

УДК 616.717.9-009.12

Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении болезни Дюпюитрена

Р.Ф. МАСГУТОВ, А.А. БОГОВ, В.Г. ХАН, В.Л. ФИЛИПPOB

Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

Масгутов Руслан Фаридович

старший научный сотрудник Травматологического центра

420064, г. Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 138

тел. 8-950-314-02-93, e-mail: masgut@gmail.com

В представленном обзоре уделено особое внимание этиологии и патогенезу болезни Дюпюитрена, а также методам лечения данного заболевания, включая новый нехирургический способ — инъекции коллагеназы, полученной из Clostridium histolyticum.

Ключевые слова: болезнь Дюпюитрена, коллагеназа, полученная из Clostridium histolyticum.

Modern concepts of etiology, pathogenesis and treatment of Dupuytren disease

R.P.H. MASGUTOV, A.A. BOGOV, V.G. KHAN, V.L. FILIPPOV

Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

This review is focused of etiology and pathogenesis of Dupuytren disease and treatment methods of this disease including a new surgery-substitute method - the injection of collagenase derived from Clostridium histolyticum

Key words: Dupuytren disease, collagenase derived from Clostridium histolyticum.

Контрактура (болезнь) Дюпюитрена (БД) — фибропролиферативное заболевание, характеризующееся поражением ладонного апоневроза, приводящее к прогрессирующей сгибательной контрактуре пальцев кисти. Заболевание считается наиболее распространенным в северных странах [1], средний возраст начала болезни — 60 лет, которая прогрессирует с возрастом. БД чаще встречается у мужчин, чем у женщин, но половые различия в распространенности заболевания уменьшаются с возрастом [2].

Распространенность БД была всесторонне изучена в разных возрастных группах и в разных географических регионах с учетом возраста, пола и ряда других факторов, в том числе этнического происхождения, семейного анамнеза и факторов окружающей среды [3-5]. Однако, несмотря на исследования многочисленных исследователей, патогенез заболевания до конца так и не изучен. Кроме того, существующие хирургические способы лечения болезни Дюпюитрена являются симптоматическими, что нередко приводит к рецидиву заболевания. Понимание механизма и патогенеза возникновения данного заболевания может привести к более эффективным и, возможно, менее травматичным методам лечения болезни Дюпюитрена.

В обзоре представлена детальная оценка понимания этиологии болезни Дюпюитрена, включая генетические и иммунологические предпосылки, хромосомные аберрации, факторы окружающей среды и существующие на сегодняшний день методы лечения.

Этиология и патогенез

Причина возникновения болезни Дюпюитрена остается неясной, несмотря на неослабевающий интерес большого количества исследователей к изучению данной болезни за последние десятилетия. Дюпюитрен предположил, что болезнь возникает в результате постоянной травматизации ладонной поверхности кисти, но эта теория так и не нашла своего подтверждения. Ряд авторов предполагают генетическую предрасположенность к данному заболеванию. Была предложена теория аутосомно-доминантного типа наследования с переменной пенетрантностью [6]. Связь между болезнью Дюпюитрена и профессиональной деятельностью остается до сих пор спорной [7]. Другие этиологические механизмы, которые могут быть причастны к болезни Дюпюитрена, включают роль свободных радикалов, аутоиммунные реакции и неоплазии [8, 9].

Существует несколько теорий патогенеза заболевания. Sanderson et al. (1992) обнаружили влияние общей дислипидемии на пролиферацию фибробластов и гиперпродукцию коллагена в ладонном апоневрозе [10]. Murrell (1992) при локальной ишемии кисти (различного генеза) установил, что АТФ при недостатке кислорода последовательно превращается в гипоксантин, ксантин и мочевую кислоту под воздействием эпителиальной ксантиндегидрогеназы, в результате чего образуются высокореактивные свободные ОН-радикалы. Токсическое действие радикалов в свою очередь вызывает бурную пролиферативную реакцию фибробластов с

Рисунок 1.

Гистологические изменения при контрактуре Дюпюитрена (Shih and Bayat, Nature reviews, 2010)

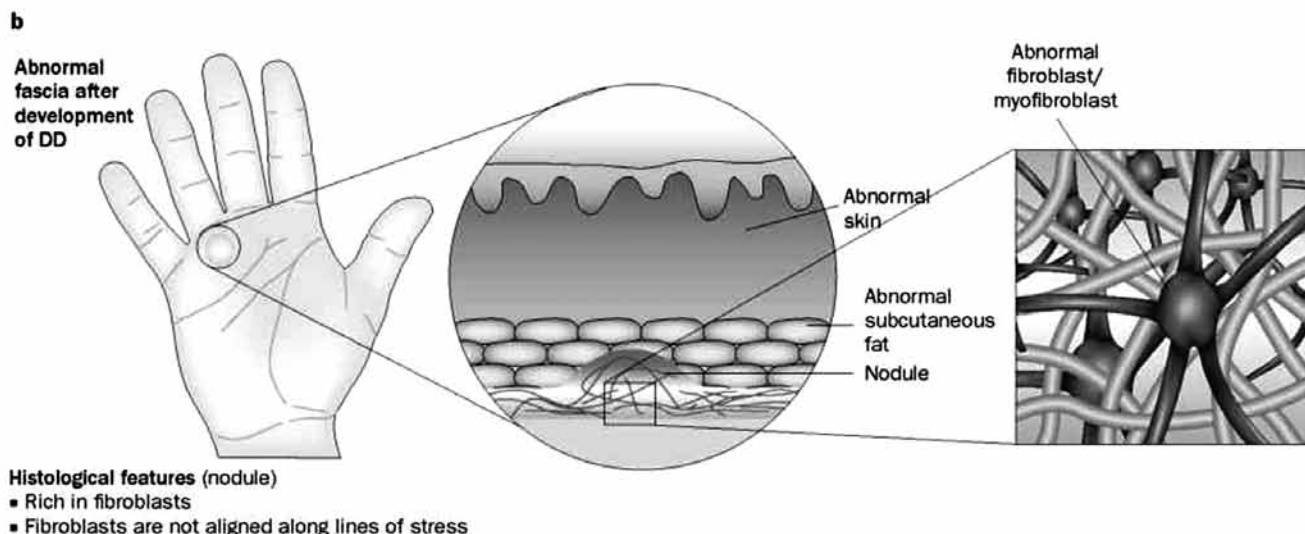
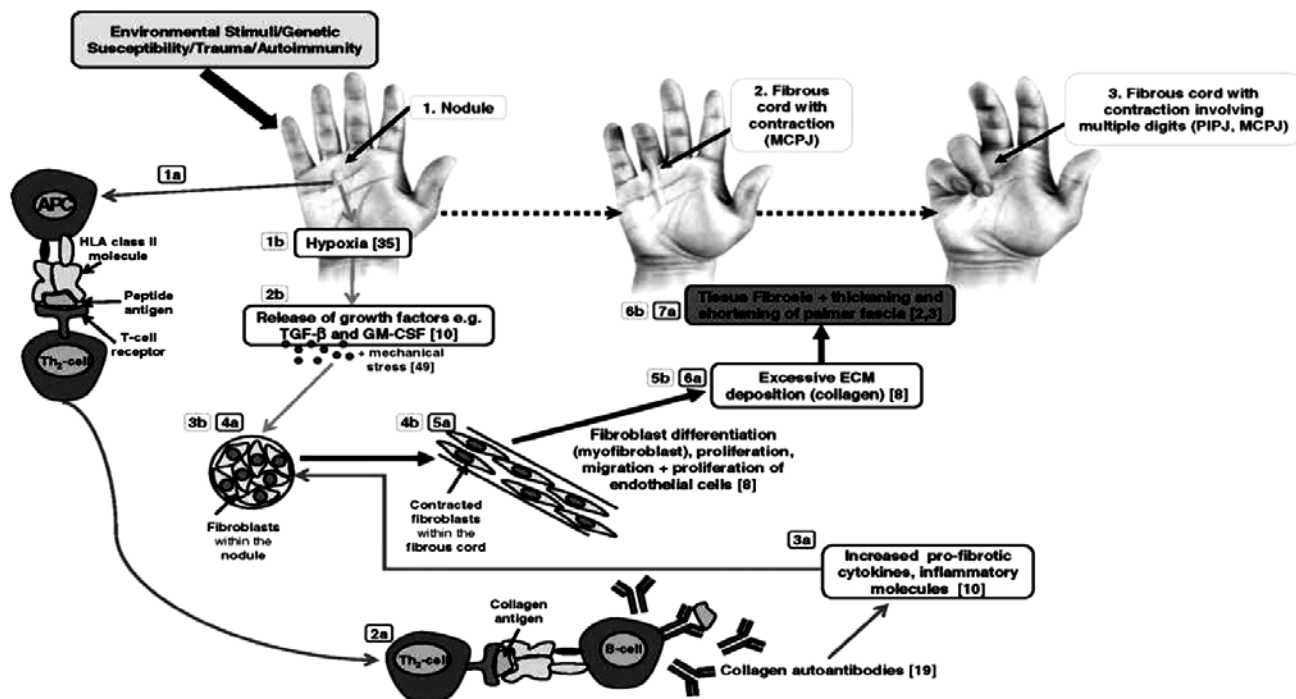


Рисунок 2.

Гипоксия ткани приводит к характерному увеличению медиаторов воспаления, включая факторы роста, после активации антигена HLA через Т-клеточные взаимодействия, что приводит к пролиферации фибробластов, вызывая фиброматоз.

На рисунке показаны два основных пути развития заболевания: аутоиммунный (путь а) и через гипоксию, опосредованный фиброзом (путь б) (McCarty et al., Hand, 2009)

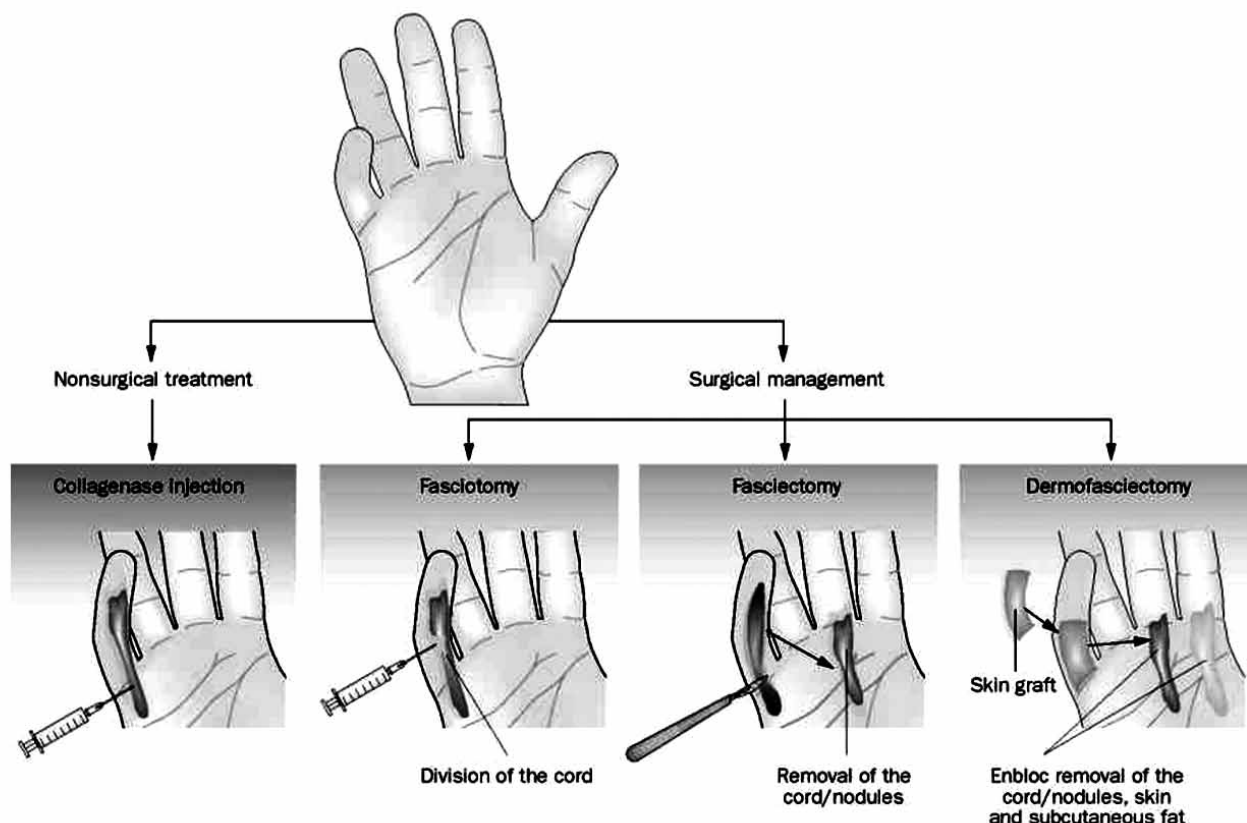


гиперпродукцией коллагена. [11]. Большое количество авторов, опираясь на данные гистохимических исследований и электронной микроскопии, пришли к выводу об аутоиммунном характере патогенеза болезни Дюпюитрена. Они выделили специфические антигены и факторы роста из лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов пациентов, страдающих болезнью Дюпюитрена, вызывающих в экспериментальном исследовании пролиферацию фибробластов, трансформацию их в фибробластоподобные клетки со свойствами гладкомышечных волокон (миофибробласты), обладающих повышенной

контракtilностью. Повышенная контракtilность миофибробластов связана с выработкой ими гликопротеинов, характерных для мышечных волокон — фибронектина и актина, и продукцией коллагена I и III типов, нехарактерных для нормальных фибробластов. Некоторые авторы продукцию фибробластами коллагена I, III и IV типа ставят на первое место в патогенезе болезни. Другие считают ключевым моментом реакцию между актином, вырабатываемым миофибробластами, и фибронектином, содержащимся в межклеточном матриксе.

Рисунок 3.

Классические и новые методы лечения болезни Дюпюитрена. Тремя основными хирургическими методами лечения БД являются фасциотомия, ограниченная фасциэктомия и дермофасциэктомия. Использование ферментативной инъекции коллагеназы *Clostridium histolyticum* — как консервативное лечение для БД (Shih and Bayat, Nature reviews, 2010)



Bayat et al. (2002) изучили роль цитокинов, в частности трансформирующего фактора роста (TGFβ-1), в патогенезе контрактуры Дюпюитрена. TGFβ-1 и TGFβ-2 играют ведущую роль в процессах заживления ран и фиброза. Однако существенной разницы в уровне TGFβ-1 здоровых людей и при контрактуре Дюпюитрена в контрольной группе авторами не обнаружено [12]. При этом Kuhn et al. (2002) в эксперименте обнаружили, что тамоксифен (синтетический нестероидный антиэстроген), снижая уровень TGFβ-1 и TGFβ-2, существенно уменьшает продукцию коллагена миофибробластами контрактуры Дюпюитрена по сравнению с контрольными клеточными культурами [13].

В последнее время считается, что патологические узелки и тяжи в контрактуре Дюпюитрена являются результатом фибропролиферативного нарушения ладонного апоневроза. Гистологически болезнь прогрессирует в три фазы а именно: пролиферативная, инволюция и остаточная фаза (рис. 1). Проллиферативная стадия характеризуется фасциальной фиброплазией, образованием узелков и пролиферации фибробластов. Считается, что неконтролируемое распространение фибробластов отвечает за образование узелков. Под влиянием местных медиаторов, таких как трансформирующий фактор роста — TGF-β1. В фазу инволюции тяжи начинают разрастаться по ладонной поверхности кисти с преимущественным поражением области пястно-фалангового и межфалангового суставов. Миофибробласты являются преобладающими клетками в этой фазе. Они имеют морфологические особенности фибробластов и гладкомышечных клеток и имеют возможность синтеза коллагена и альфа-актина гладких

мышц, которая играет важную роль в сокращении тяжа. В свою очередь гиперпродукция коллагена приводит к образованию узелков.

С точки зрения иммунологической особенности болезни Дюпюитрена, ряд авторов предполагают участие Т- и В-лимфоцитов в этиологии заболевания [14, 15]. В этой связи болезнь нередко называют «Т-клеточным аутоиммунным расстройством» [16]. В последнее время считают, что роль гипоксии в тканях является одной из причин развития болезни Дюпюитрена (рис. 2).

Способы лечения болезни Дюпюитрена

Хирургическое лечение

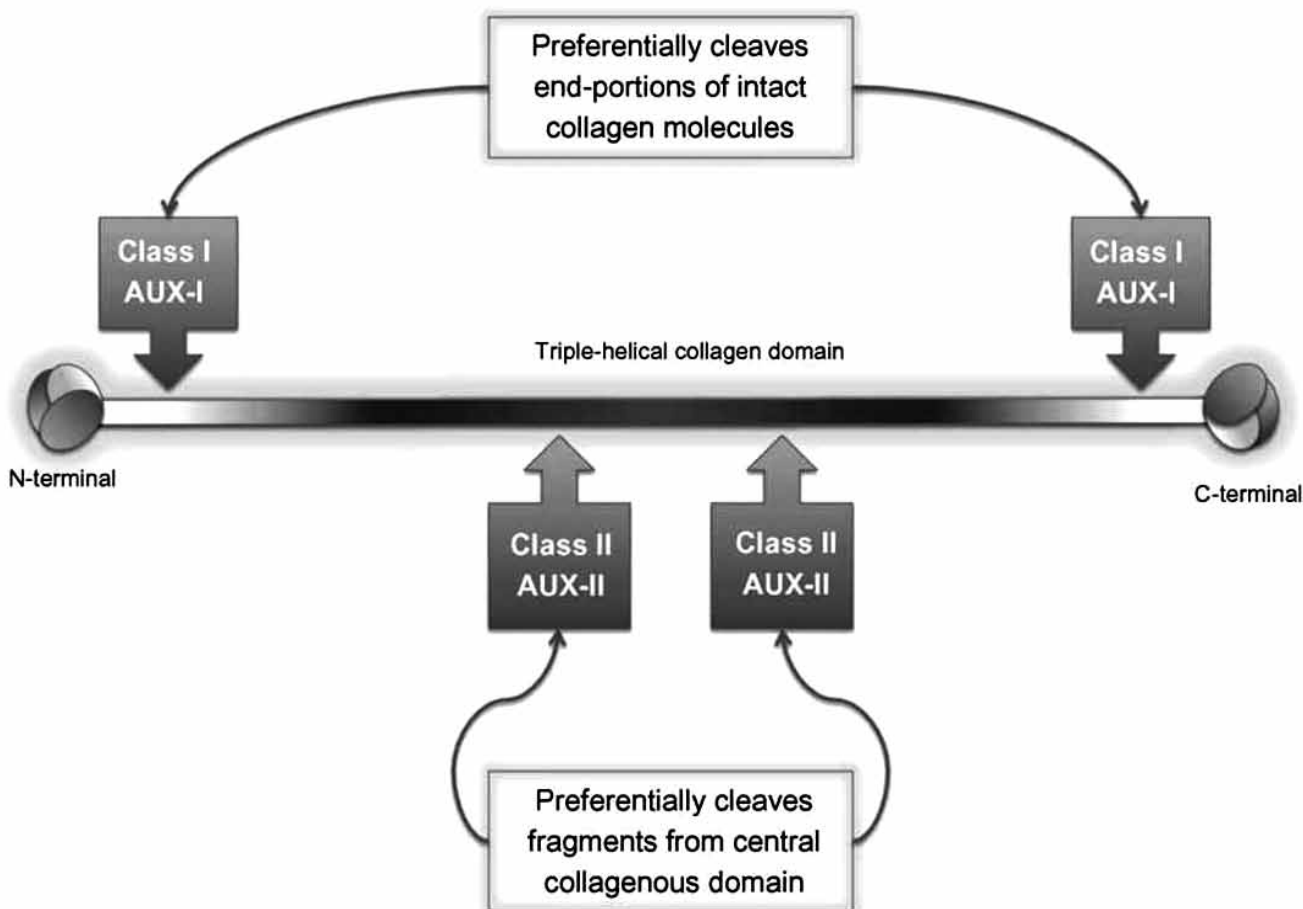
Несмотря на данные последних лет в исследовании патогенеза болезни Дюпюитрена, оперативный метод лечения, такой как субтотальное удаление ладонного апоневроза, остается методом выбора при запущенных стадиях контрактуры Дюпюитрена.

Наличие тяжа и сгибания пальца более чем на 30° в проксимальных межфаланговых суставах является показанием для хирургического вмешательства [18].

Фасциотомия может быть выполнена как открыто, так и чрескожно. Фасциотомия является одним из щадящих методов среди тех, которые используются для лечения контрактуры Дюпюитрена. Однако высокий уровень рецидива заболевания и высокая травматизация тканей во время операции привели к ограничению использования данного способа лечения в пожилом возрасте и у пациентов с тяжелыми сопутствующими или перенесенными заболеваниями, для которых противопоказано общехирургическое вмешательство. Наряду с открытой фасциотомией существует паллиативный метод, который

Рисунок 4.

Классы коллагеназы *Clostridium histolyticum* на основе их гидролитической точки воздействия на молекулы коллагена. Совместное действие обоих классов синергически осуществляет полную деградацию тройной спирали коллагена (Thomas and Bayat, Therapeutics and clinical risk management, 2010)



позволяет малоинвазивно устранить контрактуру пальцев. Чрескожная игольчатая фасциотомия может быть выполнена пациентам, которым противопоказано классическое хирургическое лечение. Основными осложнениями этой процедуры является возможная травма сухожилий сгибателей и сосудисто-нервного пучка.

Селективная фасциэктомия. Цель селективной фасциэктомией является обширное иссечение патологически измененной фасции. Несмотря на травматичность метода, было зарегистрировано множество положительных результатов и низкий уровень рецидивов после проведения данного вида операции[19]. Селективная фасциэктомия остается одним из самых распространенных методов лечения болезни Дюпюитрена.

Радикальная фасциэктомия. Несмотря на удовлетворительные результаты радикальной фасциэктомии, Bayat et al. (2007) в своих исследованиях показали более частое возникновение рецидивов болезни по сравнению с селективной фасциэктомией [20]. Поэтому на сегодняшний день радикальная фасциэктомия обычно не выполняется в связи с частотой возникновения рецидивов и послеоперационных осложнений, таких как гематомы, некроз кожных покровов и замедленное заживление ран.

Сегментарная апоневрозэктомия. Подразумевает частичное удаление одного или нескольких сегментов пораженной фасции через несколько маленьких разрезов. Целью является создание дефектов измененного апоневроза без широкого рассечения фасции.

Дермофасциэктомия. Риск рецидива при таком способе фасциэктомии был значительно снижен. Hueston

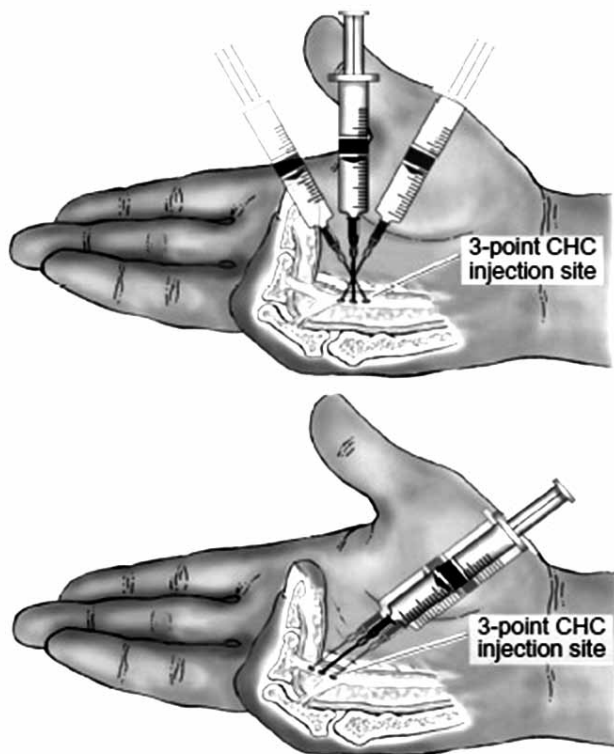
(1982) предположил, что дерма и нижележащие слои служат источником для рецидива заболевания [21]. Данный вид устранения контрактуры показал, низкий процент рецидивов в отдаленном периоде [22].

Роль коллагеназы в лечении болезни Дюпюитрена

История протеолитических ферментов, полученных из клостридий, восходит к началу 20-го века, когда было обнаружено, что культура из *Clostridium perfringens* может лизировать здоровую мышечную ткань. Тем не менее данный фермент никак не использовался до 1940-х годов, когда была отмечена способность этой культуры, растворять коллаген здорового ахиллова сухожилия, позже этот фермент получил название «коллагеназа». С тех пор все больше число видов бактерий, подавляющее большинство из них являются патогенными, экспрессируют коллагеназу, которая способствует лизису коллагена, который составляет почти 30% от всех белков в органах млекопитающих. Коллагеназа является нерастворимым структурным ферментом, матрица которой состоит из трех спиральных полипептидов фибрилл. Данный фермент устойчив к деградации основных протеаз за счет его тройной винтовой структуры, которая требует раскручивания перед протеолитической деградацией. В свою очередь деградация является ключом к различным как физиологическим (например, эмбриональное развитие костей и заживление ран), так и патологическим состояниям (например, инвазия опухоли в мягкие ткани), а это говорит о том, что человеческий организм также вырабатывает эндогенные коллагеназы, участвующие в процессе образования соединительной ткани.

Рисунок 5.

Способ введения коллагеназы *Clostridium histolyticum* I и II классов для устранения контрактуры пальцев при болезни Дюпюитрена (Thomas and Bayat, Therapeutics and clinical risk management, 2010)



На сегодняшний день коллагеназа, полученная из *Clostridium histolyticum*, была исследована для клинического применения при лечении грыжи межпозвоночных дисков, болезни Дюпюитрена, подготовки клеток островков поджелудочной железы для трансплантации. Коллагеназа в форме лиофилизата используется в лечении келоидных рубцов, ангиопластики, боковых эпикондилитов (локоть теннисиста) и целлюлита. Существует семь типов коллагеназ, которые можно разделить на два класса, I и

II, которые в свою очередь классифицируются на основе их бактериального происхождения и на точку их гидролитического действия, таких как на молекулы коллагена. I класс ферментов воздействует на локусы вблизи концов коллагена тройной винтовой области, в то время как II класс ферментов — на внутреннюю часть молекулы (рис. 4), их совместное действие на многих участках вдоль пептидной цепи приводит к последовательному расщеплению на короткие сегменты. Оба класса имеют специально связывающие домены, которые позволяют им распознавать и расщеплять коллаген. Отличительной чертой коллагеназ является их способность оставаться активными в течении широкого диапазона pH (оптимальная pH 7,4), высокая степень специфичности субстрата, с деградацией только коллагеновых компонентов структур соединительной ткани, мощный ферментативной активности при температуре тела (37°C), отсутствие аутолизиса, а также простота в хранении и использовании.

Коллагеназа из *Clostridium histolyticum* производится с помощью бактериальной ферментации, после чего остальные коллагеназы отделяются хроматографически.

Для использования в клинической практике, для малоинвазивного лечения болезни Дюпюитрена используется высокоочищенная коллагеназа. Так, Hurst et al. (2009) в своем исследовании доказали эффективность использования коллагеназы, полученной из *Clostridium histolyticum*, для безоперационного лечения болезни Дюпюитрена. Более того, наблюдения пациентов в течение нескольких лет доказали низкий процент рецидивов заболевания [23]. Суть метода заключается в следующем: высококонцентрированная коллагеназа инъекционным путем вводится в тяж на уровне пястно-фалангового и/или межфалангового суставов, что приводит к лизису тяжа и патологических узелков, тем самым позволяя устранить контрактуру пальцев в течение суток практически без повреждения кожных покровов (рис. 5). Другими словами, коллагеназа играет роль химического скальпеля, который позволяет избирательно иссечь патологически измененные ткани, основным компонентом которых является коллаген и восстановить функцию кисти в кратчайшие сроки.

Проведенный анализ литературных данных позволяет предположить, что инъекции коллагеназы, полученной из *Clostridium histolyticum*, эффективны, а также безопасны и являются методом выбора при лечении болезни Дюпюитрена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bayat A. & McGrouther D.A. Management of Dupuytren's disease — clear advice for an elusive condition // Ann. R. Coll. Surg. Engl. — 2006. — Vol. 88. — P. 3-8.
2. Anthony S.G., Lozano-Calderon S.A., Simmons B.P. & Jupiter J.B. Gender ratio of Dupuytren's disease in the modern U. S. population // Hand (NY). — 2008. — Vol. 3. — P. 87-90.
3. Hindocha S., McGrouther D.A. & Bayat A. Epidemiological evaluation of Dupuytren's disease incidence and prevalence rates in relation to etiology // Hand (NY). — 2009. — Vol. 4. — P. 256-269.
4. Hindocha S., McGrouther D.A. & Bayat A. Epidemiological evaluation of Dupuytren's disease incidence and prevalence rates in relation to etiology // Hand (NY). — 2009. — Vol. 4. — P. 256-269.
5. Hindocha S., John S., Stanley J.K., Watson S.J. & Bayat A. The heritability of Dupuytren's disease: familial aggregation and its clinical significance // J. Hand Surg. Am. — 2006. — Vol. 31. — P. 204-210.
6. Hu F.Z. et al. Mapping of an autosomal dominant gene for Dupuytren's contracture to chromosome 16q in a Swedish family // Clin. Genet. — 2005. — Vol. 68. — P. 424-429.
7. Lucas G., Brichet A., Roquelaure Y., Leclerc A., Descatha A. Dupuytren's disease: personal factors and occupational exposure // Am J Ind Med. — 2008. — Vol. 51, № 1. — P. 9-15.
8. Tse R., Howard J., Wu Y. & Gan B.S. Enhanced Dupuytren's disease fibroblast populated collagen lattice contraction is independent of endogenous active TGF- β 2 // BMC Musculoskelet. Disord. — 2004. — Vol. 5. — P. 41.
9. Zhang A.Y. et al. Gene expression analysis of Dupuytren's disease: the role of TGF- β 2 // J. Hand Surg. Eur. — 2008. — Vol. 33. — P. 783-790.
10. Sanderson P.L., Morris M.A., Stanley J.K., Fahmy N.R. Lipids and Dupuytren's disease // J Bone Joint Surg Br. — 1992. — Vol. 74, № 6. — P. 923-927.
11. Murrell G.A. The role of the fibroblast in Dupuytren's contracture // Hand Clin. —

1991. — Vol. 7, № 4. — P. 669-80.

12. Bayat A. et al. Genetic susceptibility in Dupuytren's disease: lack of association of a novel transforming growth factor β 2 polymorphism in Dupuytren's disease // J. Hand Surg. Br. — 2002. — Vol. 27. — P. 47-49.
13. Kuhn M.A., Wang X., Payne W.G., Ko F., Robson M.C. Tamoxifen decreases fibroblast function and downregulates TGF(β 2) in Dupuytren's affected palmar fascia // J Surg Res. — 2002. — Vol. 103, № 2. — P. 146-52.
14. Goldsby R.A., Kindt T.J., Osborne B.A. Major histocompatibility complex. Kuby Immunology, fourth edition. — New York, Freeman, 2000. — P. 186.
15. Gudmundsson K.G., Arngrimsson R., Arinbjarnarson S., Olafsson A., Jonsson T. T- and B-lymphocyte subsets in patients with Dupuytren's disease Correlations with disease severity // J Hand Surg. — 1998. — Vol. 23, № 6. — P. 724-7.
16. Baird K.S., Alwan W.H., Crossan J.F. & Wojciak B. T-cell-mediated response in Dupuytren's disease // Lancet. — 2007. — Vol. 341. — P. 1622-1623.
17. Rowley D.I., Couch M., Chesney R.B., Norris S.H. Assessment of percutaneous fasciotomy in the management of Dupuytren's contracture // J Hand Surg Br. — 1984. — Vol. 9, № 2. — P. 163-4.
18. Rayan G.M. Dupuytren's disease: anatomy, pathology, presentation, and treatment // Instr Course Lect. — 2007. — Vol. 56. — P. 101-11.
19. McGrouther D.A. The microanatomy of Dupuytren's contracture // Hand. — 1982. — Vol. 14, № 3. — P. 215-36.
20. Bayat A., Cunliffe E.J., McGrouther D.A. Assessment of clinical severity in Dupuytren's disease // Br J Hosp Med (Lond). — 2007. — Vol. 68, № 11. — P. 604-9.
21. Hueston J.T. Dorsal Dupuytren's disease // J Hand Surg Am. — 1982. — Vol. 7, № 4. — P. 384-7.
22. Rayan G.M. Palmar fascial complex anatomy and pathology in Dupuytren's disease // Hand Clin. — 1999. — Vol. 15, № 1. — P. 73-86.
23. Hurst L.C., Badalamente M.A., Hentz V.R., Hotchkiss R.N., Kaplan F.T., Meals R.A., Smith T.M., Rodzvilla J. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture // N Engl J Med. — 2009. — Vol. 361 (10). — P. 968-79.