Филиппов Валентин Леонидович — младший научный сотрудник научного отдела, тел. (843) 231-20-21, e-mail: valek1303@mail.ru

Богов Андрей Алексеевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научного отдела, заведующий отделением травматологии № 2, тел. (843) 237-34-25, e-mail: bogov_a@mail.ru

В статье представлены результаты безоперационного лечения 172 пациентов с контрактурой Дюпюитрена. Рассмотрена этиология, симптоматика, классификация и лечения болезни Дюпюитрена. Описан новый метод лечения и его результаты в течение 4 лет.

Ключевые слова: коллализин, безоперационное лечение контрактуры Дюпюитрена.

R.F. MASGUTOV^{1,2}, V.L. FILIPPOV^{1,2}, A.A. BOGOV¹

¹Republic Clinical Hospital of the MH of RT, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420064

²Kazan (Volga region) Federal University, 18 Kremlevskaya St., Kazan, Russian Federation, 420008

Collalazine injections as an alternative to surgical treatment of Dupuytren's contracture

Masgutov R.F. — Cand. Med. Sc., Senior Researcher of Scientific Department, doctor of Traumatology Department № 2, tel. +7-950-314-02-93, e-mail: masgut@gmail.com

Filippov V.L. — Junior Researcher of the Research Department, tel. (843) 231-20-21, e-mail: valek1303@mail.ru

Bogov A.A. — D. Med. Sc., Chief Researcher of the Research Department, Head of Traumatology Department № 2, tel. (843) 237-34-25, e-mail: bogov_a@mail.ru

The article presents the results of non-operative treatment of 172 patients with Dupuytren's contracture. The etiology, symptoms, classification and treatment of Dupuytren's contracture are viewed. The new treatment technique is described and its results during 4 years.

Key words: collalazine, non-operative treatment of Dupuytren's contracture.

Контрактура (болезнь) Дюпюитрена — заболевание, характеризующееся поражением ладонного апоневроза, приводящее к прогрессирующей сгибательной контрактуре пальцев кисти [1]. Распространенность болезни Дюпюитрена колеблется от 2 до 42%. Этот широкий диапазон в основном зависит от этнической принадлежности, пола и возраста [1, 2]. Самая высокая распространенность наблюдается среди населения Скандинавии, Великобритании, Ирландии, Австралии и Северной Америки [3-5]. Мужчины чаще страдают этим заболеванием, доля женщин колеблется от 3,5:1 и 9:1 [6, 7]. Процент заболеваемости резко возрастает после четвертого и пятого десятилетий [1]. Заболеваемость Дюпюитрена возрастает с одновременным расстройством и поведенческих факторов, таких как сахарный диабет, алкоголизм, курение ВИЧ-инфекция и ожирение [8, 9].

Дюпюитрен предположил, что болезнь возникает в результате травм [10]. В настоящее время установлена генетическая предрасположенность к заболеванию [2, 11, 12]. Была предложена теория аутосомно-доминантного типа наследования с переменной пенетрантностью [2]. Связь между болезнью Дюпюитрена и профессиональной деятельностью остается до сих пор спорной [13-17]. Другие этиологические механизмы, которые могут быть причастны к контрактуре Дюпюитрена, включают роль свободных радикалов [18], аутоиммунных реакций [19] и неоплазии [20].

Симптоматика и клиническое проявление контрактуры Дюпюитрена

Сбор анамнеза пациента и тщательный клинический осмотр является достаточным методом для постановки диагноза без необходимости дополнитель-

Рисунок 1. Инъекция коллализина в область тяжа

ных исследований [21]. Характерные утолщения и образования подкожных узелков проявляются на ранних стадиях течения заболевания и не представляют для специалиста трудности диагностики.

Узелки Дюпюитрена является результатом пролиферации фибробластов с гиперэкспрессией коллагена, в результате чего возникают поверхностные тяжи. Этот процесс и может прогрессировать как со средней ладонной складки, так и с пальцев. Несмотря на простоту постановки диагноза, необходимо провести дифференциальную диагностику с опухолевидными образованиями ладонной поверхности кисти и пальцев, особенно у молодых пациентов и у пациентов, входящих в фактор риска. Как правило, узлы перерождаются в болезненные тяжи после спонтанной регрессии с формированием сгибательной контрактуры пальца(ев) [22].

Начало заболевания, как правило, бессимптомное. Однако у 10-13% больных отмечается длительный доклинический период, характеризующийся рядом проявлений. В этот период у пациентов наблюдается чувство усталости в кистях, особенно после нагрузки, неопределенные болевые ощущения, иррадиирующие в локоть и плечо, преходящие онемения и похолодания пальцев. Выделяют 3 формы клинического течения контрактуры Дюпюитрена: первичную, вторичную и смешанную. Развитие клинической картины характеризуется появлением плотных подкожных узелков на ладони, которые, разрастаясь, захватывают продольные пучки ладонного апоневроза с нарастающим их укорочением, что приводит к прогрессивному ограничению экстензии пальцев, флексия при этом не страдает. Обычно процесс начинается с ульнарного края кисти, поражая мизинец и безымянный пальцы. Но может наблюдаться и радиальное начало распространения болезни. При этом патологический процесс всегда распространяется в ульнарном направлении. К примеру, если первые проявления болезни появились на 3-м пальце, вероятность поражения 4-5-го пальцев в последующем весьма велика, тогда как поражение 1-2-го пальцев маловероятно. Параллельно с изменениями ладонного апоневроза в патологический процесс вовлекаются кожные покровы. Изменения кожи характеризуются образованием воронкообразных втяжений на уровне сгибательных складок и атрофией подкожной клетчатки. Кожный покров сморщивается и интимно соединяется с ладонным апоневрозом. В запущенных слу-

Рисунок 2. Маркером показана область распространения тяжа и точки инъекции препарата

чаях сгибательная контрактура пальцев характеризуется крайней степенью выраженности, наступает атрофия собственных мышц кисти. В процесс вовлекаются параартикулярные ткани, что приводит к фиброному анкилозу суставов. При микроскопии на стадии узелков преобладает клеточная пролиферация, на стадии тяжей отмечается обеднение клеточного состава и преобладание межклеточного матрикса. Для больных с контрактурой Дюпюитрена характерно наличие сопутствующей патологии — сахарного диабета, гипертонической болезни, язвенной болезни желудка, эпилепсии, остеохондроза позвоночника.

Классификация контрактуры Дюпюитрена

Для определения тактики лечения контрактуры Дюпюитрена наиболее подходят классификации по характеру локализации патологического процесса в ладонном апоневрозе и по степени выраженности сгибательной контрактуры пальцев.

По степени выраженности сгибательной контрактуры пальцев наиболее удачна классификация Tubiana в модификации Mikkelsen, различающая 5 степеней выраженности контрактуры:

I степень — наличие клинических признаков болезни без контрактуры пальцев;

II степень — контрактура пальцев от 0 до 45°;

III степень — контрактура от 45 до 90°;

IV степень — контрактура от 90 до 135°;

V степень — контрактура более 135°.

Методика измерения следующей. Угломером измеряют угол контрактуры в суставах пальцев. Затем полученные величины складывают с результатом вычисления суммарного угла сгибательной контрактуры [23, 24].

Лечение контрактуры Дюпюитрена

Выделяют:

1. Хирургическое лечение:

а) Открытая фасциотомия является менее обширной процедурой среди тех, которые используются для лечения контрактуры Дюпюитрена. По данным Родриго и соавт., у 34% пациентов, которым была сделана фасциотомия, требуется повторная операция [25]. Высокий уровень рецидива привел к ограничению использования этого способа в пожилом возрасте, пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, для которых противопоказано хирургическое лечение [25].

Рисунок 3. Разрыв тяжа и редрессация пальца на следующие сутки после инъекции

б) Селективная фасциэктомия. Целью этой операции является объемное и полное иссечение патологически измененной фасции. Поскольку болезнь распространяется за пределы макроскопические участки ткани, все пораженные ткани не могут быть удалены. При этом, было зарегистрировано множество положительных результатов и низкий уровень рецидивов. Селективная фасциэктомия является ограниченной процедурой с низким уровнем осложнений и приемлемыми результатами, поэтому селективная фасциэктомия очень распространенная процедура и используется для лечения контрактуры Дюпюитрена.

в) Радикальная фасциэктомия. Этот метод был описана McIndoe и Бир, в которой говорится о полном удалении ладонной фасции. Несмотря на получение удовлетворительных результатов McIndoe, в более поздних исследованиях показал, удовлетворительный функциональный результат и частоту рецидивов больше, чем по сравнению с селективной фасциэктомией. Радикальная фасциэктомия обычно не выполняются, в связи с увеличением рецидива заболевания и послеоперационных осложнений таких как гематомы, тугоподвижность суставов, и замедленное заживление кожных ран.

г) Сегментарная апоневротомия. Это частичное удаление одного или нескольких сегментов пораженной фасции через несколько маленьких разрезов. Целью является создание разрывов в удаленной апоневротической группе без широкого рассечения фасции, и тем самым устранить напряженность в тяже. Были зарегистрированы положительные результаты процедуры с приемлемой частотой рецидивов [26].

д) Дермофасциэктомия. Это удаление тяжа с фасцией, кожного покрова и подкожного жира, риск рецидива при таком способе фасциэктомии был значительно снижен [27]. Hueston предположил, что дерма и нижележащие слои служат источником для рецидива заболевания [28]. Данные исследования показали, низкий уровень рецидивов [28].

2. Малоинвазивные методы:

а) игольчатая (игольная) апоневро(зо)томия. Осуществляется следующим образом — инъекционной иглой подкожно в разных направлениях производится прокалывание тяжа, что приводит к повреждению отдельных волокон, затем поражен-

ный палец выводится из порочного положения. Подобная процедура показана тем пациентам, которым нельзя выполнить полный объем оперативного лечения из-за имеющихся заболеваний — декомпенсированного сахарного диабета, декомпенсированного состояния сердечно-сосудистой системы и т.д. Это достаточно простая методика, которая позволяет избавиться от патологии в кратчайшие сроки. Однако, по данным ведущих клиник и специалистов, после игольчатой апоневротомии возникает более 50% рецидива заболевания [29]. Кроме того, специалист, который выполняет эту процедуру, должен четко представлять себе анатомию кисти, чтобы не повредить сухожилия и нервные пучки, проходящие рядом с апоневрозом.

б) игольчатая (игольная) апоневро(зо)томия в сочетании с липофиллингом. Впервые метод чрескожной игольчатой апоневротомии в сочетании с липофиллингом был предложен доктором Roger K. Khouri в 2010 году и получил широкое распространение по всему миру. По утверждению самого автора метода процент рецидива заболевания не превышает 20%.

в) Инъекции коллагеназы, полученной из *Clostridium histoliticum*.

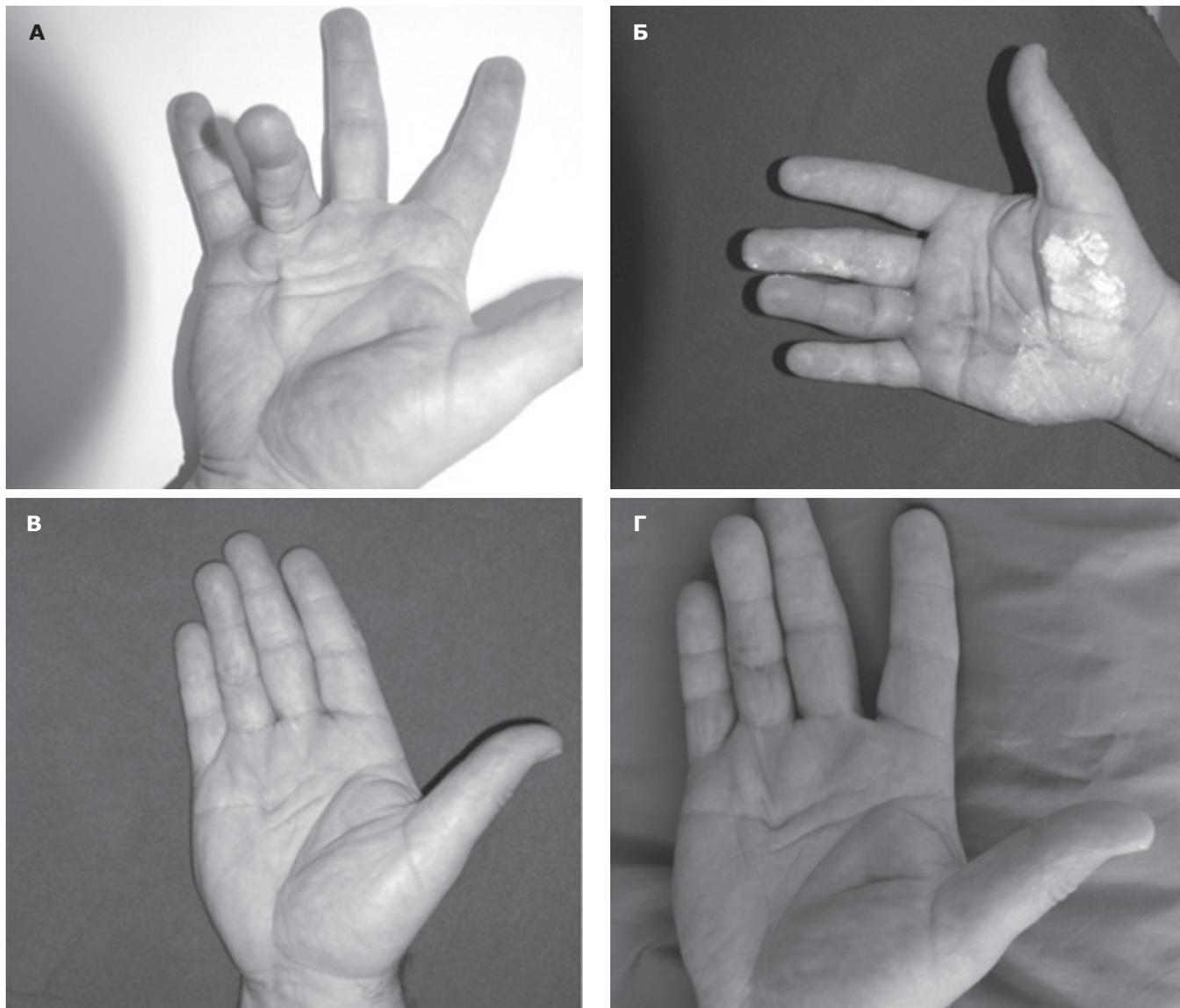
На сегодняшний день коллагеназа, полученная из бактерии *Clostridium histoliticum* (CHC) была исследована для клинического применения при лечении грыжи межпозвоночных дисков, контрактуры Дюпюитрена, подготовке клеток островков поджелудочной железы для трансплантации. Коллагеназа этой группы получила распространение в лечении келоидных рубцов, ангиопластики, боковых эпикондилитов (локоть теннисиста), и целлюлита. Разработанный специально для медицинских манипуляций препарат Xiaflex®, который получил одобрение FDA США на 2 февраля 2010 года [30], и в европейских странах в январе 2011 года [31].

Материал и методы

Для лечения контрактуры Дюпюитрена применяли аналог Xiaflex, отечественный препарат Коллализин, основным действующим веществом которого является коллагеназа, получаемая из *Clostridium histoliticum*.

Коллализин — протеолитический ферментный препарат. Вызывает деструкцию коллагена — основного компонента соединительной ткани. Кол-

Рисунок 4. Пациент М. До манипуляции (А), через 3 месяца после манипуляции (Б), через 1 год после манипуляции (В), через 3 года после манипуляции (Г)



лализин производится в ампулах в виде порошка или пористой массы белого цвета, в дозах от 100 до 1000 КЕ (коллаген-лизирующих единиц).

В период с 2011 по 2014 гг. использовали Коллализин у 172 пациентов в возрасте от 30 до 86 лет с контрактурой Дюпюитрена 2-5 степени. Из них 80% составило мужчины (138) и 20% женщин (34). Процентный показатель по степеням составил: 2 степени — 27%, 3 степени — 53%, 4-5 степени — 20%. С поражением и возникновением тяжей к 1, 3, 4, 5 пальцев (1 палец — 7%, 3 палец — 23%, 4 палец — 25%, 5 палец — 45%), у 42% больных наблюдалось двустороннее поражение обеих кистей. Процедура производилась в 2 этапа: 1-й этап (1-й день) — инъекция раствора Коллализина в тяж и узел, 2-й этап (2-й день) — редрессация пальца(ев).

Перед инъекцией пациенту проводили тест на чувствительность к препарату, для чего проводились кожные пробы с нанесением раствора Коллализина в 0,9% растворе натрия хлорида внутрикжно и наблюдения развития возможной аллергической реакции в течение 30-60 минут. У всех пациентов положительной реакции не наблюдалось. За все время использования данного метода один

раз наблюдалась аллергическая реакция у пациента в виде папулы размером 3х3 см.

Для проведения инъекций и подбора дозы был применен Коллализин 700 КЕ и 900 КЕ дозы. При расчетах, данных для полной концентрации, при которой тяж и коллагеновые волокна лизируются в расчете 12000 КЕ на 0,350 мл 0,5% раствора новокаина в одну точку введения. При этом способ введения аналогичен инъекциям препарата Xiaflex [30, 31]. Инъекции коллагеназы производились в тяж на уровне средней ладонной складки и/или на уровне пястно-фалангового и/или проксимального межфаланговых суставов (рис. 1). При различных степенях прогрессирования болезни Дюпюитрена производилось от 1 до 3 точек введения (рис. 2). После инъекции Коллализина проверялась чувствительная и двигательная функция пальцев и кисти, для исключения повреждения сухожилий и сосудов и нервов.

Далее пациент или находился в стационаре или был отпущен на 1 сутки до следующего этапа. На 2 сутки после инъекции, под местной анестезией 20 мг/мл лидокаином производили редрессацию суставов и разрыв тяжа (рис. 3). После проведенной

манипуляции так же производили проверку на целостность сухожилий, сосудов и нервов. Снижение контрактуры составило от 0 до 5 градусов. После манипуляции устанавливалась редрессирующая гипсовая лонгета в положении максимального разгибания пораженного пальца(ев) на 7 суток, затем в течение 4 месяцев только на ночь.

Далее пациенты наблюдались амбулаторно на сроках 1, 3, 6, 12 месяцев, затем каждый год (рис. 4).

Результаты

Практически у всех пациентов удалось добиться значительного восстановления функции кисти. При проведении манипуляции у пациентов с 4-5 степени контрактуры наблюдались кожные разрывы, без повреждения сосудисто-нервного пучка и сухожилий сгибателей, которые локализовались в области пястно-фаланговых и межфаланговых суставов. Причиной этого являлось сниженная эластичность кожных покровов.

Эпителизация разрывов происходила в течение 1-3 недель на мажевых повязках (левомиколь и солкосерил) и не нуждались в наложении швов. Во избежание более обширных кожных дефектов после редрессации и повреждения сосудисто-нервного пучка проводили субдермальную отсепаровку тяжа от кожи инъекционной иглой из тех же проколов с целью ее полной мобилизации.

По сравнению со стандартным хирургическим методом лечения у пациентов со 2-3 степенью контрактуры функция кисти восстанавливалась в полном объеме в течение суток (рис. 4.). При этом наиболее частыми побочными эффектами были отмечены боль и зуд в момент инъекции, гематомы в области введения после разгибания, отечность кисти на протяжении 5-7 суток после редрессации. Ни в одном случае не наблюдался разрыв сухожилий или сосудисто-нервного пучка.

Наблюдение пациентов в течение 4 лет выявило семь случаев рецидива заболевания, что составило 4,06% от всех пациентов. В виде повторного образования тяжа, но более плотного по структуре. При этом рецидивы наблюдались чаще у женщин (4 человека), чем у мужчин (3 человека). Так же выделено что при сахарном диабете 1 и 2 типов чаще проявляется рецидив (5 из 7 пациентов с рецидивом).

Выводы

— Инъекции коллалезина возможно проводить в условиях перевязочной в амбулаторном режиме.

— Коллалезин является отечественным препаратом, что упрощает его доступность по сравнению с препаратом Xiaflex.

— При наличии разрывов кожа эпителизируется не более, чем за 3 недели.

— Крайне малый процент рецидивов на момент наблюдений (4,06%).

— При возникновении рецидива возможно повторное лечение без возникновения осложнений.

Таким образом, предложенный метод лечения контрактуры Дюпюитрена позволяет в значительной степени восстановить функцию кисти в кратчайшие сроки, являясь паллиативным методом лечения данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Ling R.S. The genetic factor in Dupuytren's disease // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 1963. — 45. — P. 709-18.
- McFarlane R.M. On the origin and spread of Dupuytren's disease // *J. Hand Surg. Am.* — 2002. — 27 (3). — P. 385-90.
- Zerajic D., Finsen V. Dupuytren's disease in Bosnia and Herzegovina. An epidemiological study // *BMC Musculoskelet Disord.* — 2004. — 5. — P. 10.
- Saboeiro A.P., Porkorny J.J., Shehadi S.I., Virgo K.S., Johnson F.E. Racial distribution of Dupuytren's disease in Department of Veterans Affairs patients // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2000. — 106 (1). — P. 71-5.
- Mikklesen O. Epidemiology of a Norwegian population. In: R.M. McFarlane, D.A. McGrouther, Flint M., Eds. Dupuytren's disease. First ed. — Singapore: Longman, 1990. — P. 191-200.
- Early P.F. Population studies in Dupuytren's contracture // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 1962. — 44-B. — P. 602-13.
- Burge P., Hoy G., Regan P., Milne R. Smoking, alcohol and the risk of Dupuytren's contracture // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 1997. — 79 (2). — P. 206-10.
- Noble J., Heathcote J.G., Cohen H. Diabetes mellitus in the aetiology of Dupuytren's disease // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 1984. — 66 (3). — P. 322-5.
- Arafa M., Noble J., Royle S.G., Trail I.A., Allen J. Dupuytren's and epilepsy revisited // *J. Hand. Surg. Br.* — 1992. — 17 (2). — P. 221-4.
- Dupuytren G., ed. Permanent retraction of the fingers produced by an affection of the palmar fascia. *Clinical Lectures On Surgery 1833; Hotel Dieu, Paris: The Lancet, 1934.*
- Couch H. Identical Dupuytren's Contracture in Identical Twins // *Can Med. Assoc. J.* — 1938. — 39 (3). — P. 225-6.
- Burge P. Genetics of Dupuytren's disease // *Hand Clin.* — 1999. — 15 (1). — P. 63-71.
- McFarlane R.M. Dupuytren's disease: relation to work and injury // *J. Hand. Surg. Am.* — 1991. — 16 (5). — P. 775-9.
- Mikkelsen O.A. The prevalence of Dupuytren's disease in Norway. A study in a representative population sample of the municipality of Haugesund // *Acta Chir. Scand.* — 1972. — 138 (7). — P. 695-700.
- Liss G.M., Stock S.R. Can Dupuytren's contracture be work-related?: review of the evidence // *Am. J. Ind. Med.* — 1996. — 29 (5). — P. 521-32.
- Lucas G., Bricchet A., Roquelaure Y., Leclerc A., Descatha A. Dupuytren's disease: personal factors and occupational exposure // *Am. J. Ind. Med.* — 2008. — 51 (1). — P. 9-15.
- Melhom J., III W.A. Guides to the evaluation of disease and injury causation // *Am. Med. Assoc. Press.* — 2007.
- Duthie R.B., Francis M.J. Free radicals and Dupuytren's contracture // *J. Bone Joint. Surg. Br.* — 1988. — 70 (5). — P. 689-91.
- Burch P.R. Dupuytren's contracture: an auto-immune disease? // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 1966. — 48 (2). — P. 312-9.
- Luck J.V. Dupuytren's contracture; a new concept of the pathogenesis correlated with surgical management // *J. Bone Joint. Surg. Am.* — 1959. — 41-A (4). — P. 635-64.
- Smith A.C. Diagnosis and indications for surgical treatment // *Hand Clin.* — 1991. — 7 (4). — P. 635-42:discussion43.
- Bayat A., Cunliffe E.J., McGrouther D.A. Assessment of clinical severity in Dupuytren's disease // *Br. J. Hosp. Med. (Lond).* — 2007. — 68 (11). — P. 604-9.
- Tubiana R., Simmons B.P., DeFrenne H.A. Location of Dupuytren's disease on the radial aspect of the hand // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 1982. — 168. — P. 222-9.
- Mikkelsen O.A. Knuckle pads in Dupuytren's disease // *Hand.* — 1977.
- Rodrigo J.J., Niebauer J.J., Brown R.L., Doyle J.R. Treatment of Dupuytren's contracture. Long-term results after fasciotomy and fascial excision // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 1976. — 58 (3). — P. 380-7.
- Moermans J.P. Segmental aponeuroctomy in Dupuytren's disease // *J. Hand Surg. Br.* — 1991. — 16 (3). — P. 243-54.
- Hueston J.T. Digital Transplant Bull. — 1962. — 29. — P. 342-4.
- Tonkin M.A., Burke F.D., Varian J.P. Dupuytren's contracture: a comparative study of fasciotomy and dermofasciotomy in one hundred patients // *J. Hand. Surg. Br.* — 1984. — 9 (2). — P. 156-62.
- Foucher G., Medina J., Navarro R. Percutaneous needle aponeurotomy: complications and results // *J. Hand Surg. Br.* — 2003. — 28 (5). — P. 427-431.
- Wolfe et al. *Green's Operative Hand Surgery*, 6th edition, 2011.
- Badalamente M.A., Hurst L.C. Enzyme injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease // *J. Hand Surg. Am.* — 2000. — 25 (4). — P. 629-36.
- Hurst L.C. Dupuytren's fasciotomy: zig-zag technique. In Blair W.F., Steyers C.M. (eds): *Techniques in Hand Surgery*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996. — P. 127-135.