

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ОВЧИННИКОВА

Екатерина Константиновна

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ АУТОЛОГИЧНЫХ
РЕГЕНЕРАТИВНЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ДЮПЮИТРЕНА

3.1.8. Травматология и ортопедия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Гильфанов Сергей Ильсуверович

Москва 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Социальная значимость контрактуры Дюпюитрена.....	12
1.2 Патогенетические основы болезни Дюпюитрена.....	13
1.2.1 Генетические факторы.....	13
1.2.2 Внутренние факторы.....	15
1.2.3 Патогенез рецидива болезни Дюпюитрена.....	17
1.3 Факторы, предрасполагающие развитие болезни Дюпюитрена.....	19
1.4 УЗИ ладонного невроза в диагностике и в тактике ведения пациентов с болезнью Дюпюитрена.....	21
1.5 Лечение болезни Дюпюитрена.....	23
1.5.1 Консервативное лечение болезни Дюпюитрена.....	24
1.5.2 Методики открытого хирургического лечения болезни Дюпюитрена.....	25
1.5.3 Малоинвазивные методики лечения болезни Дюпюитрена.....	27
1.6 Патогенетическое применение липофилинга и стромально-васкулярной фракции (СВФ) в лечении болезни Дюпюитрена.....	34
1.7 Показания и противопоказания к применению методики малоинвазивного лечения с использованием клеточного концентрата.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Дизайн исследования.....	41
2.2 Материалы исследования.....	44
2.3 Методы исследования.....	47

2.4 Методики статистической обработки данных.....	53
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ УЗ-ПАРАМЕТРОВ ОЦЕНКИ ЛАДОННОГО АПОНЕВРОЗА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ.....	54
3.1 Характеристика нормального ладонного апоневроза.....	54
3.2 Исследование ладонного апоневроза у пациентов с контрактурой Дюпюитрена.....	57
ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ.....	63
4.1 Методика малоинвазивного лечения с введением СВФ.....	63
4.2 Методика малоинвазивного лечения без введения СВФ.....	70
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ.....	72
5.1 Результаты исследования пациентов группы с введением СВФ.....	72
5.2 Результаты исследования пациентов группы без введения СВФ.....	75
5.3 Сравнительная оценка эффективности лечения двух групп.....	79
5.4 Сравнительный анализ групп по количеству рецидивов и осложнений....	84
5.5 Клинические примеры.....	86
5.5.1 Клинические примеры пациентов с введением СВФ.....	86
5.5.2 Клинические примеры пациентов без введения СВФ.....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109
ПРИЛОЖЕНИЕ А	126

ПРИЛОЖЕНИЕ Б	129
---------------------------	------------

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Болезнь Дюпюитрена — наследственное доброкачественное хроническое прогрессирующее заболевание, которое приводит к фиброзным изменениям ладонной фасции и прилегающих мягких тканей, вызывает контрактуру тканей вдоль линий механического напряжения, ограничивая разгибание пальцев.

Согласно данным всеобъемлющего систематического обзора и метаанализа с общим объемом выборки 6628506 человек, проведенного группой исследователей из Ирана, Великобритании, Малайзии, распространенность болезни Дюпюитрена в мире составила 8,2%, что подтверждает мировую актуальность проблемы [122].

Наиболее распространенные методики, используемые в настоящее время для лечения болезни Дюпюитрена, включают: игольчатую апоневротомию [9, 92], инъекции коллагеназы [40, 103], ограниченную (сегментарную) фасциэктомию (золотой стандарт) [39, 43, 93], лучевую терапию [25, 32, 41, 52]. Решение об использовании конкретной методики должно основываться на сочетании факторов, включая: степень тяжести контрактуры, степень вовлечения в патологический процесс суставов, вероятность рецидива и осложнений, а также на опыте врача в проведении процедуры [32].

Одним из основных методов лечения патологии является хирургический, который представлен широким многообразием методик и техник, из которых для лечения контрактуры Дюпюитрена пациентам молодого возраста предпочтение отдается субтотальной апоневрэктомии [43, 75]. Данный выбор обусловлен попыткой снижения риска последующего рецидива, но не исключает осложнений, связанных с заживлением ран, а также увеличивает срок послеоперационной реабилитации. Пациентам 70 лет и старше рекомендовано применение малоинвазивных методик, недостатком которых является возможный рецидив [4]. Ввиду коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста, а также желания молодых пациентов уменьшить срок послеоперационной реабилитации и

временной нетрудоспособности, приходится нередко прибегать к использованию малоинвазивных методик лечения. Одной из таковых является игольчатая апоневротомия, которая осуществляется путем механического разрушения хорд рубцово-измененного ладонного апоневроза с помощью чрескожного введения игл. Однако, отсутствие радикального иссечения ладонного апоневроза, отсутствие воздействия на патогенетический механизм фиброза приводят к высокому риску рецидива.

С внедрением методик пластической хирургии в лечении контрактуры Дюпюитрена широкое распространение стали получать методики комбинированного хирургического лечения с трансплантацией аутологичной жировой ткани — липофилингом [5, 61]. В состав жировой ткани (которая происходит из эмбриональной мезенхимы) у взрослого человека помимо жировых клеток входят клетки стромально-васкулярной фракции: преадипоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, периваскулярные фибробласты, поддерживающая волокнистая коллагеновая строма и ряд иммунных клеток, таких как макрофаги жировой ткани [52, 69, 97, 107]. Легкодоступный, в отличие от костного мозга, материал может быть получен в достаточном количестве при липоаспирации подкожного жира под местной анестезией [12].

Проведенные А.А. Боговым и соавторами исследования по применению игольчатой апоневротомии в сочетании с липофилингом [5] доказали ее эффективность у пациентов со II-III степенью контрактуры, отметили быстрое восстановление объема движений в суставах пальцев кисти, восстановление функции (в первые сутки после операции). Результативность методики может быть объяснена мультинаправленным действием стромально-васкулярной фракции. Оно включает прямое влияние на патологический субстрат апоневроза: стромальные клетки жировой ткани (adipose tissue-derived stromal cells) ингибируют пролиферацию сократительных миофибробластов, которые являются ключевыми факторами, ведущими к развитию фиброза [138]. Кроме того, аутологичные стромальные клетки оказывают иммуномодулирующее [97], антифибротическое

[51, 38], противовоспалительное [69], антиоксидантное действие [125], а также стимулируют неоангиогенез [107].

Отсутствие патогенетического лечения, оказание хирургической помощи преимущественно пациентам уже с III–IV степенью патологии при многообразии применяемых на сегодняшний день методик лечения заболевания сохраняют высоко актуальной проблему борьбы с рецидивом и прогрессированием заболевания.

Цель исследования

Совершенствование диагностических возможностей и повышение эффективности малоинвазивного лечения болезни Дюпюитрена путем применения методики подкожной игольчатой апоневротомии с аутотрансплантацией аспирата жировой ткани и стромально-васкулярной фракции.

Задачи исследования

1. Выработать протокол УЗИ ладонного апоневроза в норме и при патологии.
2. Применить методы УЗИ для оценки состояния ладонного апоневроза у пациентов с болезнью Дюпюитрена, определив клинически значимые параметры для предоперационного и отдаленного контроля, а также оценить прогностическую значимость метода.
3. Разработать и внедрить методику малоинвазивного лечения болезни Дюпюитрена с комбинированным применением липофилинга и стромально-васкулярной фракции.
4. Провести анализ и сравнить результаты применения малоинвазивных методик лечения болезни Дюпюитрена на примере игольчатой апоневротомии с липофилингом и введением стромально-васкулярной фракции в динамике, оценить процент рецидивов заболевания.

Научная новизна исследования

1. Предложены критерии УЗИ диагностики и выработан протокол оценки интактного и пораженного ладонного апоневроза, доказана роль и диагностическая значимость метода в предоперационном и отдаленном контроле параметров апоневроза при болезни Дюпюитрена.

2. Предложена и впервые применена методика малоинвазивного лечения болезни Дюпюитрена с комбинированным применением липофилинга и стромально-васкулярной фракции (патент на изобретение RU 2830989 от 28 ноября 2024 г.).

3. Сравнительно доказана высокая эффективность применения комбинированной методики игольчатой апоневротомии с введением стромально-васкулярной фракции при малоинвазивном лечении болезни Дюпюитрена.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Ультразвуковые характеристики патологически измененного ладонного апоневроза позволяют определить тактику лечения пациента, минимизировать риск ятрогенных осложнений в виде повреждения целостности сухожилия, сосудисто-нервных пучков благодаря предоперационному планированию, а также позволяют объективизировать результаты лечения в послеоперационном периоде и прогнозировать риск возможного рецидива контрактуры, играя важную роль в исследовательской и практической деятельности врача.

2. Применение аутологичных регенеративных клеток при малоинвазивном лечении контрактуры Дюпюитрена позволяет улучшить результаты лечения патологии.

3. Полученные результаты могут служить предпосылкой для дальнейших исследований роли стромально-васкулярной фракции в звеньях патогенеза болезни Дюпюитрена.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативностью выборки пациентов (группы пациентов сопоставимы по полу ($p=0,6$), возрасту ($p=0,31$), степени контрактуры ($p=0,92$), локализации ($p=0,6$) фиброза), использованием современных клинических, инструментальных методов обследования. В исследование включено достаточное число наблюдений, что позволило обеспечить статистическую значимость выводов.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием валидных методов анализа. Полученные оценки характеризуются высоким уровнем доверительной вероятности ($p < 0,05$), а сформулированные выводы согласуются с задачами исследования и не противоречат данным современной научной литературы.

Методология и методы диссертационного исследования

В ходе диссертационного исследования был произведен анализ литературных данных, а также результатов исследования двух групп пациентов, включающих применение малоинвазивных методик в совокупности с введением аутологичных регенеративных клеток в лечении контрактуры Дюпюитрена, разработаны протоколы УЗИ оценки ладонного апоневроза. Применение методик осуществлялось на базе ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ в период с 2020 г. по 2023 г.

Оценка результатов лечения включала измерение параметра угла сгибательной контрактуры в пред- и в послеоперационном периоде, через 6-12-24 месяцев после проведенного лечения, УЗИ регистрацию инструментальных параметров ладонного апоневроза, определение баллов шкал опросников DASH, EQ-5D-3L в предоперационном периоде, а также через 24 месяца после лечения. Статистическая обработка материала выполнялась при помощи ПК, используя средства Excel пакета Microsoft 365, а также программы для статистической обработки данных RStudio версии 2024.12.1.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование УЗИ протоколов в диагностике болезни Дюпюитрена позволяет корректно осуществить дифференциальную диагностику и определить стадию заболевания, произвести предоперационное планирование, снизить риск ятрогенных осложнений, а также оценить прогностический критерий прогрессирования — толщину ладонного апоневроза в динамике после проведенного лечения.

2. Методика лечения болезни Дюпюитрена в объеме игольчатой апоневротомии, липофилинга и последующего введения стромально-васкулярной фракции позволяет повысить эффект малоинвазивной терапии — уменьшить угол сгибательной контрактуры пальцев кисти, улучшить функцию конечности, снизить вероятность рецидива заболевания.

Апробация работы и тематические публикации

Основные положения работы представлены на VIII Пироговском форуме травматологов-ортопедов, г. Москва 16 ноября 2023 г., Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием ФГБУ ДПО «ЦГМА», г. Москва 16 апреля 2024 г., V конгрессе ортобиология 2024 «Консенсусы в клинической практике», г. Москва 20 апреля 2024 г., VI конгрессе ортобиология 2025 «Инновационные технологии в клиническую практику», г. Москва 19 апреля 2025 г., научно-практической конференции молодых ученых ФГБУ ДПО «ЦГМА», г. Москва 22 апреля 2025 г.

По теме исследования опубликовано 9 печатных работ: 4 тезиса на научно-практических конференциях, 1 патент на изобретение, 2 статьи в рецензируемых ВАК журналах, 2 статьи в МБЦ Scopus.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования внедрены в практический процесс на базе ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», используются в учебном процессе для ординаторов, аспирантов и врачей,

проходящих программу дополнительного образования на базе кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провела обзор научных трудов по проблеме исследования, выполнила анализ литературных данных. Лично проводила отбор пациентов для участия в исследовании согласно критериям включения и невключения, в большинстве случаев самостоятельно выполняла клинический осмотр, применяла инструментально-диагностические методы исследования, а также непосредственно участвовала в разработке и практическом внедрении методики малоинвазивного лечения с применением стромально-васкулярной фракции. Исследователь проводила наблюдение за пациентами, сбор и анализ данных с последующим ведением электронной базы для выполнения статистического анализа. Проводила подсчет, статистическую обработку всех данных исследования. Единоличное авторство работы отражено во всех главах исследования.

Объем и структура диссертации

Работа представлена на 130 страницах и состоит из титульного листа, оглавления, введения, пяти глав, заключения, выводов, списка сокращений и литературы, включающего работы отечественных и зарубежных авторов, приложения. Содержит 4 таблицы, 46 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Социальная значимость контрактуры Дюпюитрена

Болезнь Дюпюитрена (БД) является наиболее распространенным генетическим заболеванием соединительных тканей, и, как показывают многочисленные исследования, существует значительная связь между БД, генетикой и семейным анамнезом [36, 59, 128, 143].

R. Lanting и соавторы [82] в своем обзоре распространенности БД у населения западных стран приводят данные о возрастной тенденции роста встречаемости патологии. Так средняя распространенность в зависимости от возрастных показателей составила 12% – 55 лет, 21% – 65 лет, 29% – 75 лет, а общая распространенность заболевания среди западных стран достигает от 0,6% до 31,6%.

Прогрессирование заболевания варьируется. Определенная степень сгибательной деформации, которая может ухудшить функцию руки со временем, развивается примерно у 20%–40% пациентов. Действительно, контрактура может значительно ограничить повседневную деятельность, включая уход за собой и занятость, а также снизить качество жизни, связанное со здоровьем [83].

Контрактура Дюпюитрена (КД) — заболевание пожилых людей. По мере старения населения медицинская актуальность и социально-экономическая значимость патологии возрастают.

Системность, неясность этиологии, вариабельность степени тяжести, а также отсутствие болезнь-модифицирующего или профилактического лечения сохраняют актуальность проблемы до настоящего времени.

1.2 Патогенетические основы болезни Дюпюитрена

Патологическому процессу развития КД способствует множество факторов как генетически обусловленных [59, 36], так и иммунных [91], например активаторы факторов роста [23, 21], цитокины [48], свободные радикалы [18].

Патофизиология заболевания основана на миофибробластах, происходящих от фибробластов, вырабатывающих коллаген и имеющих цитоплазматические миофибриллы, способные к сокращению и вызывающие сокращение фиброзных тяжей, тем самым приводя к развитию контрактуры суставов и мягких тканей [20].

1.2.1 Генетические факторы

На сегодняшний день нет генетического теста, способного выявить наличие БД. Ни один ген не был идентифицирован в качестве основной причины. Ojwang и коллеги [109] в своем исследовании 2010 года провели полногеномное сканирование ассоциаций для поиска участков генома, которые могут играть роль в развитии БД, идентифицируя ассоциированные участки в хромосомах 6, 11 и 16.

Сообщество исследователей Канады и Франции отмечают, что первые семейные агрегированные исследования, проведенные в 1940-х годах, подтвердили семейный анамнез у 40% пациентов с БД. Анализ 92 британских пациентов подтвердил семейную агрегацию: 41% пациентов имели положительный семейный анамнез, риск рецидива у сибсов составил 2,9. При семейных формах выявлены более ранний дебют (49 против 55 лет при отсутствии семейного анамнеза), повышенная тяжесть (23,1% против 15,5%), тенденция к большему числу пораженных пальцев и частому экстрапальмарному вовлечению (болезнь Леддерхозе, болезнь Пейрони). Данные о фенотипической конкордантности у монозиготных близнецов противоречивы [59, 87].

Ассоциация HLA с БД несколько раз исследовалась в литературе с противоречивыми или нереплицируемыми результатами, из чего следует возможная роль в БД предкового гаплотипа HLA A1-B8-DR3 [128]. Исследование «случай-контроль» среди населения Великобритании показало генетическую связь БД с группой аллелей, кодирующих субъединицу бета-1 молекулы HLA-DR. Эта HLA-DRB1*15 группа аллелей присутствовала у 37% пациентов по сравнению с 21% здоровых людей, что обуславливало в 2,3 раза более высокий риск развития БД у ее носителей [36]. Патофизиологически эта генетическая ассоциация еще не объяснена.

А. Bayat и соавторы [26] выявили группу пациентов с типом наследования БД, передающимся по материнской линии. Было обнаружено, что в этой когорте имеется мутация митохондриального генома, затрагивающая область 16s рибосомальной РНК митохондрий, что приводит к образованию свободных радикалов и нарушению апоптоза в ткани ладонного апоневроза.

Процесс начала/активации заболевания индуцирует экспрессию генов для начала пролиферации миофибробластов [27]. Исследования, включая работу А. Y. Zhang и соавторов, выявили более 20 активируемых генов [150]. К ним относятся известные маркеры, такие как гладкомышечный актин, фибронектин и TGF- β 2, а также ранее не ассоциированные с БД гены: COL5A2, COL8A1, CNTN1, LRRC17 и онкоген Maf- β [150]. Онкоген Maf- β , изначально идентифицированный в ретровирусе, вызывающем мышечно-апоневротические фибросаркомы [105], способен трансформировать фибробласты. Его локализация в α -гладкомышечном актин-положительных миофибробластах в фиброзных тяжах БД [84] и гистопатологическое сходство ранней стадии БД с фибросаркомой [50] указывают на его важную роль в патогенезе. Генетические исследования крупных когорт подтвердили эту связь, выявив, что 3 из 9 ассоциированных с БД хромосомных локусов связаны именно с геном Maf- β [47].

Кроме того, в развитие БД вовлечены сигнальные пути WNT. Аномальная передача сигналов, особенно по каноническому пути с активацией β -катенина, регулирует экспрессию генов, влияя на пролиферацию и выживаемость клеток

[149, 95]. Это подтверждается данными полногеномных исследований, которые показали, что 6 из 9 локусов риска БД содержат гены пути WNT (WNT2, WNT4, SFRP4, SULF1, WNT7B, RSPO2) [47], а метаанализы нашли дополнительные доказательства его вовлеченности [28]. Дополнительным механизмом гиперактивации этого пути у части пациентов является снижение экспрессии микро-РНК, которые в норме его ограничивают, что ведет к нарушению регуляции генов-мишеней (WNT5A, ZIC1, TGF- β 1) [96]. Таким образом, патогенез БД представляет собой сложное взаимодействие активации специфических генов (включая онкоген *Ma-f*- β) и нарушения ключевых сигнальных путей, главным образом WNT.

1.2.2 Внутренние факторы

Отдельную роль в развитии БД отдают ишемии и свободным радикалам [18]. Микроангиопатия и ишемия ладонной фасции — процессы, являющиеся последствием травмы. В результате сосуды окружаются фибробластами и утолщенными базальными пластинками, что сужает их просвет. Ишемия, вызванная травмой, приводит к каскаду реакций: расщеплению АТФ до гипоксантина и ксантина, а также преобразованию ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу. Последняя высвобождает супероксидные радикалы, которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию фибробластов и выработку цитокинов. Это усиливает утолщение сосудистой стенки, еще больше снижает кровоток и усугубляет ишемию, замыкая порочный круг [18].

В настоящее время большое внимание в развитии заболевания придают механотрансдукции — процессу, при котором клетки, воспринимая механические силы, меняют свою биохимию и экспрессию генов. Этот феномен С. Eaton описывает как клеточную гиперреакцию на механическое воздействие [48]. Основным медиатором патологического фиброза при БД считается цитокин TGF- β . Он активно вырабатывается и активируется в ткани ладонного апоневроза, а

вовлеченные клетки проявляют к нему повышенную чувствительность. TGF- β регулирует синтез ключевых компонентов матрикса (коллаген, фибронектин) и их регуляторов [119]. Все три изоформы TGF- β ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$) обнаруживаются в фибробластических узлах при БД, а методом ПЦР подтверждена их повышенная экспрессия [23]. Цитокин высвобождается различными клетками, участвующими в фиброзе и воспалении (фибробластами, макрофагами, лимфоцитами и др.).

При окрашивании патологической ткани при БД М. А. Badalamente и соавторы [22] обнаружили в фибробластах, миофибробластах и эндотелиальных клетках капилляров наличие TGF- $\beta 1$, а присутствие TGF- $\beta 2$ зарегистрировано только в миофибробластах. TGF- β запускает дифференцировку фибробластов в миофибробласты и стимулирует клетки к выработке коллагена. В фиброзных тяжах при БД повышено содержание коллагена III типа, что приводит к его преобладанию над I типом. Это связано с высокой плотностью фибробластов, снижающих выработку коллагена I типа [100]. Стимуляция клеток факторами роста усиливает синтез коллагена III типа, снижает апоптоз фибробластов и вызывает дисбаланс между коллагеназами и их ингибиторами [18].

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) также участвует в патогенезе БД. Он связан с миофибробластами в гиперклеточной пролиферативной фазе. Связавшись с поверхностными рецепторами клеточной мембраны, PDGF активирует внутриклеточную активность, включая усиление синтеза белка, увеличение продукции коллагена III типа и реорганизацию актиновых филаментов. Он также действует синергетически с другими факторами роста, стимулируя пролиферацию клеток [21]. Также при КД повышается активация дополнительных факторов роста и цитокинов: фактор роста фибробластов, TGF- α , эпидермальный фактор роста и интерлейкин (IL)-1 [18].

Наиболее распространенным цитокином в ткани при БД является IL-1. Он активирует тромбоциты и макрофаги, что приводит к выработке факторов роста, пролиферации фибробластов и миграции клеток Лангерганса. В пролиферативной стадии активированные миофибробласты образуют внутриклеточные пучки α -гладкомышечного актина [133]. На этой стадии их экспрессия максимальна, в

дальнейшем снижается на инволюционной и отсутствует на остаточной [131]. Пучки α -гладкомышечного актина через интегрины связываются с внеклеточными фибриллами фибронектина (3-5 нм и 10-13 нм в диаметре) [132]. Создаваемое сократительное усилие передается через фибронектиновые комплексы окружающим тканям, что вызывает контрактуру.

Результаты исследования ладонного апоневроза у пациентов с БД, опубликованные американскими учеными (во главе с J. Walthall), подтверждают иммунный характер патологии [141]. В узелках Дюпюитрена обнаружено около 10% иммунных клеток (макрофаги, лимфоциты), секретирующих провоспалительные цитокины (IL-6, IL-8, TNF). Плотные Т-клеточные инфильтраты и экспрессия ограниченных Т-клеточных рецепторов указывают на аутоиммунный процесс, опосредованный Т-клетками [90, 91]. Предполагается, что реакцию запускает аутоантиген, вызывающий микрососудистые изменения в кисти.

Таким образом, приведенные многочисленные исследования подтверждают важность рассмотрения процесса ишемии и нарушения васкуляризации апоневроза не только с точки зрения воздействия внешнего механического фактора, но и внутренних процессов, запуск которых может иметь аутоиммунный генез.

1.2.3 Патогенез рецидива болезни Дюпюитрена

Болезнь Дюпюитрена — хроническое заболевание, которое нельзя вылечить только хирургическим путем. После хирургической резекции может наступить ремиссия, или ранний рецидив. Причины раннего рецидива остаются спорными.

Рецидив БД — это развитие новой патологической ткани в зоне ранее проведенного лечения. Распространение или прогрессирование подразумевает распространение новой патологической ткани вне области операции [67].

В 2017 г. группой ученых было принято определение рецидива, как более чем 20-градусную контрактуру в любом из пролеченных суставов, возникшую через год после лечения при сравнении с данными от 6 недель после лечения [72].

В 1963 г. J. T. Hueston ввел [65], а в 2006 г. S. Hindocha [59] дополнил понятие диатеза Дюпюитрена. Такие факторы, как отягощенный семейный анамнез, двустороннее поражение, раннее начало заболевания (моложе 50 лет), наличие эктопических поражений (болезнь Ледерхозе, болезнь Пейрони, подушечки Гаррода), мужской пол, этническая принадлежность, являются предвестниками рецидива [120]. По данным исследования S. Hindocha, определение степени диатеза Дюпюитрена может оказаться полезным клиническим инструментом для прогнозирования результатов хирургического лечения, а также определения объема хирургического вмешательства [59]. Так было предположено, что людям с сильным диатезом следует проводить более агрессивное хирургическое лечение. Например, выполнение дермофасциэктомии может снизить риск рецидива [35].

Высказано предположение, что неадекватное удаление фиброзной ткани во время операции является причиной рецидива. Если патологическая ткань удалена не полностью, то миофибробласты могут индуцироваться, вызывая локальную гиперплазию оставшейся ткани, и проявляться как рецидив БД [86]. Однако J. T. Hueston опроверг зависимость полноты объема хирургической помощи от вероятности рецидива заболевания. Он предположил, что именно диатез определяет возможность рецидива.

М. А. Bisson и соавторы предположили [30], что локальная травма хирургического иссечения и естественная реакция заживления ран приведут к трансформации фибробластов. Воздействие стимула приведет к высвобождению большого количества TGF- β 1, и любая остаточная патологическая ткань будет восприимчива к стимуляции, трансформации миофибробластов, пролиферации клеток, отложению коллагена и формированию рецидива заболевания.

Высокая частота послеоперационных рецидивов сподвигла французских ученых к исследованию. Они подтвердили, что надежным методом прогнозирования риска рецидива заболевания является определение гистологической стадии. Так наибольшая частота рецидивов в группе с пролиферативной, наименьшая с фиброзной стадией болезни [24]. Проллиферативная стадия характеризуется повышенной активностью фибробластов

и образованием высококлеточных узлов в ладонной фасции. Фиброзная — исчезновением миофибробластов и изменением преобладающего типа коллагена с типа III на тип I (менее клеточная с повышенным количеством плотного и гиалинового коллагена) [80]. Корреляции диатеза Дюпюитрена и гистологической стадии болезни не установлено.

1.3 Факторы, predisposing развитие болезни Дюпюитрена

Существуют факторы и состояния, наличие которых у пациента свидетельствуют о predisposedности к развитию БД. Так J. T. Hueston [65] ввел понятие «диатез» Дюпюитрена. Исследователь отметил, что у таких пациентов чаще развивался рецидив, чем распространение. Рецидив — развитие новой фиброзной ткани в области предыдущей операции. Распространение — вовлечение в фиброзный процесс ладонного апоневроза вдали от исходного места хирургического вмешательства.

Из публикации S. Hindocha в 2006 г. следует, что наличие диатеза указывает на степень тяжести или агрессивности заболевания (заболевание может прогрессировать быстрее и вызывать более тяжелые контрактуры), предсказывая послеоперационный исход [60, 74]. Согласно другим источникам, курение в анамнезе, злоупотребление алкоголем [142], ручной труд, прямой контакт с вибрацией [56] или травма [98, 70], сахарный диабет [55], мужской пол, эпилепсия являются факторами риска развития и прогрессирования заболевания [45, 74].

Старение, курение, сахарный диабет приводят к микроангиопатии и ишемии пальмарной фасции. Потребление этанола способствует превращению ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу [129]. Все вышеперечисленные факторы приводят к высвобождению свободных радикалов.

Поскольку фибробласты БД также демонстрируют пониженную экспрессию антиоксидантных белков, они не могут эффективно бороться с повышением уровня

активных форм кислорода (АФК), что может в дальнейшем способствовать их аберрантной пролиферации [124].

Травма или перенапряжение — генерация IL-1, а также других воспалительных клеток и цитокинов способна стать пусковым фактором в активации патологического фиброза [106]. Нарушение васкуляризации в результате микротравмы, отек, способны вызывать ишемию пальмарной фасции, что запустит процесс гиперпролиферации фибробластов.

В патогенезе БД участвуют Т- и В-лимфоциты. Исследования показывают, что TGF- β , который вызывает нарушение регуляции пролиферации фибробластов при БД, продуцируется воспалительными клетками [136].

Иммунные клетки также могут быть ответственны за повышенный уровень интерлейкинов. ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-1 наблюдаются в тканях при БД и, возможно, играют роль в развитии фиброза [90, 68]. Аналогичным образом, было показано, что TNF- α , цитокин, участвующий в системном воспалении, активируется в тканях при БД и может работать с передачей сигналов WNT [115], вызывая фиброз, наблюдаемый в болезненном состоянии [53, 139, 88].

Исследование группы скалолазов, проведенное учеными Великобритании, показало, что распространенность болезни и раннее начало заболевания выше у альпинистов, по сравнению с общей популяцией, что подтверждает гипотезу - повторяющееся напряжение ладонной фасции является значимым фактором в развитии болезни [85].

Североевропейское происхождение также заинтересовало ученых, как фактор предрасполагающий к заболеванию. Установлено, что БД наиболее распространена среди представителей европеоидной расы Северной Европы. Это одно из наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний соединительной ткани с распространенностью 30% среди норвежского населения в возрасте старше 60 лет [58].

Редкость заболевания в африканских популяциях побудила исследователей определить, унаследованы ли какие-либо из распространенных вариантов генов от неандертальцев. В проведенном метаанализе трех биобанков лиц европейского

происхождения был обнаружен 61 вариант генома, связанный с болезнью Дюпюитрена, 3 локуса из которых содержат аллели неандертальского происхождения [17].

Анализ генетического сцепления БД был проведен в семье из 17 человек, проживающей на территории Швеции, страдающих БД в течение пяти поколений. Выявлен аутосомно-доминантный тип передачи с высокой, но неполной пенетрантностью в возрасте 50 лет [64].

Также среди факторов предрасполагающих к развитию БД выступает мужской пол. Эпидемиологические данные подтверждают, что заболевание наиболее распространено среди мужчин, составляющих 80-90% от общего числа пациентов [24]. Существует предположение, что данная гендерная асимметрия может быть связана с экспрессией рецепторов андрогенов в ладонном апоневрозе, который, таким образом, представляет собой ткань-мишень для воздействия мужских половых гормонов [111, 112].

1.4 УЗИ ладонного апоневроза в диагностике и в тактике ведения пациентов с болезнью Дюпюитрена

Общепринятым стандартом оценки стадии заболевания, степени выраженности контрактуры является физикальный осмотр кисти [34]. Возможность единовременной оценки стадии заболевания, вовлеченности в патологический процесс анатомических структур (сосудисто-нервных структур, оболочек сухожилия), разработки индивидуального алгоритма лечения и объективизации его результатов, позволяет применять инструментальные методы. Одним из таковых является ультразвуковое исследование (УЗИ) ладонного апоневроза. Ультразвук дает как статическую (локализация и степень вовлеченности в фиброзные изменения апоневроза, размеры фиброзного очага, эхогенность, эластография), так и динамическую (определение подвижности сухожилия, регистрация микрокровотока) оценку ладонного апоневроза [94].

Знакомство с визуализацией особенностей ладонного фиброматоза может помочь отличить это заболевание от различных других образований. Несколько доброкачественных и злокачественных поражений кисти могут имитировать ладонный фиброматоз, включая эпителиоидные саркомы, гигантоклеточные опухоли сухожильного влагалища, ганглиозные кисты [117]. Гипоэхогенное образование, поверхностно расположенное по отношению к сухожилию сгибателя пальцев на уровне головки пястной кости, где длина поражения больше ширины, является характерным УЗ-описанием для ладонного фиброматоза и помогает исключить другие диагнозы [147].

Предоперационная ультразвуковая визуализация, включая доплерографию для оценки кровотока в пальцевых артериях [49, 134, 121], является обязательным этапом планирования игольчатой апоневротомии. Она позволяет идентифицировать смещенные сосудисто-нервные пучки и определить безопасную траекторию ввода иглы, что минимизирует риск ятрогенного повреждения анатомических структур.

БД характеризуется двумя патологическими образованиями: узелками и фиброзными тяжами, которые особенно хорошо наблюдаются на продольных срезах УЗИ [42]. Определение эхогенности при узловой форме заболевания имеет важное значение для выбора методики лечения. Прямое хирургическое вмешательство в ранней пролиферативной стадии узла может увеличить риск рецидива (70% против 18%) [42]. Таким образом, демонстрация клеточности такого узла представляет собой важную информацию для определения терапии.

На УЗИ «молодой» узелок (гистологически — ранняя пролиферативная фаза заболевания), гипоэхогенный по сравнению с сухожилием, отличается отсутствием анизотропии, часто имеет обильную васкуляризацию при доплерографии. Более «старый» узел (менее клеточный, характеризуются повышенным содержанием коллагена при гистологическом исследовании), по сравнению с «молодыми» узлами, выглядит изо- или гиперэхогенным по отношению к сухожилию [99] и негиперваскулярен из-за фиброза и рубцовой ткани.

В дополнении к УЗИ режимам для исследования ладонного апоневроза может применяться компрессионная эластография. Она визуализирует эластичность тканей с помощью цветовой кодировки (синий — низкая плотность, красный — высокая), что позволяет оценивать фиброз. Пораженные участки (утолщенный апоневроз, узлы) визуализируются как плотные структуры красного цвета [135]. Расчет коэффициента деформации (Strain Ratio) дает числовую оценку параметра плотности, объективизируя данные для мониторинга динамики патологии и результатов лечения.

1.5 Лечение болезни Дюпюитрена

Несмотря на существующий спектр методов лечения контрактуры Дюпюитрена от миниинвазивных (игольчатая апоневротомия, инъекции коллагеназы) до хирургических (ограниченная фасциэктомия, «золотой стандарт») и консервативных (лучевая терапия) — выбор между ними остается клинической дилеммой. Критериями определения лечебной стратегии служат стадия заболевания, степень суставных нарушений, прогнозируемая частота рецидивов и осложнений, а также компетенция и технические возможности хирурга [75]. Отсутствие этиопатогенетического лечения и преимущественное оказание помощи пациентам с высокой степенью деформации определяют сохранение высокой частоты рецидивов и подчеркивают актуальность данной проблемы.

1.5.1 Консервативное лечение болезни Дюпюитрена

Среди методик, применяемых при лечении ранних стадий БД, отмечают: мануальные методы, лучевую терапию, инъекции коллагеназы, стероидов, применение иммунодепрессивных препаратов [153].

При начальных стадиях КД многие пациенты рассматривают первичную консервативную терапию как вариант лечения. Она включает в себя использование различных видов ортезов, ЛФК, лазер, ударно-волновую терапию [130, 146].

Согласно голландскому междисциплинарному руководству по БД, первичная консервативная терапия не может рекомендоваться в качестве первичного лечения заболевания [75]. Систематический обзор нехирургических методик лечения [101], выполненный коллегами, свидетельствует о том, что комплексное применение консервативных методик (ультразвука, ночного ортезирования ладонными шинами, упражнений на растяжку и массажа) на ранней стадии заболевания приводит к положительному функциональному результату (увеличивался градус активного разгибания, силы хвата). Однако, ввиду качественной и количественной нерепрезентативности выборки в приведенных исследованиях данные методики нельзя считать доказательными. Применение ударно-волновой терапии для уменьшения выраженности симптомов заболевания оценено докторами Исфаханского университета, и свидетельствует о тенденции к снижению интенсивности боли до 14 недель от даты терапии [130, 79].

Лучевая терапия. На сегодняшний день имеются ограниченные доказательства эффективности лучевой терапии. Вопрос механизма действия остается открытым, однако, считается, что гистологические изменения при болезни Дюпюитрена можно сравнить с образованием келоида, и митотический цикл фибробластов можно прервать с помощью радиотерапии, снизив развитие и скорость роста последних, а также миофибробластов [41, 52].

Систематический обзор статей применения методики, опубликованный в *Journal of Hand Surgery (American Volume)* свидетельствует, что наиболее

распространенная доза лучевой терапии составляла 30 грей [32]. Однако ее эффективность сомнительна более чем в 50% исследований, с прогрессированием болезни у 3–10% пациентов [101]. Эффективность снижается при увеличении степени контрактуры [25]. Побочные эффекты включают сухость, эритему, отек и атрофию кожи. Сообщений о радиационно-индуцированных опухолях нет, но риск мутаций существует. Расчетный риск смертельного онкопроцесса составляет 0,02–0,05% для среднего возраста, увеличиваясь для молодых (до 25 лет) и снижаясь для пожилых (старше 60 лет). Ввиду низкой доказательности Голландское руководство рекомендует применять методику лишь в рамках клинических испытаний [75].

1.5.2 Методики открытого хирургического лечения болезни Дюпюитрена

Среди открытых хирургических вмешательств при БД в настоящее время выделяют: фасциэктомию, дермофасциэктомию. Когда в 1960-х годах радикальная фасциэктомия (РФ) доказала неэффективность, были внедрены менее радикальные резекции, такие как ограниченная (ОФ) или сегментарная фасциэктомия (СФ) [10], при которых удаляются только сегменты патологических тяжей [43].

В настоящее время для лечения контрактуры Дюпюитрена пациентам молодого возраста, с целью снижения риска последующего рецидива, предпочтение отдается ОФ, которая не исключает развитие за собой осложнений, связанных с заживлением ран, а также увеличивает срок послеоперационной реабилитации. Пациентам 70 лет и старше рекомендовано применения малоинвазивных методик, недостатком которых зачастую является рецидив [5]. Возможные осложнения ОФ также включают стойкое онемение в областях ранее расположенного фиброзного тяжа, повышенную чувствительность к холоду, скованность с кумулятивным риском 3,6–39,1%; совокупный риск серьезных осложнений, таких как повреждение сосудисто-нервных структур, составляет 15,7% [44].

При СФ общая частота осложнений ниже, чем при ОФ, с кумулятивным риском 0–5,6%. Преимуществами СФ являются: более быстрое восстановление, меньшая послеоперационная боль, отсутствие скованности [93, 39].

Фасциэктомия противопоказана пациентам, для которых невозможна длительная операция, длительное восстановление или надлежащая послеоперационная терапия. Если нехватка кожи ограничивает возможность расширения оперативного доступа, рекомендована ОФ, а не СФ для возмещения дефицита ткани кожными лоскутами. Если наблюдается диффузное узловое поражение кожи или локальные лоскуты не позволяют устранить дефицит кожи, приоритетной методикой рассматривается дермофасциэктомия [144].

Одной из открытых методик хирургической борьбы с рецидивами контрактуры является дермофасциэктомия. Согласно ей, пораженная фасция удаляется вместе с покрывающей ее кожей. Затем дефект закрывается полнослойным кожным трансплантатом [1]. Преимуществом дермофасциэктомии является низкая частота рецидивов ввиду иссечения пораженной дермы [76, 19, 14]. Недостатком — более длительное время операции из-за необходимости пересадки кожи, которая также может привести к контрактурам после усадки трансплантата.

Методика решения проблемы дефицита кожного покрова была предложена отечественным хирургом А. И. Ашкенази в 1978 г. и включала иссечение патологического апоневроза через поперечные доступы с оставлением открытых ран [3]. Заживление происходило вторичным натяжением. Преимуществом способа явилась его физиологичность, а основным недостатком — длительность послеоперационного восстановления, составлявшая более 1,5 месяцев.

В последующем отечественными хирургами был предложен иной подход к устранению дефицита кожных покровов, лишенный указанного недостатка. В частности, С.В. Сиваконь разработал методику, основанную на выполнении комбинации продольных, косых и поперечных разрезов, в результате которых формируются треугольные кожные лоскуты [13]. Последующая транспозиция этих лоскутов позволяет без натяжения укрыть образовавшийся после устранения контрактуры раневой дефект. Преимуществом данной методики является

ускорение сроков пребывания больного в стационаре до 7- 10 дней, сроков временной нетрудоспособности до 2 недель, а также разрешение проблемы дефицита тканей при выраженной степени деформации [15]. Недостатки: невозможность повлиять на патогенетические факторы развития контрактуры, часто сопровождается образованием краевых некрозов кожи.

Таким образом, несмотря на существующий широкий спектр хирургических методик лечения КД, проблема выбора оптимальной хирургической тактики сохраняет свою актуальность. Сопоставление преимуществ и недостатков каждого из существующих методов не позволяет выделить универсальное решение, что диктует необходимость дальнейших исследований для персонализации выбора лечения с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов.

1.5.3 Малоинвазивные методики лечения болезни Дюпюитрена

Малоинвазивные методы лечения сохраняют свою актуальность на протяжении многих лет. Еще советскими учеными из ЦИТО им. Н.Н. Приорова был предложен способ лечения БД, заключающийся в курсовом введении в измененные участки ладонного апоневроза протеолитического фермента папаина в дозе от 3 мг до 9 мг на инъекцию (курс 3–6 инъекций). Авторы сообщали о положительных результатах у 18 пролеченных пациентов, отметив в качестве преимущества метода быстрое достижение эффекта при тяжелых формах контрактуры. Осложнения в ходе применения данной методики авторами не описаны [6].

Инъекции коллагеназы. Коллагеназа *Clostridium histolyticum* (ККГ) представляет собой инъекционную смесь двух очищенных коллагеназ (AUXI и AUXII) [63], которая преимущественно расщепляет коллаген I и III типов на аминокислотные фрагменты, не воздействуя на коллаген IV типа, основной компонент базальных мембран кровеносных сосудов и эпинеурия.

Использование ККГ для лечения ранней стадии заболевания ввиду сомнительной безопасности и эффективности не было одобрено Food and Drug Administration (FDA) США и в странах Европы [103].

По данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения ККГ констатировано уменьшение площади и снижение плотности узлов [40].

Наблюдения, проведенные американскими коллегами в течение 2 лет, демонстрируют улучшение разгибания в пястно-фаланговых суставах (MCP) на $\Delta = 33,7^\circ$, $\Delta = 18^\circ$ в проксимальных межфаланговых суставах (PIP) [113]. При наблюдении в течении 3 лет авторы сообщили о частоте рецидивов (определяемой как $\geq 20^\circ$) 16% для MCP и 38% для PIP, которые увеличились до 39% и 66% к 5 годам. Британские коллеги также отмечают меньшую (при сравнении с ОФ) эффективность терапии коллагеназой в виде роста рецидивов через 2 года после лечения [46].

Осложнения после применения методики затрагивают около 80% пациентов. Среди наиболее частых — отек и гематома, лимфаденопатия, разрыв кожи. Количество серьезных осложнений: разрыв сухожилий, нейроваскулярные повреждения сводится к 1%. При сравнении с открытой фасциотомией отмечают более низкую частоту осложнений таких как нейроваскулярные повреждения и комплексный региональный болевой синдром при равной эффективности в разрешении контрактуры и предотвращении рецидивов [116, 123]. Отсутствие сертифицированных препаратов коллагеназы в некоторых странах также служит одним из основных ограничений применения методики [33].

Стероиды. Обоснование внутриузловых и внутриочаговых инъекций стероидов было основано на ранних клинических и экспериментальных исследованиях, изучающих ингибирующее действие на развитие соединительной ткани [148, 77] и деградации зрелого коллагена в гипертрофических рубцах.

На данный момент наиболее крупным является ретроспективный обзор L. D. Ketchum и T. K. Donahue, который включал 75 рук с ранней стадией БД [77]. Пациенты получали инъекции 80–120 мг триамцинолона ацетонида в каждый узел

с 6-недельными интервалами. Через 6 месяцев при необходимости курс повторялся. Срок наблюдения составлял от 30 месяцев до 27 лет. Регрессия узлов на 60–80% определялась на 73 руках. В этой группе не наблюдалось никаких изменений в контрактуре пальцев. Пациенту с двухсторонней контрактурой (74-75 рука) потребовалось хирургическое лечение. Прогрессирование заболевания, приведшее к дополнительным инъекциям, произошло у 50% пациентов через 1–3 года после последнего введения.

Побочные эффекты, включая преходящую депигментацию или подкожную атрофию в месте инъекции, были зарегистрированы у 50% пациентов, хотя все они прошли в течение 6 месяцев после последней манипуляции.

Применение ацетата гидрокортизона в лечении патологии было исследовано L. Zachariae на 9 пациентах (9 рук) с ранней стадией контрактуры, определяемой как фиброз ладони без контрактуры или контрактура всех суставов пальца на 30 и менее градусов. Шесть пациентов получили в общей сложности 3 инъекции по 25 мг, 1 пациент — 2 инъекции по 50 мг, 1 пациент — 2 инъекции по 10 мг, за которыми последовала 1 инъекция 25 мг, и 1 пациент — 2 инъекции по 25 мг [148]. Все инъекции вводились с интервалом в 2–3 недели в течение 2–5 недель. Период наблюдения составлял от 2 до 24 месяцев. Результат оценивался клинически, и субъективно сообщалось об уменьшении размеров узлов или их размягчении во всех случаях, а также об уменьшении боли. Рецидив через 14 месяцев был констатирован у одного пациента, которому выполнялись две инъекции по 10 мг и одна в дозировке 25 мг.

Исследования, оценивающие эффективность внутриочаговых инъекций стероидных препаратов, ограничены из-за недостаточного качества, отсутствия слепого метода или рандомизации и использования субъективных показателей результатов.

Исследование местного применения стероидов при КД было описано американскими коллегами в 1993 г. [127]. Последнее включало в себя 6 пациентов с рассматриваемой патологией и заключалось в местном нанесении крема с клобетазолом два раза в день и с 0,1% третиноином перед сном. Средняя

длительность курса и подробности методики авторами не описаны. Исследователи констатировали положительный эффект от лечения у всех пациентов в виде купирования боли и уменьшения контрактуры. Отдаленных результатов исследований представлено не было.

Применение иммунодепрессивных препаратов (адалимумаб, пирфенидон). Идеальная терапия БД должна быть направлена на пациентов с ранней стадией заболевания для предотвращения прогрессирования и развития тяжелей и последующих сгибательных контрактур пальцев. В настоящее время не существует одобренной терапии и доказательного лечения в отношении ранней стадии заболевания.

По результатам исследования иссеченной фиброзной ткани ладонного апоневроза пациентов обнаружено, что миофибробласты при БД агрегируются в узелки вблизи пораженных суставов, а у пациентов с более поздней стадией заболевания узелки отсутствуют [139, 140]. В узелке рассеяны иммунные клетки, включая макрофаги, Т-клетки и тучные клетки, а узелковые клетки секретируют различные цитокины (IL-6, TGF- β , TNF и IL-1 β). Сравнение эффектов каждого из этих цитокинов показало, что только фактор некроза опухоли (TNF) превращал ладонные фибробласты пациентов с БД в миофибробласты при наблюдаемых низких концентрациях *ex vivo*, но не непальмарные фибробласты. Напротив, TGF- β без разбора превращает все фибробласты в миофибробласты. В отличие от TNF, другие провоспалительные цитокины IL-6 и IL-1 β не оказало влияния на сократимость ни одной из клеток. Миофибробласты Дюпюитрена показали дозозависимое снижение сократительной способности при лечении анти-TNF с сопутствующим снижением экспрессии α -SMA [108]. Все оцененные клинически одобренные анти-TNF агенты были эффективны в снижении сократительной способности миофибробластов Дюпюитрена *in vitro*, при этом две полностью человеческие молекулы IgG, адалимумаб и голимумаб, оказались наиболее эффективными в протестированных дозах [139].

Клиническое и двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное J. Nanchahal, J.K-K. Chan свидетельствует, что внутриузловые

инъекции 40 мг адалимумаба в 0,4 мл приводят к значительному снижению регуляции α -гладкомышечного белка актина и проколлагена I типа, следовательно анти-TNF подавляет фенотип миофибробластов узелков Дюпюитрена [102,121]. Данные клинических исследований следующей фазы позволили предположить, что внутриузловые инъекции адалимумаба могут быть эффективны в задержке, предотвращении прогрессирования ранней стадии болезни Дюпюитрена.

Ввиду невозможности исключения влияния вышеупомянутого TGF- β 1 в активном рецидиве контрактуры у пациентов с БД, группой американских исследователей [151] было рассмотрено применение ингибитора TGF- β 1 (пирфенидона) *in vitro*. Обнаружено, что пирфенидон способен ингибировать пролиферацию клеток, и сокращение фибробластов Дюпюитрена, а также подавляет экспрессию коллагена и фибронектина, двух ключевых компонентов внеклеточного матрикса при БД. Доказанная эффективность пирфенидона *in vitro* против патологических фибробластов у пациентов с БД может иметь аналогичную эффективность *in vivo*, потенциально смягчая прогрессирование заболевания и его рецидив. Вопрос пути введения препарата с целью лучшего воздействия на целевые клетки остается открыт для исследователей.

Игольчатая апоневротомия (ИА). Несмотря на краткосрочный успех открытых хирургических методик, сохраняются случаи рецидивов заболевания, а также отмечается наличие послеоперационных осложнений, таких как замедленное заживление ран и сосудисто-нервные повреждения. Это привело к поиску минимально инвазивных вариантов лечения, включая чрескожную игольчатую апоневротомия [8], которая осуществляется путем механического разрушения на нескольких уровнях хорд рубцово-измененного ладонного апоневроза с помощью чрескожного введения игл. В статье А.В. Жигало и соавторов [9] подробно описана методика, обращающая внимание на технику разнонаправленного пересечения патологически-измененного апоневроза, которая позволяет достичь трехплоскостного рассечения.

В своем исследовании J. R. Mella, L. Guo, V. Hung [92], а также А.В. Жигало [9] рекомендуют применять методику ИА, как первичное лечение контрактуры

особенно при легкой и средней степени деформации, а также у коморбидных пациентов, с учетом скорости прогрессирования заболевания, геометрии апоневроза (монотерапия ИА при лучистом поражении), молодым пациентам при желании малоинвазивного вмешательства [75]. Начинать лечение патологии с механического разрыва- ИА или химического разрыва- коллагеназой следует особенно при легкой или средней степени тяжести заболевания, или у пожилого пациента с сопутствующими заболеваниями [92].

Большинство авторов среди преимуществ методики отмечает, что ИА эффективно устраняет сгибательные контрактуры и может проводиться амбулаторно под местной анестезией [104], несет меньшую частоту осложнений (повреждения сухожилий и сосудисто-нервных пучков менее чем в 1% и 0,1% случаев) [114], а также ведет к более быстрому восстановлению при сравнении с открытыми методиками [137, 16, 114]. Ультразвуковое сопровождение перед/во время апоневротомии может помочь предотвратить ятрогенные осложнения [7].

Однако отсутствие радикального иссечения ладонного апоневроза, отсутствие воздействия на патогенетический механизм фиброза приводит к высокому риску рецидива, частота которого через 3 года составляет 60% [54], а через 5 лет достигает 85% [120, 137]. Данный факт нивелирует применение методики ИА, как самостоятельной, и сподвигает врачей исследователей к поиску комбинаций терапии для достижения лучшей эффективности лечения.

Игольчатая апоневротомия и липофилинг. С развитием пластической хирургии в лечении контрактуры Дюпюитрена широкое распространение стали получать методики комбинированного хирургического лечения с трансплантацией аутологичной жировой ткани — липофилингом. Методика заключается во введении после ранее проведенной игольчатой апоневротомии нецентрифугируемого осажденного липоаспирата в объеме от 8 до 10 мл в надaponевротическое пространство [73]. В состав жировой ткани (которая происходит из эмбриональной мезенхимы) у взрослого человека помимо жировых входят клетки стромально-васкулярной фракции (СВФ): преадипоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, периваскулярные фибробласты, поддерживающая

волоконистая коллагеновая строма и ряд иммунных клеток, таких как макрофаги жировой ткани. В СВФ была обнаружена популяция стволовых клеток с мультилинейным потенциалом дифференцировки, которые схожи с мезенхимальными стволовыми клетками, происходящими из костного мозга, что позволяет использовать СВФ жировой ткани для трансплантации и тканевой инженерии. Легкодоступный, в отличие от костного мозга, материал может быть получен в достаточном количестве при липоаспирации подкожного жира под местной анестезией [12]. Согласно данным Novius [61], описанный в 2011 г. R. Khouri вариант лечения КД с липофилингом, применялся у пациентов с различной стадией заболевания и уменьшал сгибательные контрактуры: с 61° до 27° в РІР и от 37° до -5° в МСР. Серьезных осложнений не возникало. Время восстановления функций составляло 7–10 дней, а трофика кожи на обработанных участках улучшилась. Проведенные А.А. Боговым и соавторами исследования по применению ИА в сочетании с липофилингом [5] показали, что у пациентов со второй-третьей степенью контрактуры восстановление функции кисти в полном объеме наступило в первые сутки после операции. Эффективность вышеприведенной терапии подтверждает перспективность применения липофилинга в лечении КД, и объяснима тем, что стромальные клетки жировой ткани (adipose tissue-derived stromal cell (ADSC)) ингибируют пролиферацию сократительных миофибробластов, которые являются ключевыми клетками, ведущими к развитию фиброза [138].

Ввиду данных патогенеза КД, свидетельствующих о дефиците подкожного жира и развитии атрофии, введение липоаспирата способствует восстановлению объема жировой ткани [62].

Однако, применяя ИА с липофилингом у пациентов с четвертой-пятой степенью контрактуры не удалось избежать кожных разрывов (снижение эластичности кожных покровов), а также рецидивов заболевания через 3 года после лечения (у 17% пациентов из общего числа исследованных) [5], по данным Hester J. Kan и коллег у 18% через 1 год после лечения [73].

Снижение процента рецидивов КД при совместном применении ИА и липофилинга по сравнению с самостоятельным проведением ИА, а также литературные данные, свидетельствующие о прямом ингибировании стромальными клетками жировой ткани сократительных миофибробластов [138] заставляют задуматься о дальнейшем применении и улучшении технологии клеточной терапии в лечении КД и патогенетически идентичных заболеваний. Увеличение концентрации ADSC в водимом субстрате за счет выделения СВФ способно усилить эффект проводимого лечения и добиться клинически лучшего результата.

1.6 Патогенетическое применение липофилинга и стромально-васкулярной фракции в лечении болезни Дюпюитрена

Взаимодействие компонентов СВФ и тканей пациента могут привести к вторичным регенеративным изменениям, вызванными ангиогенным, иммуномодулирующим и дифференцировочным механизмами. Поэтому необходимо рассматривать разновекторную направленность действия СВФ, среди них и те, которые способны оказать патогенетическое влияние на развитие КД. Неоангиогенез (микроваскуляризация) [107], пролиферация и дифференцировка клеток [31, 152], иммуномодуляция (экспрессируют высокий уровень иммуносупрессивных цитокинов, подавляют воспаление) [125, 52].

Ангиогенез. Ввиду ранее рассмотренного влияния микроангиопатии, ишемии, как триггерных факторов в развитии БД, была рассмотрена роль стромальной фракции в ангиогенезе. Согласно исследованиям I. Nseir и соавторов, доказано стимулирующее действие СВФ и ADSC на локальный ангиогенез и коррекцию нарушений тканей, вызванных ишемией [107]. Введение стромальных клеток жировой ткани способствует неоангиогенезу и уменьшает местное воспаление. Эта способность к регенерации тканей была продемонстрирована во

многих исследованиях и при лечении различных патологий, среди которых системная склеродермия [66], регенерация миокарда в местах инфаркта [126], постожоговый фиброз [37]. Таким образом, СВФ выступает, как средство лечения ишемических расстройств путем воздействия на ангиогенез и провоспалительный эффект, которые нельзя исключить из патогенеза БД.

Иммуномодулирующее, противовоспалительное действие. Модуляторы воспаления, секретируемые МСК, включают следующее: оксид азота (NO), индоламин-2,3-диоксигеназу, простагландин E2, интерлейкин-10 и ФНО- α [69]. Кроме того, МСК существенно усиливают экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота в ответ на их взаимодействие с Т клетками в провоспалительной среде. NO дополняет простагландин E2 для ингибирования пролиферации Т клеток и может уменьшить окислительное повреждение, связанное с АФК [125]. АФК, включая супероксид, перекись водорода и перекиси алкилов, секретируются нейтрофилами. Длительное воздействие АФК связано с усиленным фиброгенезом и накоплением фиброзных тканей посредством механизма, который включает окисление мембранных липидов и индукцию TGF- β 1 [97]. NO, продуцируемый МСК в ране, может очищать АФК с образованием активных форм азота, таких как пероксинитрит. Эти продукты реакции предотвращают окислительное повреждение ДНК и мембранных липидов [143]. Индуцируемой экспрессии синтазы оксида азота достаточно, чтобы изменить баланс АФК/активных форм азота для уменьшения образования фиброзной ткани [51].

Антифибротическое действие. По данным исследований, выполненных коллегами урологами по применению СВФ в лечении болезни Пейрони (патогенетически идентичной БД). Доказано, что инъекция жировых стволовых клеток и СВФ в белочную оболочку во время фазы воспаления у крыс с моделью заболевания предотвращала развитие фиброза последней [38]. Дальнейшие исследования обосновывают суть антифиброзного механизма в ингибировании нижестоящих сигнальных путей, таких как TGF- β 1/Rho/ROCK и TGF- β 1/Smad2, и регулировании несбалансированных TIMP/MMP. Эти стратегии также эффективны для устранения фиброзных изменений в других органах [145].

Влияние на миофибробласты. Работа нидерландских и британских ученых, опубликованная в 2013 г. подводит итог, что добавление стволовых клеток жирового происхождения к миофибробластам Дюпюитрена ингибирует пролиферацию и сократимость последних с соответствующим снижением экспрессии белка α -гладкомышечного актина. Авторы объясняют данный результат возможным эффектом разбавления. Кроме того, было доказано, что стволовые клетки жирового происхождения ингибируют пролиферацию миофибробластов и опосредуют эти эффекты растворимыми факторами, на которые влияет передача сигналов, зависящая от межклеточного контакта [140].

Согласно публикации американского общества хирургии кисти от 2023 г. в исследовании *in vivo*, культивирование миофибробластов Дюпюитрена (DMF) совместно с ADSC и богатой тромбоцитами плазмой (PRP) снижает сократительный фенотип и маркеры фиброза. Обработка DMF с помощью PRP+ADSC обеспечивает поступление факторов, которые стимулируют трансформацию миофибробластов в адипоциты [16].

Исследования, проводимые урологами в отношении действия СВФ при болезни Пейрони, подтвердили способность фракции ослаблять высвобождение профиброзного фактора (TGF β 1), который участвует в превращении фибробластов в миофибробласты [31].

Результаты вышеперечисленные научных поисков подтверждают, что методика введения МСК снижает сократительный фенотип и маркеры фиброза *in vivo*.

Механическое действие. Р. Malik и соавторы [89] изолированно использовали липофилинг, а также липофилинг, обогащенный СВФ, для лечения боли у пациентов с ампутированными конечностями. По сравнению с исходным уровнем послеоперационные MPT показали увеличение накопления жира над культей в группах, с введением СВФ. По итогам лечения авторы доказали, что добавка СВФ продлевает выживаемость жирового трансплантата, хотя и не улучшает эстетические результаты по сравнению с изолированным введением липоаспирата.

Согласно вышеприведенным исследованиям, можно говорить о мультинаправленном влиянии МСК на триггерные и патогенетические факторы болезни Дюпюитрена.

1.7 Показания и противопоказания к применению методики малоинвазивного лечения с использованием клеточного концентрата

Широкое внедрение в клиническую практику малоинвазивных методов коррекции КД, прежде всего ИА, обусловлено их преимуществами в виде минимальной операционной травмы, низкого риска интра- и послеоперационных осложнений, а также сокращения сроков реабилитации. Тем не менее, доминирующим лимитирующим фактором, снижающим совокупную эффективность данных методик, является статистически значимая частота рецидивов патологического процесса [75]. Указанное определяет актуальность научно-практического поиска адъювантных биологических технологий, направленных на патогенетическое воздействие в зоне фиброматозного изменения ладонной фасции и, как следствие, улучшение отдаленных результатов лечения. В данном контексте одним из наиболее перспективных направлений представляется сочетанное применение малоинвазивных хирургических манипуляций и методов клеточной терапии, в частности, липофилинга [4]. Подобный комбинированный подход ставит целью не только механическую коррекцию сгибательной контрактуры, но и биологическую модуляцию тканевого микроокружения за счет многовекторного эффекта мезенхимальных стромальных клеток, что может влиять на ключевые звенья патогенеза БД.

Уточнение критериев отбора пациентов, определение спектра показаний и, что особенно важно, выявление противопоказаний к такому лечению составляют основу для его безопасного и эффективного внедрения в клиническую практику.

С 2013 г. с момента применения липофилинга в реконструктивной и пластической хирургии согласно методике Roger K. Khouri [78] липофилинг используется как дополнение к чрескожной игольчатой фасциотомии. Авторы отмечают, что применение методики предпочтительнее у пожилых пациентов, а также у пациентов с вовлечением в патологический процесс нескольких лучей, даже с тяжелой степенью контрактуры. Также представленный способ лечения можно использовать, если пациенты уже были прооперированы ранее [62].

Согласно исследованию А.А. Богова и соавторов применение ИА с липофилингом показано пациентам, которым противопоказано выполнение открытых и более радикальных хирургических методик, ввиду наличия сопутствующих патологий (декомпенсированный сахарный диабет, декомпенсация состояния сердечно-сосудистой системы и др.) [5]. Авторы успешно применяли методику вне зависимости от степени контрактуры.

Ввиду способности СВФ к продлению выживаемости жирового трансплантата [89], а также ослаблению активных форм кислорода, ослаблению высвобождения $TGF\beta 1$, которые способствуют переходу фибробластов в миофибробласты [81], и влиянию на другие патогенетические основы заболевания, увеличение концентрации мезенхимальных клеток в зоне патологического очага может быть эффективно для снижения риска рецидива заболевания, а также снижения скорости прогрессирования заболевания у пациентов с тяжелой формой БД.

Следуя из анализа данных, ключевыми факторами, определяющими выбор малоинвазивной методики с применением липофилинга и СВФ в качестве основного подхода к лечению, являются: наличие противопоказаний к применению открытых методик (отягощенный коморбидный фон) ввиду высокого периоперационного риска [5], тяжелые формы заболевания (с целью снижения скорости прогрессирования и вероятности рецидива) [78], а также ориентация пациента на сокращение реабилитационного периода, что особенно значимо для пациентов молодого возраста.

Несмотря на перспективы и потенциальный интерес к малоинвазивному лечению БД с использованием клеточного концентрата его применение имеет свои ограничения. Противопоказания к комбинированной методике, включающей липофилинг и введение СВФ, можно разделить на две категории: связанные с выполнением ИА и касающиеся получения/применения СВФ.

К первой категории относятся: наличие рубцовых изменений, препятствующих растяжению кожи; диффузное поражение кожи; отсутствие пальпируемого тяжа; быстрое рецидивирование у молодых пациентов; заживающие раны/ инфицирование зоны планирования операции [144].

Противопоказаниями по отношению к применению и выделению СВФ являются: гемохроматоз, болезнь Вильсона, гемофилия; системное аутоиммунное заболевание в анамнезе; иммуносупрессивная терапия, в том числе химиотерапевтическое лечение, за последние 5 лет; венозная тромбоэмболия в анамнезе или высокий риск венозной тромбоэмболии; значимая потеря веса ($> 10\%$ массы тела за предшествующий год) неустановленной этиологии; прием пероральных глюкокортикостероидов в течение предшествующих 3 месяцев; хронические заболевания внутренних органов в субкомпенсированных или декомпенсированных формах [71]; клинически значимые отклонения в результатах лабораторных анализов; состояния, ограничивающие приверженность к лечению (деменция, психоневрологические заболевания, наркомания, алкоголизм и т.д.); пациенты со злокачественными опухолями, включая послеоперационный период на фоне химио- и/или лучевой терапии; пациенты с тяжелой коагулопатией; пациенты, получающие в связи с каким-либо заболеванием антикоагулянты (некоторые исследователи не учитывают данный параметр среди противопоказаний) [29]; пациенты с указанием в анамнезе на гетеротопические оссификации; сепсис; острые и хронические инфекционные заболевания, острая интоксикация; беременность [39,2].

На сегодняшний день не существует единого стандартизированного подхода к выбору способа лечения БД. Решение о применении малоинвазивной тактики с использованием клеточных фракций принимается на основе комплексной оценки,

включающей техническую оснащенность и опыт оператора, информированное согласие и мотивацию пациента, детальную оценку его соматического статуса, и исключение системных противопоказаний к процедурам липоаспирации аутологичного материала, получению и введению стромально-вазкулярной фракции [11].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование проведено на базе отделения травматологии и ортопедии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

В исследование вошли 103 пациента, проходившие лечение с диагнозом «болезнь Дюпюитрена», код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) – «M72 – фибропластические нарушения» и 40 здоровых добровольцев. Проведено одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное клиническое исследование по оценке отдаленных результатов малоинвазивного лечения КД двух групп пациентов в зависимости от применяемой методики: игольчатой апоневротомии с липофилингом или игольчатой апоневротомии с липофилингом и введением СВФ.

Представленное диссертационное исследование состоит из последовательных клинических этапов, объединенных общей целью и направленностью поставленных задач.

Первый этап исследования включал анализ 40 здоровых добровольцев (80 кистей) и 103 пациента с диагнозом болезнь Дюпюитрена (103 кисти) для выведения пределов значений и нормативных показателей ладонного апоневроза. создание УЗ-протокола исследования ладонного апоневроза в норме и при патологии.

Второй этап исследования включал предоперационную оценку состояния ладонного апоневроза, малоинвазивное лечение в объеме игольчатой апоневротомии с липофилингом, анализ исходов лечения пациентов группы без введения СВФ (n=52).

Период проведенного лечения составлял с 2020 по 2023 г. Физикальный осмотр с динамической оценкой параметра суммарного градуса сгибательной

контрактуры, являющегося основным критерием констатации рецидива при увеличении угла деформации на 20 и более % от исходного значения после оперативного лечения, проводился в периоды 0-6-12-24 месяцев. Оценка и регистрация инструментальных параметров толщины ладонного апоневроза, плотности тканей апоневротического пространства, баллов опросника DASH (Disabilities of the Arm, Hand and Shoulder Questionnaire), индекса EQ-5D-3L (EuroQol 5-Dimension questionnaire 3 level) выполнялась в предоперационном периоде, а также через 24 месяца после лечения.

Третий этап работы включал в себя предоперационную оценку состояния пациентов группы (n=51), выполнение авторской методики ИА с липофилингом и введением СВФ, оценку результатов. Период проводимого лечения составил с 2020 по 2023 г. Динамическая оценка через 0-6-12-24 месяцев после лечения включала очный физикальный осмотр пациентов, регистрацию суммарного градуса угла сгибательной контрактуры. Регистрация инструментальных УЗ параметров, шкал опросников выполнялась в предоперационном периоде, а также через 24 месяца после лечения.

Четвертый этап исследования включал сравнительный анализ двух групп до и после лечения с оценкой физикальных и инструментальных параметров. Полученные результаты помогли оценить и сравнить эффективность малоинвазивных методик в лечении КД, а также выделить и определить УЗ-параметры оценки ладонного апоневроза, диагностически значимые при данной патологии.

Критерий включения в исследование: все пациенты с КД I-II-III-IV степени независимо от пола и возраста.

Критерий невключения:

- Пациенты, которым ранее выполнялось открытое хирургическое лечение КД.
- Пациенты с артрогенной контрактурой/ рентгенологическими признаками артроза DIP, PIP, MCP 3-4 стадии.

- Наличие в анамнезе хронических заболеваний в стадии суб- или декомпенсации.
- Системные/аутоиммунные заболевание в анамнезе.
- Наличие показаний к началу или проведение иммуносупрессивной терапии.
- Венозная тромбоэмболия в анамнезе (в том числе и легочная эмболия) или высокий риск венозной тромбоэмболии.
- Значимая потеря веса ($> 10\%$ массы тела за предшествующий год) неустановленной этиологии.
- Психоневрологические, когнитивные нарушения, ограничивающие приверженность к участию в исследовании.
- Пациенты с онкологическим анамнезом, включая послеоперационный период на фоне проводимой химио- и/или лучевой терапии.
- Пациенты, у которых уровень АЧТВ превышает нормальные показатели в 1,8 раза.
- Пациенты, получающие в связи с каким-либо заболеванием антикоагулянты, а также те, которые получали антикоагулянты как минимум в течение 1 часа перед липоаспирацией.

Критерии исключения:

- Обострение хронических заболеваний, декомпенсация соматического статуса, препятствующая продолжению участия в исследовании.
- Отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

Дизайн диссертационного исследования, процедуры информирования пациентов (их законных представителей), а также все проводимые лечебные, профилактические и диагностические мероприятия полностью соответствовали требованиям биоэтического комитета Министерства здравоохранения РФ. При организации работы соблюдались принципы Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2000 г.) и требованиями «Правил

клинической практики Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ №266 от 19.06.2023). От каждого пациента было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО «ЦГМА» от 30 августа 2022 г. №4/2022.

2.2 Материалы исследования

Все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу, степени контрактуры, локализации патологического процесса. Процедуру рандомизации выборки проводили путем применения таблиц случайных чисел.

Первая группа (n=51) – с введением СВФ состояла из пациентов с I-IV степенью болезни Дюпюитрена. Всем исследуемым выполнялась авторская методика комбинированного применения апоневротомии с липофилингом и введением СВФ в период с 2020 по 2023 г. Процентное соотношение мужчин 86% (n=44), женщин 14% (n=7). Средний возраст пациентов составил 63 ± 11 лет.

Группу без введения СВФ (n=52) составили пациенты с болезнью Дюпюитрена I-IV степени, которым была выполнена иглольчатая апоневротомия с липофилингом в период с 2020 по 2023 г. Из них мужчины составили 81% (n=42), женщины – 19 % (n=10). Средний возраст пациентов – 61 ± 9 лет.

У 8% исследуемых пациентов группы с введением СВФ и 13,5% альтернативной группы отмечено раннее начало заболевания (моложе 50 лет), что свидетельствует о вероятности тяжелого течения с быстрым прогрессированием и рецидивом контрактуры. Также патология зарегистрирована у 53% (с введением СВФ) и 46% (без введения СВФ) пациентов трудоспособного возраста, что подтверждает социальную значимость проблемы.

Процент вовлеченности в патологический фиброзный процесс лучей представлен на Рисунок 1. Из пациентов обеих групп у большинства (47% – с

введением СВФ, 50% – без введения СВФ группы) зарегистрирована билокальная форма поражения в различных комбинациях лучей.

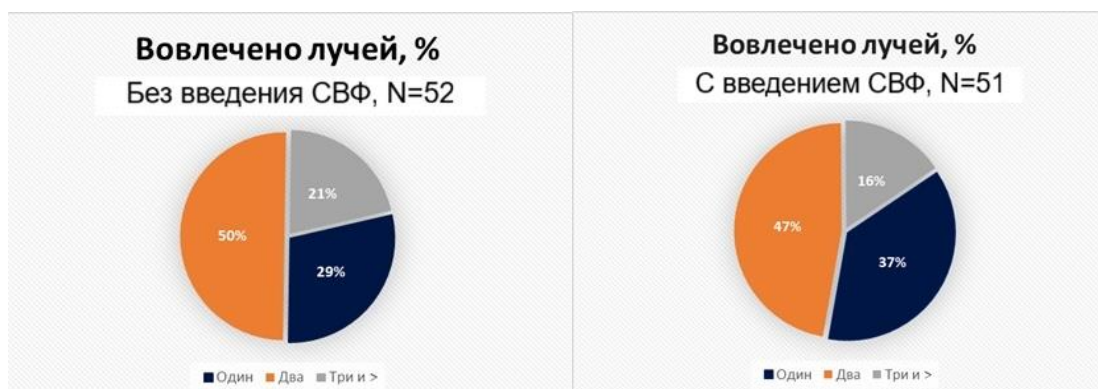


Рисунок 1 – Распределение пациентов группы по количеству лучей, вовлеченных в патологический процесс

Согласно распределению пациентов группы по степени контрактуры у большего процента выраженность деформации соответствовала второй (41% (21/51) – с введением СВФ, 38% (20/52) – без введения СВФ) и третьей степени (41% (21/51) – с введением СВФ, 46% (24/52) – без введения СВФ), наименьший процент пациентов первой (10% (5/51) – с введением СВФ, 6% (3/52) – без введения СВФ) и четвертой степени контрактуры (8% (4/51) в группе с введением, 10% (5/52) в группе без введения СВФ) $p=0,92$ (Рисунок 2).

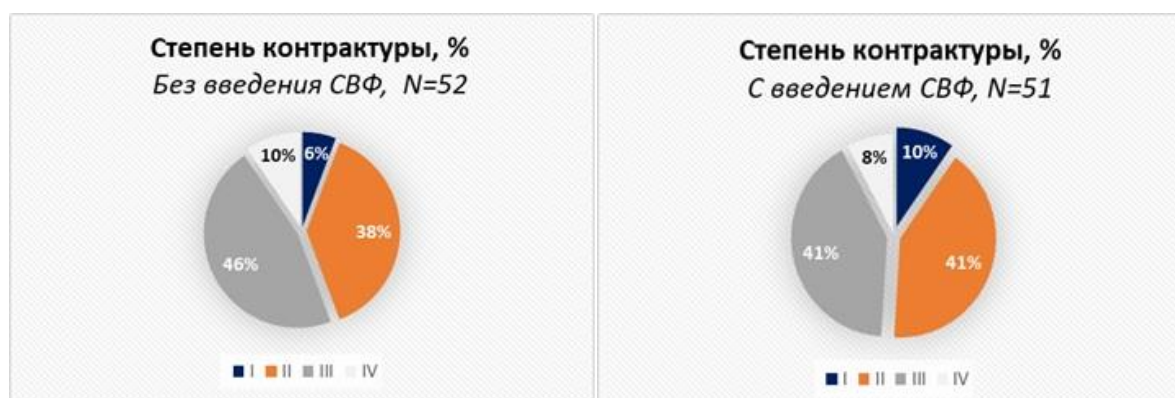


Рисунок 2 – Распределение пациентов по степени контрактуры

Распределение пациентов по УЗ-параметру толщины ладонного апоневроза свидетельствует о том, что медиана пациентов группы без введения СВФ = 5,15 (4,2; 6,8), с введением СВФ = 5,83 (4,8; 7,2), $p=0,4$ (Рисунок 3).

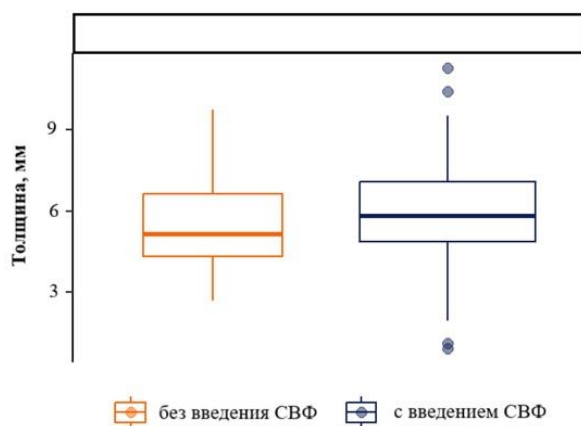


Рисунок 3 – Распределение пациентов по УЗ-параметру толщины ладонного апоневроза

По результатам опросника DASH медиана пациентов группы без введения СВФ составила 17 баллов (14; 23), группы с введением СВФ 16 баллов (12; 22) $p=0,2$ (Рисунок 4).

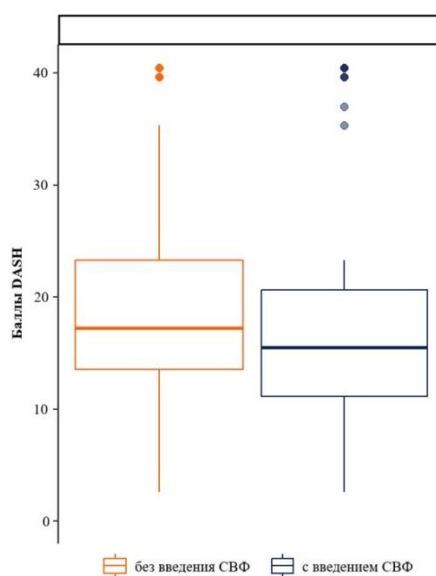


Рисунок 4 – Распределение пациентов по данным оценки функции конечности (опросник DASH)

Согласно данным опросника оценки качества жизни EQ-5D-3L медиана в группе с введением СВФ– 80 баллов (70; 90), без введения СВФ – 83 балла (80; 90) $p=0,6$ (Рисунок 5).

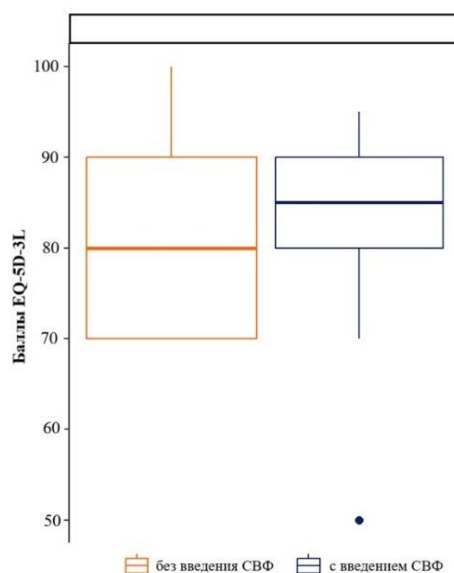


Рисунок 5 – Распределение пациентов по данным опросника качества жизни EQ-5D-3L

2.3 Методы исследования

При обследовании пациентов применялись клинические и инструментальные методы. Клиническое обследование включало сбор анамнеза (возраст начала заболевания, наследственный анамнез, наличие вредных привычек, механических факторов воздействия на кисть (вибрация), характер труда, сопутствующие заболевания), осмотр (наличие фиброзных узлов, тяжей, локализация патологических изменений с указанием количества вовлеченных лучей, указанием вовлеченных в процесс контрактуры суставов, наличие интрадермальных инвагинаций), пальпацию, объем активных движений в суставах кисти, измерение активной экстензии при помощи гониометра, оценку чувствительности пальцев кисти, оценку нарушения функции руки, плеча и кисти с помощью опросника DASH (Disabilities of the Arm, Hand and Shoulder Questionnaire), определение

индекса EQ-5D-3L. Проведение кистевой динамометрии было принято нецелесообразным ввиду невозможности полноценного хвата у пациентов при выраженной деформации лучей.

Особое значение при постановке диагноза и определении степени контрактуры имело измерение активной экстензии при помощи гониометра или при помощи градуированной шкалы (дис. А.В. Жигало удостоверение на рационализаторское предложение 11866/8 от 09 ноября 2009) с подсчетом суммарной амплитуды ограничений в суставах (Рисунок 6).

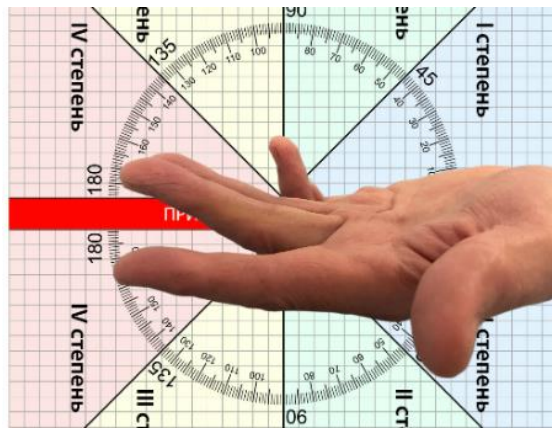


Рисунок 6 – Измерение активной экстензии при помощи градуированной шкалы (рисунок автора)

По результатам полученных измерений осуществлялась оценка степени сгибательной контрактуры по классификации Tubiana R. (Рисунок 7). Стадия I: суммарный угол ограничения разгибания от 0° до 45° ; стадия II: суммарный угол ограничения разгибания от 45° до 90° ; стадия III: суммарный угол ограничения разгибания от 91° до 135° ; стадия IV: суммарный угол ограничения разгибания, превышающий 135° .

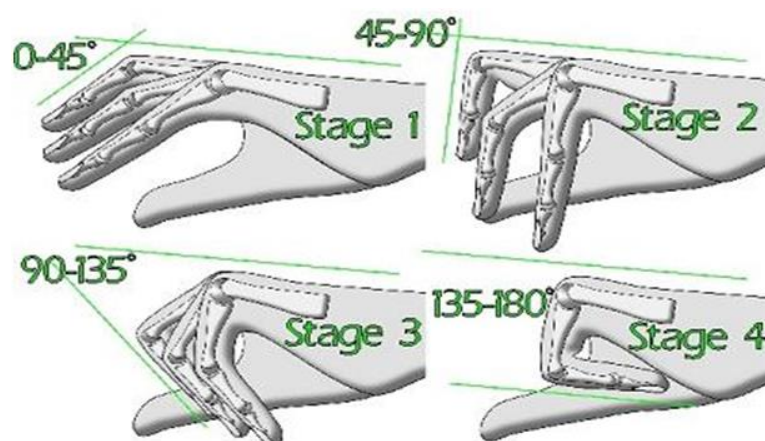


Рисунок 7 – Угол сгибательной контрактуры по классификации Tubiana R.

(Жигало А.В. в статье Современный подход к классификации контрактуры Дюпюитрена / А. В. Жигало [и др.] // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2018. – Т. 21. – № 2. – С. 52)

Оценка амплитуды активного разгибания производилась в до и послеоперационном периодах на сроках 0-6-12-24 месяцев.

Субъективная оценка функции верхней конечности и кисти в до и послеоперационном периоде проводилась с использованием русскоязычной версией опросника DASH- Disability of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure (приложение А) [57]. Для оценки качества жизни применяли валидизированный русскоязычный опросник EQ-5D-3L (приложение Б) [110].

Опросник DASH состоит из основного раздела оценки повседневной деятельности (30 вопросов) и двух дополнительных разделов (работа – воздействия проблемы руки, плеча или кисти на способность работать (4 вопроса); профессиональные спортсмены/музыканты- воздействия проблемы конечности на занятия тем или иным видом спорта и/или музыки (4 вопроса)). Сумма баллов по всем пунктам переводится в 100-балльную шкалу по формуле:
$$= \left(\frac{[\text{сумма } n \text{ ответов}]}{n} - 1 \right) \times 25$$
, где n равен количеству заполненных ответов. Подсчет результатов выполняется отдельно для каждого дополнительного раздела по той же формуле.

Таким образом, DASH оценивает неспособность верхней конечности от 0 (отсутствие дисфункции конечности) до 100 (полная дисфункция конечности) баллов.

При интерпретации отличным результатом является сумма до 25 баллов, от 26 до 50 – хорошим, от 51 до 75 – удовлетворительным, от 76 до 100 – неудовлетворительным.

Индекс EQ-5D-3L (EuroQol 5-Dimension questionnaire 3 level) - анкета, состоящая из пяти вопросов о субъективных ощущениях физического и психического здоровья человека. Опросник EQ-5D-3L позволяет собрать информацию о качестве жизни пациента в виде профиля здоровья, описываемого тремя уровнями выраженности проблем (1 – нет нарушений, 2 – есть умеренные нарушения, 3 – есть выраженные нарушения) в пяти компонентах (подвижность, уход за собой, обычная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия), балльной оценки, полученной с помощью визуальной аналоговой шкалы EQ-VAS и индекса EQ-5D.

После оценки баллы по описательному компоненту могут быть представлены в виде пятизначного числа в диапазоне от 11111 (полное здоровье) до 33333/55555 (наихудшее состояние здоровья). После чего происходит преобразование в единый индекс полезности с использованием наборов значений для конкретной страны.

Визуальная аналоговая шкала EQ-VAS представлена градуированной линейкой, на которой значение «0» – наихудшее состояние здоровья, «100» – наилучшее состояние здоровья. Итоговые данные представляют собой единую балльную оценку здоровья.

Рентгенографическое исследование кисти в двух стандартных проекциях выполнялось всем пациентам с целью исключения артроза межфаланговых и пястно-фаланговых суставов III-IV стадий, что препятствовало включению в исследование.

Figure 1 displays four panels (A and B) showing ultrasound images of the carotid artery. The top row (A) shows B-mode images of the right and left carotid arteries. The bottom row (B) shows strain rate maps of the right and left carotid arteries. The images are labeled 'RIGHT' and 'LEFT' and include technical parameters such as 'FR 27', 'L 0.05 cm', and '1.0 cm'.

Рисунок 8 – Эхограммы ладонного апоневроза здорового человека: а) толщина ладонного апоневроза; б) микроваскуляризация апоневроза; в)

эластография апоневроза и окружающих тканей; г) цветовая доплерография кровотока (собственное наблюдение)

Оценка УЗ-параметров производилась в предоперационном периоде, а также через 24 месяца после проведенного лечения пациентам обеих групп. Ограничением применения исследования для оценки в предоперационном периоде стала выраженная степень деформации ввиду невозможности установки датчика, ограничения площади визуализации. По вышесказанным причинам оценку эластографических параметров в дооперационном периоде удалось провести лишь у 73% (N=75) исследуемых пациентов.

Период наблюдения за пациентами каждой группы от момента оперативного лечения до итоговой оценки результатов составил 2 года.

Результаты лечения оценивались через 0-6-12-24 месяцев после апоневротомии по средствам измерения активной экстензии, как основного параметра оценки стадии контрактуры и рецидива заболевания. Повторная регистрация УЗИ параметров с оценкой толщины апоневроза, эластографическим измерением, субъективной оценкой по шкале DASH и опроснику EQ-5D-3L осуществлялась через 24 месяца от даты лечения. У пациентов с узловой формой заболевания проводилась дополнительная оценка УЗ- параметра эхогенности узла в дооперационном периоде, а также размеров остаточного конгломерата в послеоперационном периоде.

С целью объективизации УЗ-характеристик физиологичного ладонного апоневроза, установки пороговых значений и клинически важных ультразвуковых диагностических параметров на первом этапе исследования была произведена скрининговая оценка 80 кистей (40 добровольцев) здоровой популяции.

Описание методик малоинвазивного лечения представлено в главе 3 — результаты лечения пациентов.

2.4 Методики статистической обработки данных

Статистическую обработку полученных данных выполнена при помощи ПК, используя средства Excel пакета Microsoft 365, а также программы для статистической обработки данных RStudio версии 2024.12.1. Первично была произведена оценка нормальности распределения (критерий Колмогорова – Смирнова). Качественные данные описывались частотами, нормально распределенные количественные данные описывались разбросом, средним и стандартным отклонением, распределенные отлично от нормального — медианой и квартилями.

Различия между двумя группами качественных данных исследовались тестом хи-квадрат и точным тестом Фишера. Различия между двумя группами количественных данных исследовались тестом на основании t-распределения (тестом Уэлча) или знаково-ранговым тестом Манна – Уитни. Эффект терапии в однородных группах исследовался с помощью оценки среднего и 95% доверительного интервала среднего одновыборочным тестом Стьюдента.

Различия в эффектах между группами с введением и без введения СВФ исследовались при помощи оценки разницы средних, полученной линейной регрессионной моделью со смешанными эффектами, зависящими от пациента (mixed effects linear model). Зависимая величина такой модели — разница параметра интереса после и до лечения, ковариаты модели — угол соответствующего луча до терапии и группа с введением СВФ. В случае анализа эффекта, выраженного в баллах DASH и EQ-5D-3L, использовали угол наибольшей деформации до терапии и группу с введением СВФ. Построение регрессионной модели, оценка разницы средних и 95% доверительный интервал такой разницы производились при помощи пакета lmerTest версии 3.1-3 для языка R.

Уровень статистической значимости принимался равным 5% ($p = 0,05$).

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ УЗ-ПАРАМЕТРОВ ОЦЕНКИ ЛАДОННОГО АПОНЕВРОЗА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

3.1 Характеристика нормального ладонного апоневроза

С целью оценки состояния апоневроза, верификации диагноза, определения точной локализации патологического процесса для предоперационного планирования, а также как метод оценки результатов лечения и динамики течения заболевания, ввиду широкой доступности был выбран ультразвуковой инструментальный метод визуализации.

Для установки пороговых значений и клинически важных ультразвуковых диагностических параметров была произведена оценка состояния ладонного апоневроза здоровой популяции. Материалом послужили 80 кистей (40 пациентов), средним возрастом 36,1 лет, из которых 55% (22) мужчины и 45% (18) женщины. Средняя толщина(h) ладонного апоневроза составила 0,052 мм.

В ходе исследований непораженного апоневроза была сформулирована следующая характеристика: в норме апоневроз визуализируется в виде тонкой (толщиной менее 1 мм) чаще гиперэхогенной полосы, когда луч ультразвука перпендикулярен ему, с отсутствием кровотока (Рисунок 9Рисунок 10Рисунок 11).

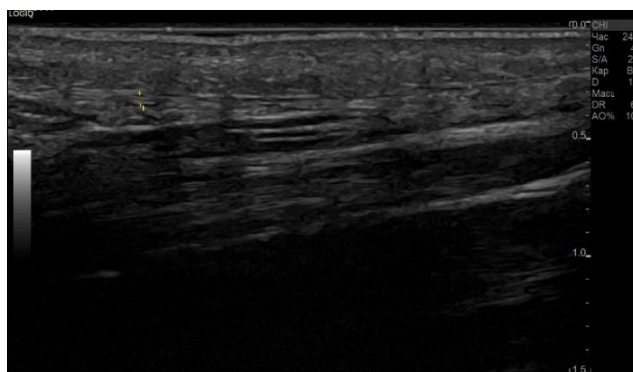


Рисунок 9 – Эхограмма неизмененного ладонного апоневроза (*...*), В-режим, продольное сканирование (собственное наблюдение)

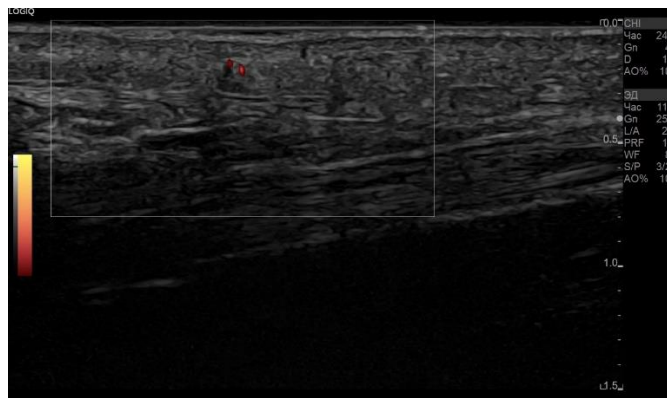


Рисунок 10 – Исследование кровотока в зоне неизмененного апоневроза, режим энергетического картирования, продольный срез (собственное наблюдение)

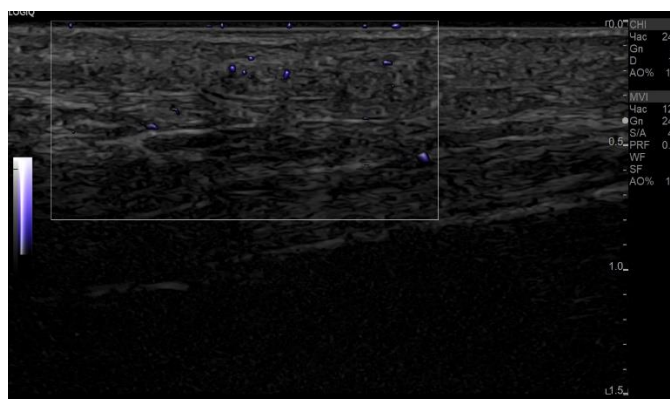


Рисунок 11 – Исследование микрокровотока в зоне неизмененного апоневроза, режим микрокровотока, продольное сканирование (собственное наблюдение)

Разработан протокол УЗИ неизмененного ладонного апоневроза, который представлен в Таблица 1.

Таблица 1 – Протокол УЗИ неизмененного ладонного апоневроза

Тип датчика, частота	Линейный, 15-24 МГц
Программа	Скелетно-мышечная, поверхностные органы
Основные режимы	В-режим

Продолжение таблицы 1

Дополнительные режимы	ЦДК, ЭДК; микрокровоток; компрессионная эластография и эластография сдвиговой волны (при патологии)
Предварительная подготовка	Не требуется
Положение конечности	Ладонью вверх, тылом к поверхности кушетки
Положение датчика	• Строго перпендикулярно по отношению к коже ладонной поверхности и к апоневрозу; • Сканирование в продольной, поперечной плоскостях от проксимальной части (вершина апоневроза) к дистальной поперечной складке запястья, фалангам пальцев
Режимы	Эхографические характеристики
В-режим	Визуализируется субдермально от уровня сухожилия длинной ладонной мышцы/ от удерживателя сгибателей к дистальной ладонной складке в виде тонкой (толщина менее 1 мм) гиперэхогенной полосы

Продолжение таблицы 1

ЦДК, ЭДК, микрокровоток	Отсутствие визуализации кровотока
-------------------------	-----------------------------------

3.2 Исследование ладонного апоневроза у пациентов с контрактурой Дюпюитрена

Исследуемая группа состояла из 103 пациентов, среди которых 51 пациент из группы с введением СВФ, 52 пациента группы без введения СВФ. При ультразвуковом исследовании были визуализированы очаги ладонного фиброматоза, из которых 1% расположен в пределах 3,4 лучей, 1% изолировано в пределах 4 луча, 15% – в пределах 3,4,5 лучей, 40% – в пределах 4,5 лучей и 43% изолированного поражения 5 луча.

В ходе исследования были выделены динамические показатели оценки состояния апоневроза: глубина (толщина), коэффициент деформации, оценка микрокровотока. Показатель длины не является достоверным критерием оценки, ввиду наличия деформации и невозможности измерения в предоперационном периоде на протяжении всего апоневроза.

БД характеризуется двумя патологическими образованиями: узелками и фиброзными тяжами, которые особенно хорошо наблюдаются на продольных срезах УЗИ. В отличие от поздних, ранние (узловые) стадии болезни противопоказаны к немедленному вмешательству из-за более высокого риска рецидива (70% против 18%) [118]. Таким образом, демонстрация клеточности узла представляет собой важную информацию для выбора терапии. Согласно данным бельгийских исследователей [42], морфологические изменения, зафиксированные при ультразвуковой визуализации фиброзных узлов, коррелируют с гистологической картиной. При УЗИ «молодой» узелок (гистологически - ранняя пролиферативная фаза заболевания), гипозохогенный по сравнению с сухожилием, отличается отсутствием анизотропии (Рисунок 12). Этот «молодой» узелок, часто имеет обильную васкуляризацию при исследовании в доплерокодированных

режимах. Более «старый» узел (по сравнению с «молодыми» узлами, менее клеточные и характеризуются повышенным содержанием коллагена при гистологическом исследовании) выглядит изо- или гиперэхогенным [99] по отношению к сухожилию (Рисунок 13).

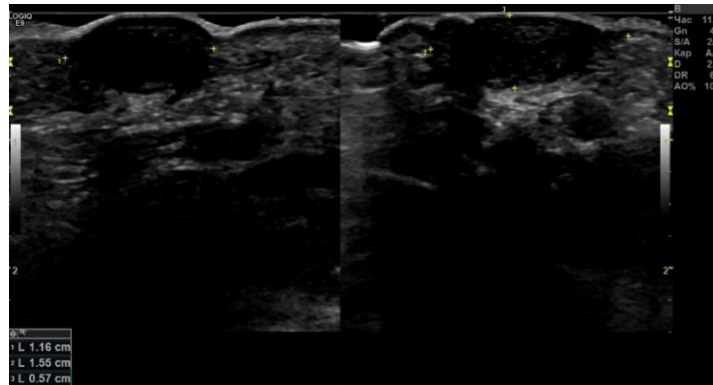


Рисунок 12 – Эхограмма «молодого» узла, В-режим, режим двойного экрана, продольное и поперечное сканирование (собственное наблюдение)

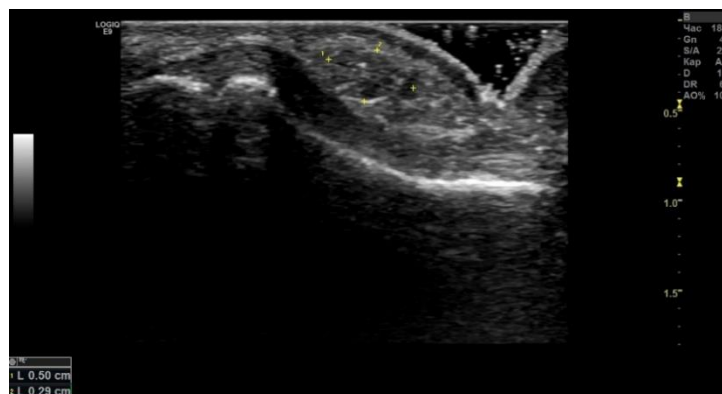


Рисунок 13 – Эхограмма «старого» узла, В-режим, продольное сканирование (собственное наблюдение)

При УЗ-оценке апоневроза исследуемой группы пациентов очаги патологически измененного апоневроза имели пониженную эхогенность в 90% случаев. Эпицентры поражения преимущественно располагались на уровне МСР у 85% пациентов, РІР у 5% пациентов, комбинированное вовлечение МСР и РІР в 10%. Поверхностное расположение фиброзных очагов по отношению к сухожилиям сгибателей отмечалось в 93% случаев, вовлечение в патологический

процесс синовиальной оболочки сгибателя в 7% случаев (Рисунок 14). По данным эластографии показатель Strain Ratio при сравнении патологического и интактного ладонного апоневроза в среднем составил 5,36 (при первичном исследовании до проведения лечения) (Рисунок 15), а средняя толщина 5,80 мм. Оценка микровотока констатирует его отсутствие в зоне апоневроза и слабую выраженность в зоне околоапоневротического пространства.

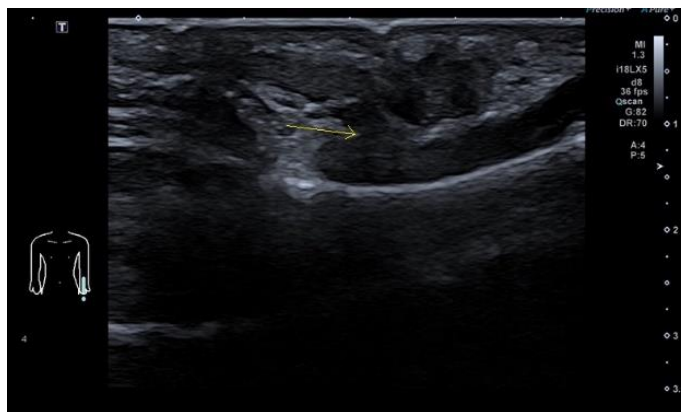


Рисунок 14 – Эхограмма фиброзных очагов с вовлечением в патологический процесс синовиальной оболочки сгибателя 4 пальца левой кисти, В-режим, продольное сканирование (собственное наблюдение)

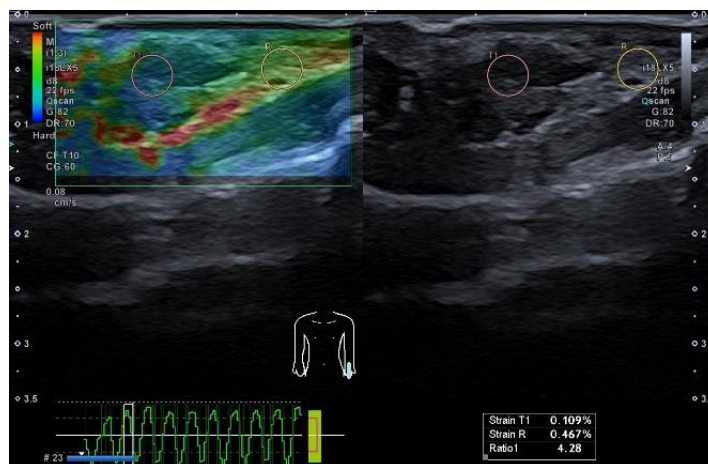


Рисунок 15 – Компрессионная эластограмма фиброзных очагов. Показатель Strain Ratio в зоне фиброзных очагов при сравнении с интактной зоной ладонного апоневроза увеличен до 4,28 (собственное наблюдение)

В результате исследования сформулирована УЗИ-характеристика ладонного апоневроза при КД. При УЗ-диагностике патология проявляется гипоэхогенными очаговыми изменениями, локализующимися преимущественно на уровне пястно-фаланговых суставов поверхностнее сухожилий сгибателей с редким вовлечением синовиальной оболочки сухожилия и более частым поражением 4,5 и изолировано 5 лучей. Нередки случаи ладонно-пальцевой формы патологии с вовлечением в процесс апоневроза на уровне межфаланговых суставов, фаланг пальцев. Развернутый протокол УЗИ ладонного апоневроза при БД представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Протокол УЗИ ладонного апоневроза при БД

Тип датчика, частота	Линейный, 15-24 МГц
Программа	Скелетно-мышечная, поверхностные органы
Основные режимы	В-режим
Дополнительные режимы	ЦДК, ЭДК, микрокровоток; компрессионная эластография; эластография сдвиговой волны
Предварительная подготовка	Не требуется
Положение конечности	Ладонью вверх, тылом к поверхности кушетки
Положение датчика	• Строго перпендикулярно по отношению к коже ладонной поверхности и к апоневрозу; • Сканирование в продольной, поперечной плоскостях от проксимальной части (вершина апоневроза) к дистальной поперечной складке запястья, фалангам пальцев

Продолжение таблицы 2

Режимы	Эхографические характеристики
Фиброзный тяж	
В-режим	Визуализируется субдермально от уровня сухожилия длинной ладонной мышцы/ от удерживателя сгибателей к дистальной ладонной складке в виде гипоэхогенных очаговых изменений (толщина более 1 мм) в структуре гиперэхогенной полосы ладонного апоневроза
ЦДК, ЭДК, микрокровоток	Отсутствие визуализации кровотока
«Молодой» узел	
В-режим	Гипоэхогенное (по отношению к сухожилию сгибателя) очаговое образование округлой формы с четким контуром, расположенное поверхностно от сухожилия сгибателя в структуре гиперэхогенной полосы ладонного апоневроза Отличительная характеристика - отсутствие анизотропии
ЦДК, ЭДК, микрокровоток	Часто отмечается гипervasкуляризация в зоне околоапоневротического пространства
«Старый» узел	
В-режим	Изо- или гиперэхогенное (по отношению к сухожилию сгибателя) очаговое образование округлой формы с четким контуром, расположенное поверхностно от сухожилия сгибателя в структуре гиперэхогенной полосы ладонного апоневроза
ЦДК, ЭДК, микрокровоток	Слабая васкуляризация в зоне околоапоневротического пространства

Одним из техническим ограничений к применению описываемого диагностического метода является выраженная сгибательная контрактура у пациентов с 3-4 стадией ввиду невозможности установки датчика над площадью всей поверхности. По вышесказанным обстоятельствам оценка показателя Strain Ratio была осуществлена 73% (N=75) исследуемых пациентов. Однако при выборе малоинвазивной тактики лечения болезни Дюпюитрена, с целью избежания ятрогенных осложнений, на предоперационном этапе всем пациентам рекомендовано выполнение УЗИ кисти для оценки изменений расположения анатомических структур (дислокации сосудисто-нервных пучков, расстояния от фиброзного очага до сухожилий сгибателей).

ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1 Методика малоинвазивного лечения с введением СВФ

Предоперационный этап. Всем пациентам с целью предоперационного планирования выполнялось УЗИ ладонного апоневроза.

Интраоперационная подготовка. Положение пациента на спине, верхняя конечность в отведении на приставном столе. Под эндотрахеальным наркозом (ЭТН) или сочетанной анестезией (внутривенная и проводниковая анестезия на уровне предплечья- срединного, локтевого, поверхностной ветви лучевого нервов). Трехкратная обработка спиртовым раствором антисептика оперируемой верхней конечности и зоны забора липоасpirата.

Ход методики. Способ осуществлялся следующим образом. После трехкратной обработки растворами антисептиков, полного обескровливания (с использованием пневматического и обжимного жгутов) пораженной кисти иглой 18-го калибра последовательно производилась серия множественных проколов по ходу ладонного апоневроза, фиброзных тяжей от проксимального к дистальному концу кисти.

Проколы иглой располагались на расстоянии 2-3 мм друг от друга на глубину от 1 до 3 мм с постоянным контролем подвижности сухожилия сгибателя с целью исключения его повреждения и постоянным натяжением мягкотканых структур за счет попыток выведения пальца в положение разгибания. Скос иглы можно использовать для измерения соответствующей глубины.

Кожные ямки, вызванные глубокими втягиваниями кожи на всю толщину в подкожно-жировую клетчатку, высвобождались путем отсечения пораженных волокон с помощью горизонтального движения иглы в плоскости, расположенной чуть ниже и параллельно коже.

Разгибание пальцев и натяжение постоянно регулировались до момента, пока контрактура полностью не устранялась и узлы не становились мягкими.

Забор биоматериала. Забор биоматериала производился параллельно с проведением игольчатой апоневротомии. Жировая ткань забиралась методом стандартной шприцевой тумесцентной липосакции. Липосакция проводилась в условиях операционной. Область забора жировой ткани предварительно инфильтрировалась раствором Кляйна, содержащим адреналин, лидокаин и физиологический раствор через инфильтрационную канюлю диаметром 2 мм, длиной 30 см (рисунок 16). Время экспозиции жировой ткани в тумесцентной жидкости, согласно стандартным рекомендациям, составляло 30-40 минут. В качестве донорской зоны выбиралась передняя брюшная стенка. Липосакция выполнялась канюлей длиной 250 мм, диаметром 2,5 мм, с 14 отверстиями диаметром 1,5 мм (Рисунок 17). Липоаспират собирался в стерильные шприцы объемом 50 мл, в которых производилось его отстаивание до полного разделения на фракции. Объем жировой ткани составлял 250 мл. После удаления жидкой фракции 3 шприца с жировой тканью упаковывали в стерильные пакеты и помещали в транспортный термоконтейнер вместе с сопроводительной документацией. Транспортировку осуществляли при комнатной температуре в течение 30 минут. Оставшиеся 2 шприца использовались для выполнения липофилинга в условиях операционной.



Рисунок 16 – Инфильтрация области забора раствором Кляйна (фото автора)

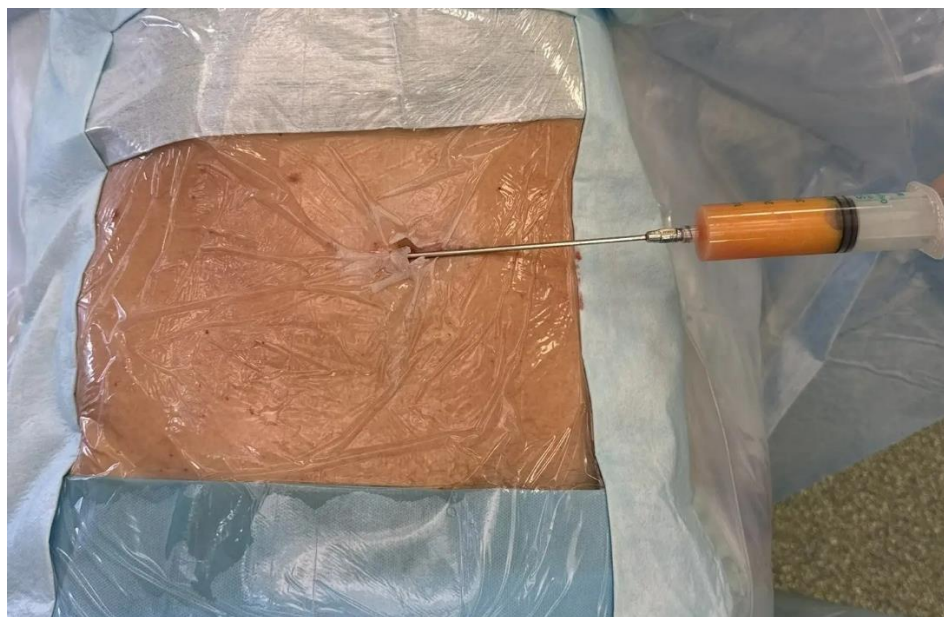


Рисунок 17 – Липосакция (фото автора)

Подготовка и приготовление клеточного продукта. Подготовка липоасpirата. Ранее собранный липоасpirат (2 шприца по 50мл) подвергался многократному фильтрованию (с применением эмульсификаторов разного диаметра), промыванию физиологическим раствором до образования однородной субстанции (рисунок 18). Отстаивался несколько минут до полного разделения на фракции. Избытки жидкостного содержимого удалялись, шприцы с липоасpirатом были готовы к дальнейшему использованию (Рисунок 19).



Рисунок 18 – Фильтрование липоасpirата с применением эмульсификаторов (фото автора)



Рисунок 19 – Липоаспира́т, разделенный на фракции (фото автора)

Получение клеточного продукта (выделение стромально-васкулярной фракции (СВФ)). Выделение СВФ производилось при помощи набора для сепарации компонентов аутологичной жировой ткани SmartX, РУ от 01.06.2020 №РЗН 2020/10484, который включал в себя: шприц – 5 шт, шнек – 1шт, переходник – 4шт, устройство фильтрации с сетчатым фильтром – 2шт, пипетку короткую – 1шт, пипетку длинную – 1шт, заглушку Луер-Лок – 4шт.

В условиях ламинарного шкафа в шприцы с жировой тканью для ферментативной обработки добавлялся 0,15% раствор коллагеназы 2 типа (Sigma, США) в количестве, равном объему отмытой жировой ткани. Емкость закрывалась крышкой и инкубировалась на шейкере в течение 30 минут при 37,0 С. После чего полученная суспензия клеток при помощи переходника перемещалась в шприцы из набора SmartX. Шприцы с полученной суспензией помещались в центрифугу и центрифугировались при 1500 оборотах/мин в течение 5 минут (Рисунок 20). После проведенного центрифугирования проводилось удаление из шприцев верхних слоев жидкости и остаточной жировой ткани, оставляя только нижние слои жидкости с суспензией клеток. Полученную суспензию клеток из шприцев для первичного центрифугирования переносили в отдельный шприц. В дальнейшем из

полученной суспензии клеток трехкратно вымывали коллагеназу раствором Хартмана с последующим центрифугированием в течение 5 минут при 300g. После чего полученная суспензия клеток фильтровалась через сито с диаметром пор 100 мкм с промыванием раствором Хартмана до получения 5.0 мл суспензии, 0,5 мл суспензии отбирали для паспортизации образца. 4,5 мл оставшихся клеток переносили в стерильный шприц, который маркировался и помещался в стерильную вторичную упаковку. Полученный клеточный продукт транспортировали в термоконтейнере при комнатной температуре в операционную.



Рисунок 20 – Шприцы с суспензией клеток после первого центрифугирования (фото автора)

Проведение процедуры выделения СВФ и последующего введения в зону патологического процесса осуществлялось в операционной.

Паспортизация образца СВФ. Паспортизация образцов проводилась согласно утвержденной Стандартной операционной процедуре (СОП). Процедура предполагала обязательное определение следующих клеточных характеристик: общая численность клеток СВФ жировой ткани, общее количество ядросодержащих клеток (ЯСК) в составе СВФ, жизнеспособности клеток. Для количественной оценки использовали стандартный метод подсчета в гемоцитометре с витальным окрашиванием трипановым синим.

Общее число ядродержащих клеток (среднее) в группе пациентов составило $125 (35-152) \cdot 10^6$, средняя жизнеспособность 92% (80-98). Количество выделенных клеток на единицу объема жировой ткани 0,257 (0,198-0,425) млн/мл.

Количество клеток в дозе СВФ у пациентов группы: 17 человек (33,3%) – малое количество $100 \cdot 10^6$ и менее клеток, 28 человек (54,9%) – среднее количество $100-200 \cdot 10^6$ клеток, 6 человек (11,8%) – высокое количество $200 \cdot 10^6$ и более клеток (Рисунок 21).

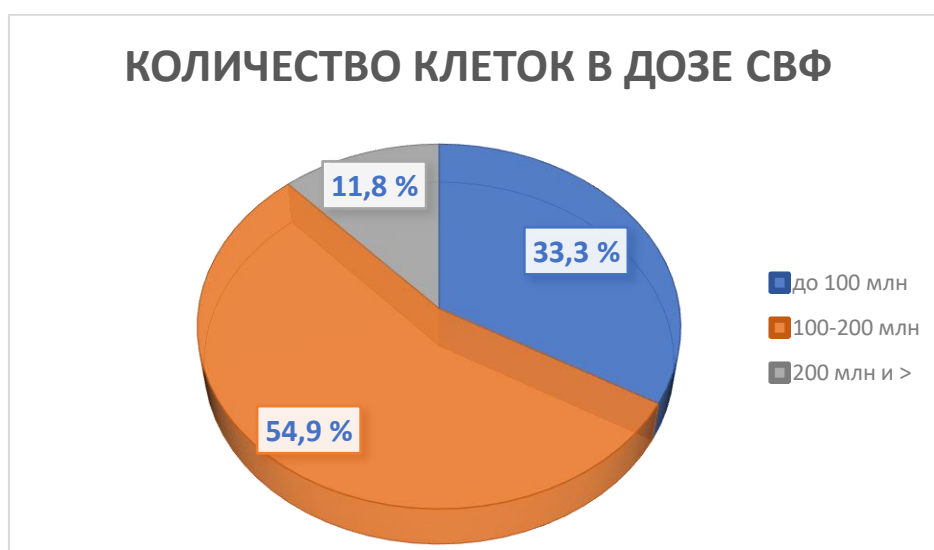


Рисунок 21 – Количество клеток в дозе стромально-васкулярной фракции, полученных у пациентов группы с введением СВФ

Введение липоаспирата. После проведенной по ранее изложенной методике игольчатой апоневротомии в проекции вершины ладонного апоневроза выполнялся разрез (5 мм), канюлей $d=1,5$ мм производилось бужирование апоневроза по ходу рубцовых тяжей с последующей трансплантацией полученного объема. Липоаспират вводится медленно, без давления.

Введение СВФ. После проведенной игольчатой апоневротомии и липофилинга по ходу разрушенного рубцового тяжа ладонного апоневроза с использованием иглы 18 G ($1,2 \cdot 40$ мм) выполнялось введение клеточной фракции (из расчета 2,0-2,5 мл суспензии на 1 тяж). После удаления иглы накладывали асептическую и фиксирующую повязки.

Послеоперационный период. Интраоперационно выполнялась гипсовая иммобилизация лонгетой в положении максимального разгибания пальцев на 1 сутки, с последующим переходом на ночной режим фиксирования конечности продолжительностью до 1 недели. С противоотечной целью пациентам было рекомендовано возвышенное положение конечности первые 2 суток после вмешательства, прием нестероидных противовоспалительных препаратов длительностью 7-10 дней, регулярные перевязки до полного заживления кожного покрова. После полного заживления зон инвазии — местное применение увлажняющих средств на кожу ладонной поверхности кисти. Пациентами с сохранением остаточного дефицита разгибания проводилась самостоятельная ежедневная разработка активных и пассивных движений в соответствующих суставах, применение физиотерапии (электрофорез) с ферментативными средствами.

Получен патент на изобретение RU 2830989 от 28 ноября 2024 г. (Рисунок 22).



Рисунок 22 – Патент на изобретение

4.2 Методика малоинвазивного лечения без введения СВФ

Предоперационный этап. Ввиду проведения ретроспективной оценки части пациентов группы, УЗИ ладонного апоневроза выполнено 61,5% пациентов.

Интраоперационная подготовка. Положение пациента на спине, верхняя конечность в отведении на приставном столе. Под ЭТН производилась трехкратная обработка оперируемой верхней конечности и зоны забора липоасpirата спиртовым раствором антисептика.

Ход методики. После трехкратной обработки растворами антисептиков, полного обескровливания (с использованием пневматического и обжимного жгутов) пораженной кисти иглой 18-го калибра последовательно производилась серия множественных проколов по ходу ладонного апоневроза, фиброзных тяжей от проксимального к дистальному концу кисти.

Проколы иглой располагались на расстоянии 2-3 мм друг от друга на глубину от 1 до 3 мм с постоянным контролем подвижности сухожилия сгибателя с целью исключения его повреждения и постоянным натяжением мягкотканых структур за счет попыток выведения пальца в положение разгибания. Скос иглы использовали для измерения соответствующей глубины.

Забор биоматериала. Забор биоматериала производился параллельно с проведением ИА. Жировая ткань забиралась методом стандартной шприцевой тумесцентной липосакции. Липосакция проводилась в условиях операционной. Область забора жировой ткани предварительно инфильтрировалась раствором Кляйна, содержащим адреналин, лидокаин и физиологический раствор через инфильтрационную канюлю диаметром 2 мм, длиной 30 см. Время экспозиции жировой ткани в тумесцентной жидкости, согласно стандартным рекомендациям, 30 минут. Зона забора — передняя брюшная стенка. Липосакцию выполняли канюлей длиной 250 мм, диаметром 2,5 мм, с 14 отверстиями диаметром 1,5 мм. Липоасpirат собирался в стерильные шприцы объемом 50 мл. Объем забора жировой ткани составлял 100 мл.

Подготовка и приготовление липоаспирата.

Собранный липоаспират подвергается многократному фильтрованию (с применением эмульсификаторов разного диаметра), промыванию физиологическим раствором до образования однородной субстанции, отстаивался несколько минут до полного разделения на фракции. Избытки жидкостного содержимого удалялись. Шприцы с липоаспиратом были готовы к дальнейшему использованию.

Введение липоаспирата. После проведенной игольчатой апоневротомии в проекции верхушки апоневроза выполнялся разрез (5 мм), производилось бужирование апоневроза по ходу рубцовых тяжей канюлей $d=1,5$ см, трансплантация полученного объема липоаспирата. Липоаспират вводится медленно, без давления.

После удаления иглы накладывали асептическую и фиксирующую повязки.

Послеоперационный период. Интраоперационно выполнялась гипсовая иммобилизация лонгетой в положении максимального разгибания пальцев на 1 неделю, с последующим переходом на ночной режим фиксирования конечности продолжительностью до 1 месяца. С противоотечной целью пациентам рекомендовалось возвышенное положение конечности первые 2 суток после вмешательства, прием нестероидных противовоспалительных препаратов длительностью 7-10 дней, регулярные перевязки до полного заживления кожного покрова. После полного заживления зон инвазии — местное применение увлажняющих средств на кожу ладонной поверхности кисти. Пациентами с сохранением остаточного дефицита разгибания проводилась самостоятельная ежедневная разработка активных и пассивных движений в соответствующих суставах, применялась физиотерапия (электрофорез) с ферментативными средствами.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

5.1 Результаты исследования пациентов группы с введением СВФ

Динамическую оценку показателей у пациентов группы проводили в периоды 0-6-12-24 месяцев после лечения в виде измерения активной экстензии, как основного параметра оценки стадии контрактуры и рецидива заболевания. Повторная регистрация УЗИ параметров с оценкой толщины апоневроза, эластографическим измерением, оценка по шкалам опросника DASH (Disabilities of the Arm, Hand and Shoulder Questionnaire)-«нарушения функции верхней конечности, кисти и плеча», опросника качества жизни EQ-5D-3L (EuroQol Research Foundation) осуществлялась через 24 месяца от даты лечения.

Диаграмма, представленная на Рисунок 23, иллюстрирует устранение дефицита разгибания у большего процента пациентов группы, а также свидетельствует о наличии единичных случаев рецидива контрактуры, которые зарегистрированы через 12 и более месяцев после проведенного лечения. Оценка градуса угла сгибательной контрактуры проводилась по наибольшему углу деформации с последующим расчетом среднего эффекта лечения.

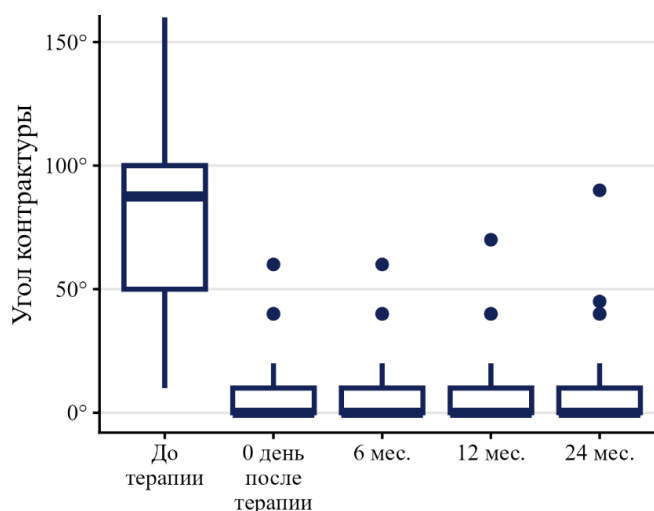


Рисунок 23 – Динамика изменения угла дефицита разгибания в группе с введением СВФ

Средний эффект терапии при оценке градуса сгибательной контрактуры по всем лучам составил $-65,3^\circ$ (95% ДИ: $-72,6^\circ - -58,0^\circ$, $p = 0,001$), констатируя положительный результат терапии. Выше представление данные подтверждают эффективность методики у большего процента пациентов группы с наличием единичных отрицательных показателей, свидетельствующих о рецидиве заболевания у 2 (3,9%) пациентов.

Согласно данным субъективной оценки функции верхней конечности по опроснику DASH средние баллы до лечения равны 16 (межквартильный размах 11–21), после лечения 1,7 (межквартильный размах 0,9–2,1), средний эффект терапии составил -16,7 баллов (ДИ: $-19,5 - -13,8$, $p = 0,001$), что свидетельствует об улучшении функции кисти (Рисунок 24).

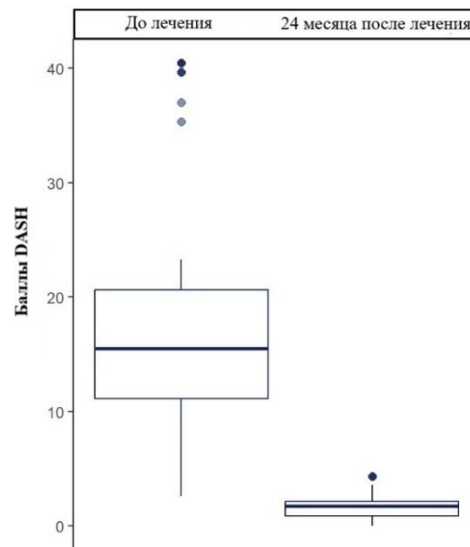


Рисунок 24 – Оценка функции верхней конечности до и через 24 месяца после проведенного лечения с использованием опросника DASH

Качество жизни пациентов при 3Q-5D-3L опросе до оперативного лечения мы оценили в среднем на 85 баллов (межквартильный размах 80–90), после лечения отмечен рост до 95 баллов (межквартильный размах 90–95) (рРисунок 25). Средний эффект терапии составил 9,6 баллов (95% ДИ: 7,9–11,3, $p=0,001$), что подтверждает улучшение качества жизни пациентов.

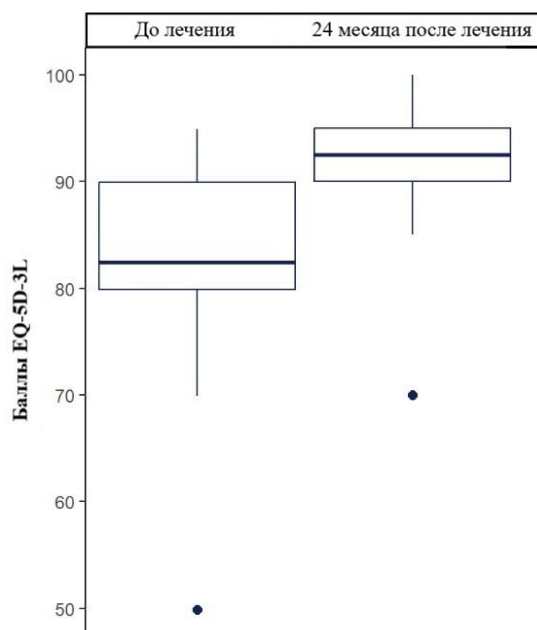


Рисунок 25 - Оценка качества жизни до и через 24 месяца после проведенного лечения с использованием опросника 3Q-5D-3L

Проведенная оценка УЗ-параметров ладонного апоневроза группы с введением СВФ (Рисунок 26 А, Б) свидетельствует о динамическом уменьшении показателей толщины (на 48,82%) и плотности апоневротической ткани (на 58,27%) после введения СВФ, что свидетельствует о положительном изменении структуры ткани в направлении, приближенном к нормативным показателям ($p < 0,001$).

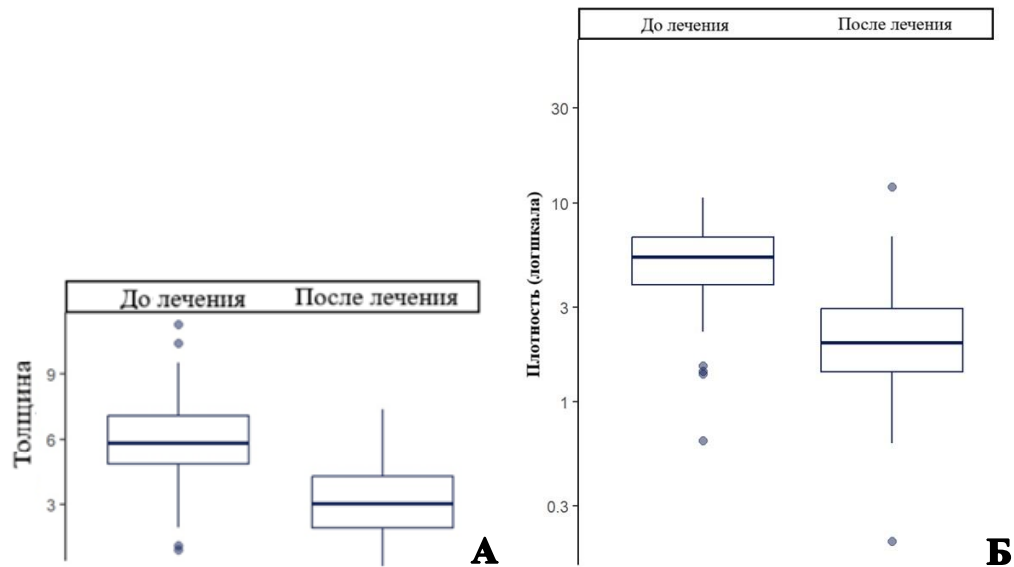


Рисунок 26 - Сравнение УЗ-параметров до и после проведенного лечения.

А. Показатель толщины Б. Показатель плотности

5.2 Результаты исследования пациентов группы без введения СВФ

Динамическое наблюдение за пациентами группы проводили в периоды 6-12-24 месяцев после лечения. Оценку отдаленных результатов выполняли по показателям физикального осмотра- регистрации суммарного градуса угла сгибательной контрактуры, УЗИ- регистрации толщины и плотности ладонного апоневроза, шкалами опросника DASH, опросника качества жизни EQ-5D-3L.

Динамическая диаграмма, представленная на Рисунок 27, иллюстрирует устранение сгибательной контрактуры у большего процента пациентов группы, но

также констатирует наличие случаев рецидивов через 12 и более месяцев после лечения у 11 (21,2%) пациентов.

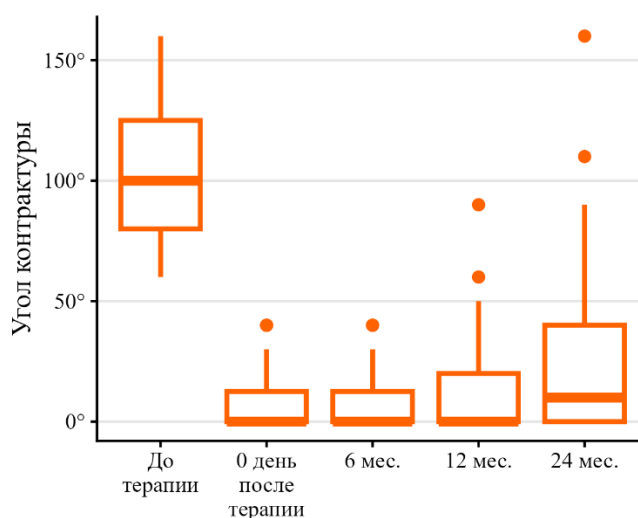


Рисунок 27 – Динамика изменения угла дефицита разгибания в группе без введения СВФ

Средний эффект терапии при оценке градуса сгибательной контрактуры по всем лучам составил $-68,9^\circ$ (95% ДИ $-74,8^\circ$, $-63,1^\circ$, $p = 0,001$), что свидетельствует о положительном результате лечения.

Согласно данным субъективной оценки функции верхней конечности по опроснику DASH (Рисунок 28) средние баллы до лечения составили 17 баллов (межквартильный размах 14–23), после лечения 1,7 балл (межквартильный размах 0,6–8,7), средний эффект от терапии равен $-15,6$ баллов (95% ДИ: $-17,9$ – $-13,2$, $p = 0,001$), что подтверждает улучшение функции конечности при сохранении диапазона числовых значений в пределах показателей «отсутствия/незначительного ограничения» функции.

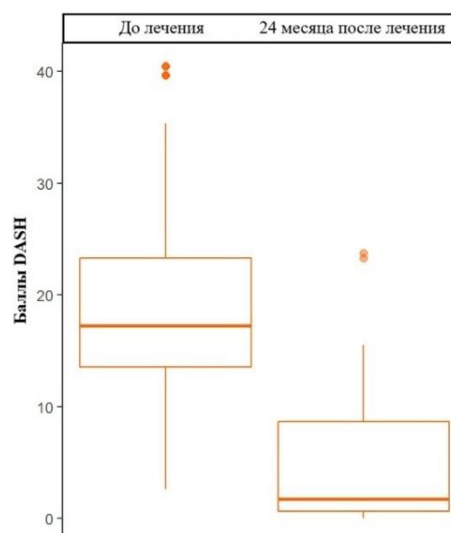


Рисунок 28 – Оценка функции верхней конечности до и через 24 месяца после проведенного лечения с использованием опросника DASH

Качество жизни пациентов при 3Q-5D-3L опросе до оперативного лечения (Рисунок 29) было оценено в среднем на 80 баллов (межквартильный размах 70–90), после лечения отмечен рост до 90 баллов (межквартильный размах 80–100), средний эффект от лечения составил 8,5 (ДИ: 6,9–10,0, $p = 0,001$).

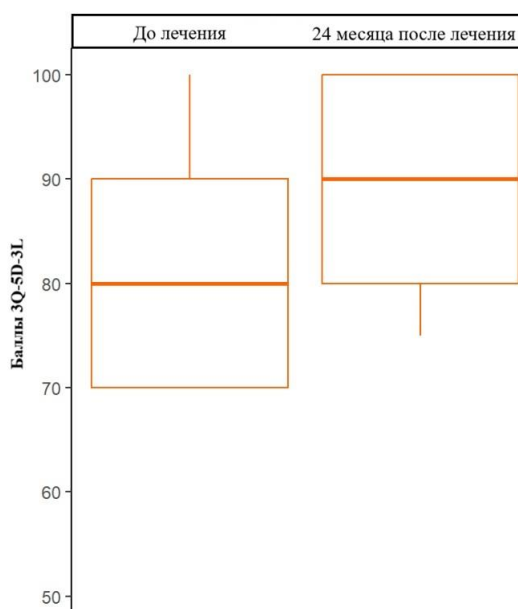


Рисунок 29 – Оценка качества жизни до и через 24 месяца после проведенного лечения с использованием опросника 3Q-5D-3L

Данные УЗИ группы без введения СВФ представлены графиком (Рисунок 30 А), который демонстрирует изменение толщины апоневроза (на 24,4%) в направлении уменьшения у пациентов с положительным результатом лечения по данным клинического осмотра, а также указывает на тенденцию к увеличению толщины среди пациентов с рецидивом заболевания.

Средний эффект от лечения при оценке толщины ладонного апоневроза составил -1,4 мм (95% ДИ -1,5 мм – -1,2 мм, $p = 0,001$), что свидетельствует о положительном результате терапии.

Оценка эластографических показателей проведённая пациентам группы не продемонстрировала статистически достоверных данных в виде снижения плотности ткани после выполненного лечения ($p = 0,49$), однако позволила отметить тенденцию к увеличению плотности ткани апоневроза у пациентов с прогрессированием заболевания (Рисунок 30 Б).

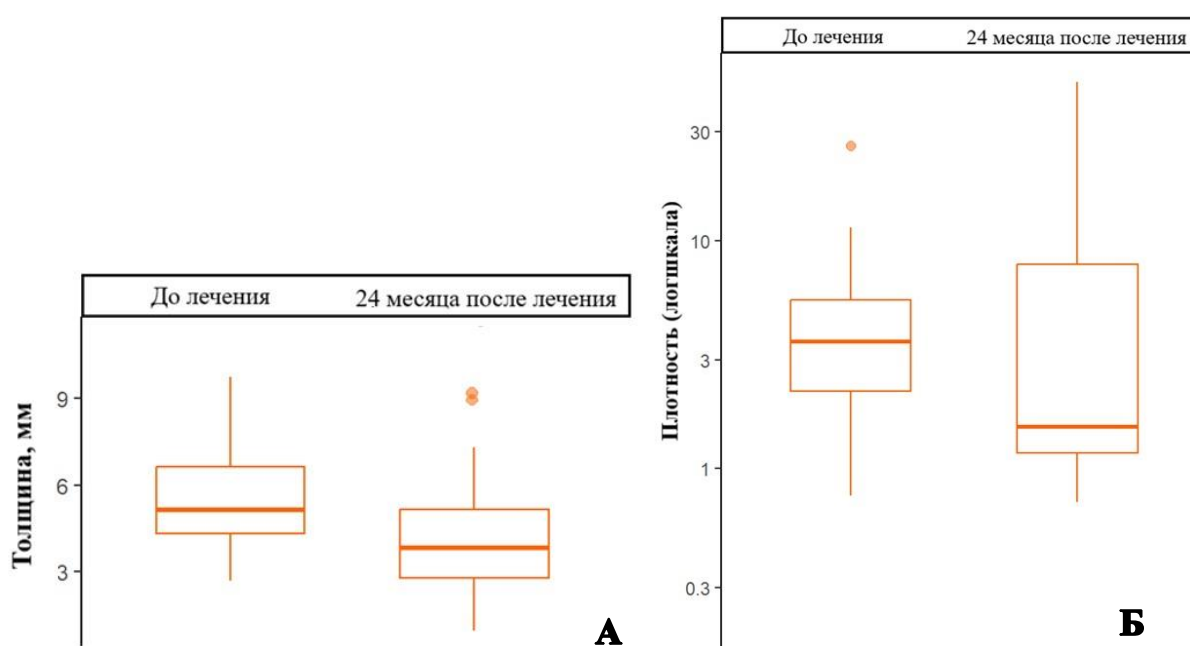


Рисунок 30 – Сравнение УЗ-параметров апоневроза до и после проведенного лечения

А. Показатель толщины ладонного апоневроза Б. Показатель плотности ладонного апоневроза

5.3 Сравнительная оценка эффективности лечения пациентов двух групп

Оценка эффективности лечения проводилась с помощью анализа у двух групп следующих показателей: суммарный градус угла контрактуры, толщина и плотность ладонного апоневроза, баллы опросника DASH и EQ-5D-3L.

Анализ эффективности лечения по показателю суммарного градуса угла контрактуры представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Анализ данных градусов углов контрактуры у пациентов групп

Группа	Оценка среднего 95%, градусов	ДИ среднего, градусов
Без введения СВФ	–62,9	-68,5, -57,3
С введением СВФ	–70,8	-76,6, -64,9
Оценка разницы средних, градусов	95% ДИ, градусов	p
7,9	0,29 – 15,5	0,042

Оценка разницы средних – 7,9° (95% ДИ 0,29°–15,5°), $p=0,042$. Этот доверительный интервал не содержит 0°.

Вывод: выявлена статистически значимая разница в эффекте лечения между группами, которая демонстрирует большую эффективность в устранении угла контрактуры у группы пациентов с введением СВФ (рисунок 31).

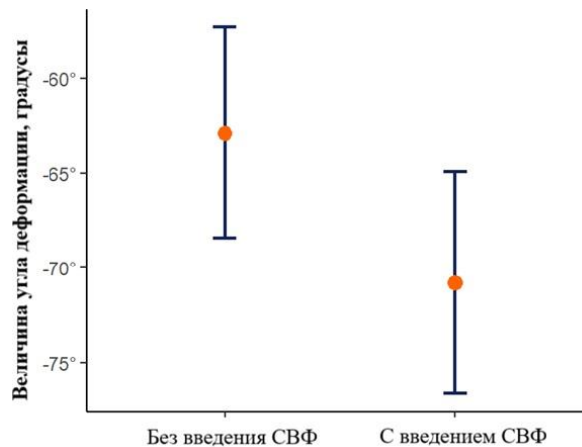


Рисунок 31 – Средний эффект лечения по углу деформации, градусы

Сравнение групп по результатам опросника DASH, оценки функции конечности представлены в Таблица .

Таблица 4 – Сравнение групп по результатам опросника DASH

Группа	Оценка среднего 95%, баллов	ДИ среднего, баллов
Без введения СВФ	-18,1	-20,6, -15,6
С введением СВФ	-14,3	-16,7, -11,8
Оценка разницы средних, баллов	95% ДИ, баллов	p
-3,8	-7,37 – -0,3	0,035

Оценка разницы средних – -3,8 (95% ДИ -7,37 – -0,3), $p=0,035$. Этот доверительный интервал не содержит 0.

Вывод: выявлена статистически значимая разница в эффекте лечения между группами, которая отражает несущественное улучшение функции кисти у пациентов, с введением СВФ над пациентами в группе сравнения (Рисунок 32).

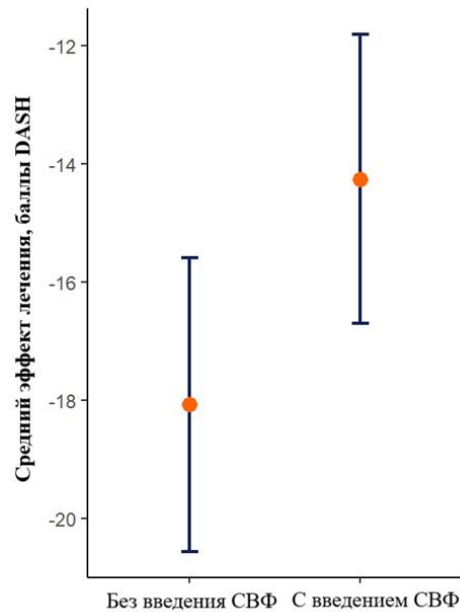


Рисунок 32 – Сравнение групп по результатам опросника DASH

Сравнение групп по результатам опросника EQ-5D-3L, оценка качества жизни. Оценка разницы средних – 2,1 (95% ДИ разницы -0,23–4,5), $p=0,081$. Этот доверительный интервал содержит 0.

Вывод: статистически значимой разницы в эффекте лечения, выраженном в среднем изменении баллов EQ-5D-3L у пациентов с введением и без введения СВФ, не выявлено (Рисунок 33).

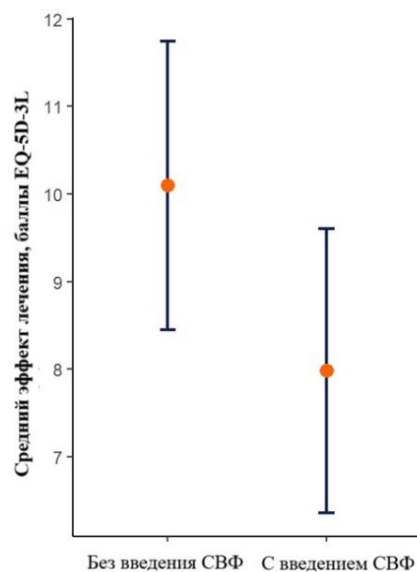


Рисунок 33 – Сравнение групп по результатам опросника EQ-5D-3L

Сравнительная оценка эффективности лечения двух групп по параметрам УЗИ ладонного апоневроза. Сравнительный анализ инструментальных показателей двух групп осуществлялся нами по двум основным показателям — толщине ладонного апоневроза и эластографическому критерию Strain Ratio.

При сравнении среднего эффекта от лечения двух групп по показателю толщины ладонного апоневроза достигнут следующий результат: оценка разницы средних – 1,7 мм (95% ДИ разницы 1,02 мм–2,4 мм), $p \leq 0,001$. Этот доверительный интервал не содержит 0.

Вывод: выявлена статистически значимая разница в эффекте лечения между группами, которая отражена в более выраженном уменьшении толщины ладонного апоневроза у пациентов, с введением СВФ (Рисунок 34).

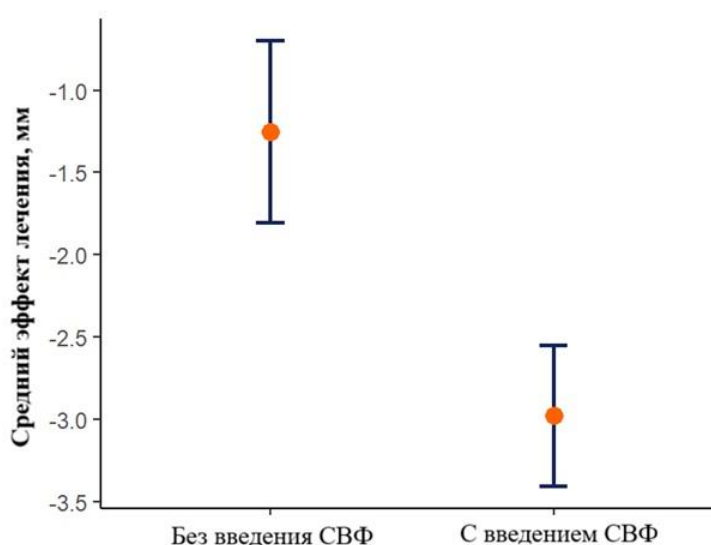


Рисунок 34 – Средний эффект от лечения двух сравниваемых групп по показателю толщины ладонного апоневроза

При сравнении среднего эффекта от лечения двух групп по показателю плотности Strain Ratio оценка разницы средних составила 5,2 (95% ДИ разницы 0,72 – 9,6), $p=0,022$. Этот доверительный интервал не содержит 0.

Вывод: выявлена статистически значимая разница в эффекте лечения между группами, отмечена положительная тенденция к уменьшению плотности ткани в

группе пациентов, с введением СВФ- уменьшение плотности тканей ладонного апоневроза, при отсутствии эффекта от лечения по данному параметру в сравниваемой группе (Рисунок 35).

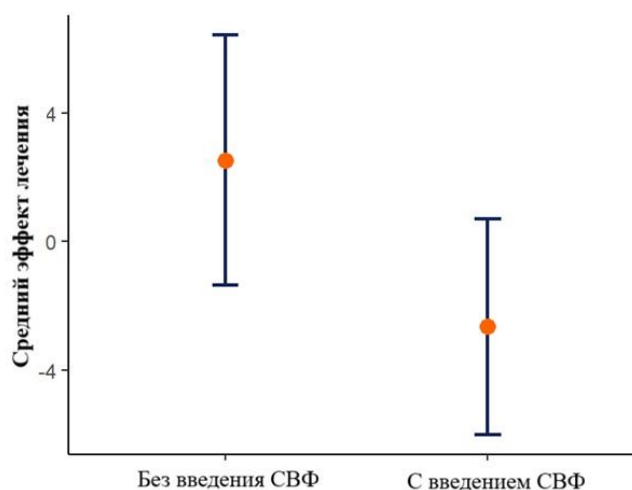


Рисунок 35 – Средний эффект от лечения двух сравниваемых групп по оценки показателя Strain Ratio (плотности)

Также отмечено, что экзогенность и однородность патологического субстрата апоневроза определяет фазу заболевания. Предполагаем, что введение СВФ в зону «молодого» (гипоэкзогенный, гомогенный) узла способствует клеточной дифференцировке патологической ткани в физиологическом направлении и помогает достигнуть УЗ- параметров, приближенных к варианту нормы.

Оценка УЗ-параметров апоневроза у пациентов с рецидивом заболевания демонстрирует увеличение плотности апоневротической ткани в большинстве наблюдений. Дальнейшее изучение данного параметра может стать прогностическим критерием для оценки риска рецидива контрактуры.

5.4 Сравнительный анализ групп по количеству рецидивов и осложнений

Сравнение групп по количеству рецидивов заболевания через 2 года после проведенного лечения. Рецидив заболевания оценивался показателем прогрессирования сгибательной контрактуры на величину >20 градусов за период от 6 до 24 месяцев послеоперационного наблюдения (Рисунок 36).

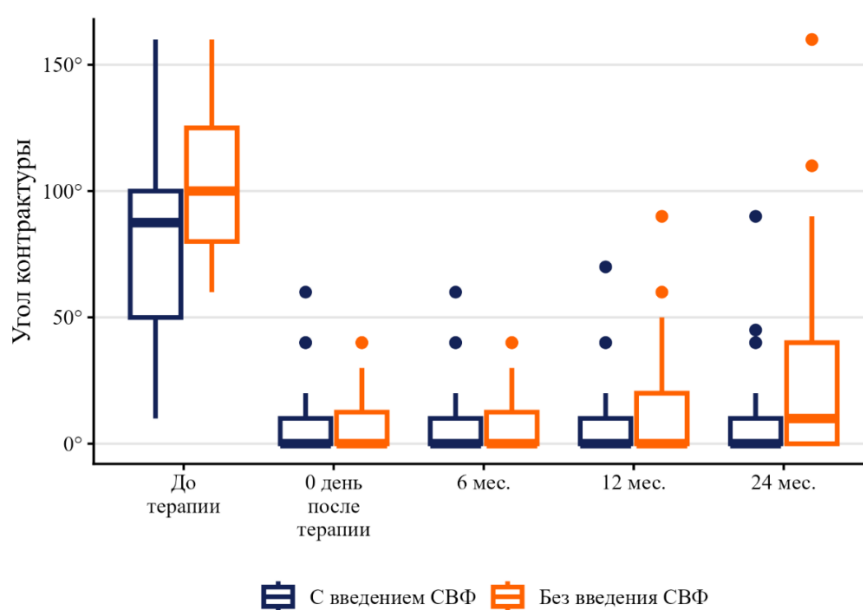


Рисунок 36 – Динамика угла экстензии в дооперационном и послеоперационном периодах

Количество рецидивов в группе без введения СВФ через 2 года после лечения составило 21,2%, в группе с введением СВФ- 3,9% ($p=0,042$), что может свидетельствовать об эффективности применения СВФ с целью снижения риска рецидива контрактуры при выполнении малоинвазивного лечения (Рисунок 37). Однако больший градус угла сгибательной контрактуры до оперативного лечения у пациентов группы без введения СВФ (разница медиан групп=15) исходно повышает риск рецидива.

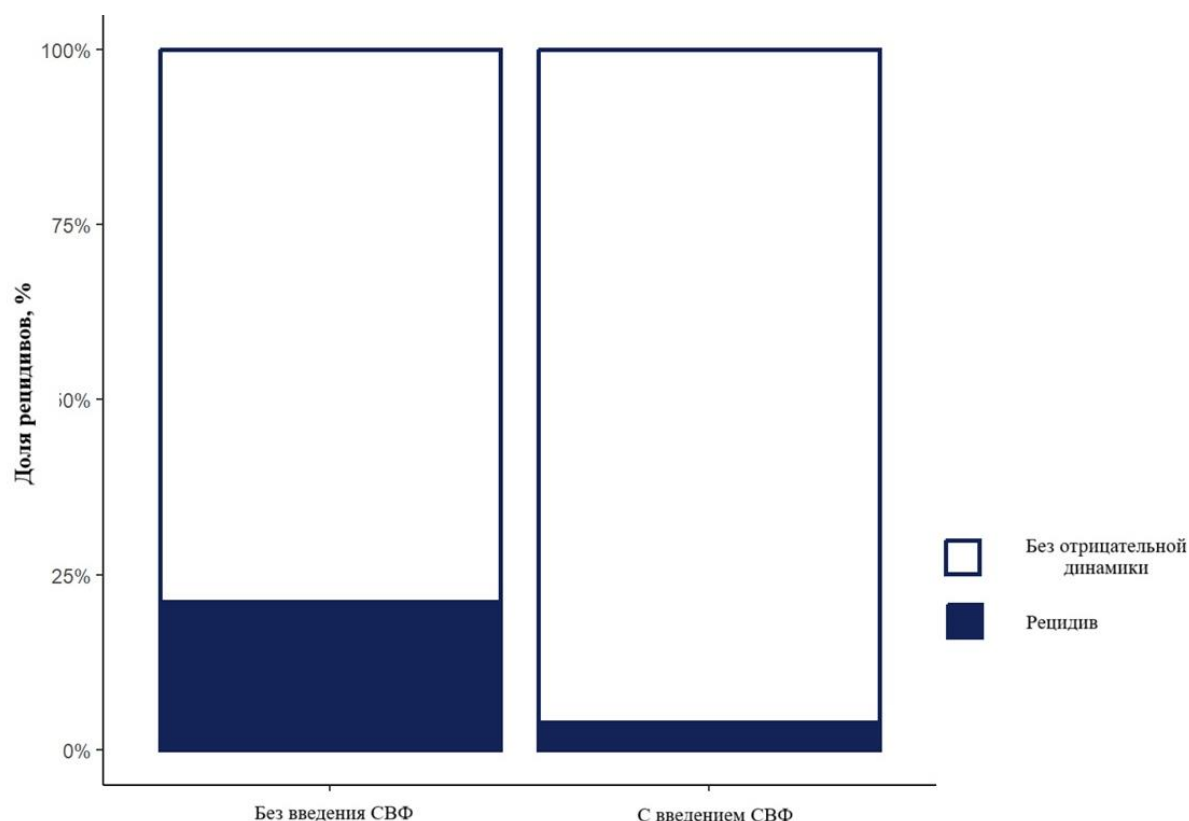


Рисунок 37 – Процент рецидивов сгибательной контрактуры через 24 месяца после лечения у пациентов двух сравниваемых групп

Проведенный сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений в исследуемых группах продемонстрировал их низкий общий уровень. В группе с введением СВФ осложнение было зарегистрировано у одного пациента (2,0%) — кровоизлияние в подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки, которое было успешно купировано консервативной терапией с полным лизисом гематомы к 16-м суткам. Характер осложнения может быть обусловлен особенностью методики, а именно забором большего количества липоасpirата, чем в альтернативной группе, что увеличивает риск сопутствующих интра- и послеоперационных осложнений, особенно у пациентов астенического типа и выраженной гипоплазией подкожно-жировой клетчатки. В группе сравнения (без введения СВФ) отмечены осложнения у двух пациентов (3,8%). В одном случае имело место ятрогенное повреждение пальцевого нерва, в другом — интраоперационное повреждение сухожилия сгибателя, потребовавшее выполнения пластики сухожилия. Таким образом, общая частота осложнений в

обеих группах оставалась в пределах низких значений. Статистически значимой разницы при анализе числа осложнений не выявлено ($p=0,9$).

5.5 Клинические примеры

5.5.1 Клинические примеры пациентов с введением СВФ

Клинический пример №1. Пациент N14, 72 лет. Диагноз: Контрактура Дюпюитрена правой кисти II степени с преимущественным поражением 4,5 лучей, ладонно-пальцевая форма (R 45C-PD-II). Жалобы на наличие уплотнения по ладонной поверхности 4,5 пальцев правой кисти, ограничение амплитуды разгибания в 4,5 MCP и PIP. Anamnesis morbi: первые симптомы стал отмечать около 3 лет назад. Семейный анамнез не отягощен. Билатеральный патологический процесс. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь.

Status localis: при клиническом осмотре суммарный угол контрактуры составил 50 градусов 4 луч, 50 градусов 5 луч (Рисунок 38 А).

Рентгенография кисти в двух стандартных проекциях: начальные проявления артроза проксимальных межфаланговых суставов 4,5 пальцев правой кисти.

По данным УЗ-исследования на предоперационном этапе у пациента отмечалось изменение структуры ладонного апоневроза на уровне 4 MCP в виде узлового утолщения до 8,71 мм (Рисунок 39 А) неоднородной структуры с участками пониженной эхогенности, изменение структуры ладонного апоневроза на уровне головки 5 пястной кости в виде гетерогенного утолщения до 9,97 мм на 0,76 мм (Рисунок 39 В).

Результат опросников в предоперационном периоде составил DASH 19,83 баллов, EQ-5D-3L 70 баллов.

Методом выбора в данном клиническом случае стала выше представленная методика ИА с липофилингом и введением СВФ. Послеоперационный период

протекал без осложнений. На 2 день после оперативного лечения произведена отмена постоянной гипсовой иммобилизации с переходом на ночное дисциплинирующее ношение.

Физиотерапевтическое лечение в послеоперационном периоде пациент не получал.

При динамической оценке результатов лечения через 2 года по данным клинического осмотра отмечается отсутствие дефицита разгибания в 4,5 МСР и РР, прогрессирования или рецидива патологии не наблюдалось (Рисунок 38 Б).

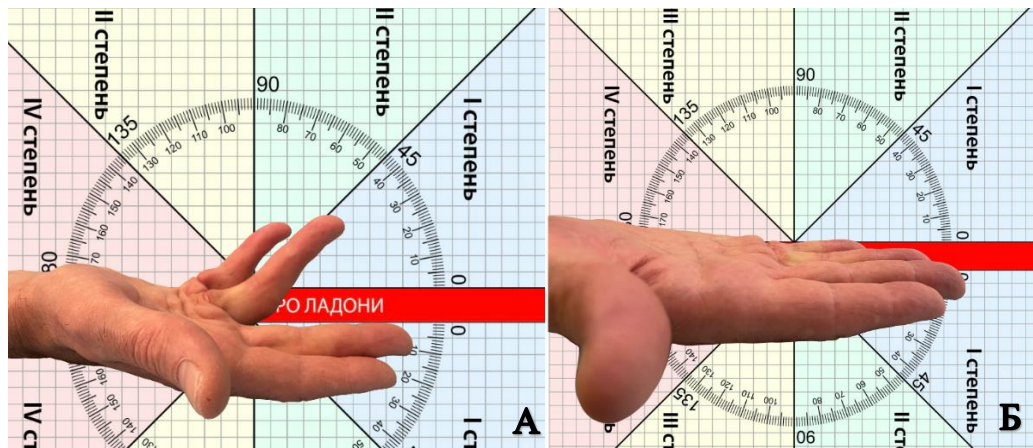
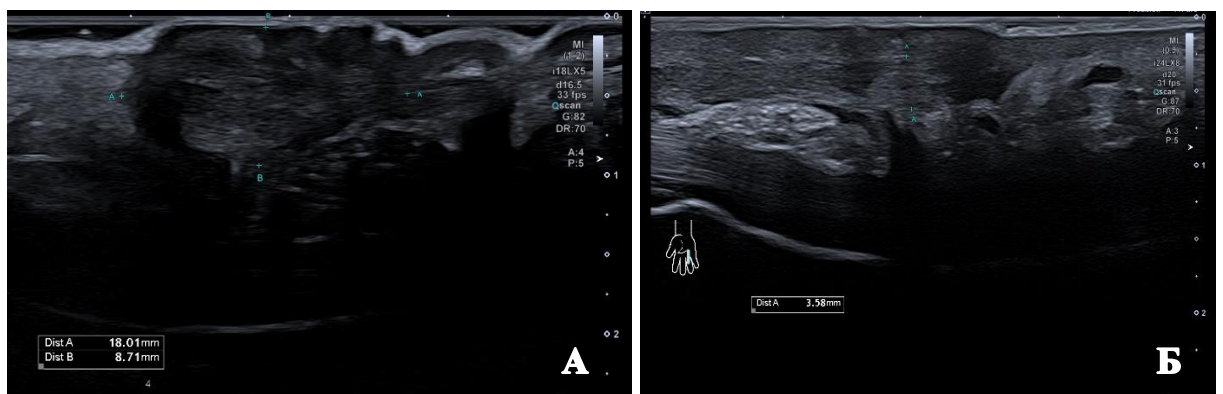


Рисунок 38 – Контрактура Дюпюитрена R 45C-PD-II. А. Фото кисти до операции. Б. Фото кисти через 2 года после операции (рисунок автора)



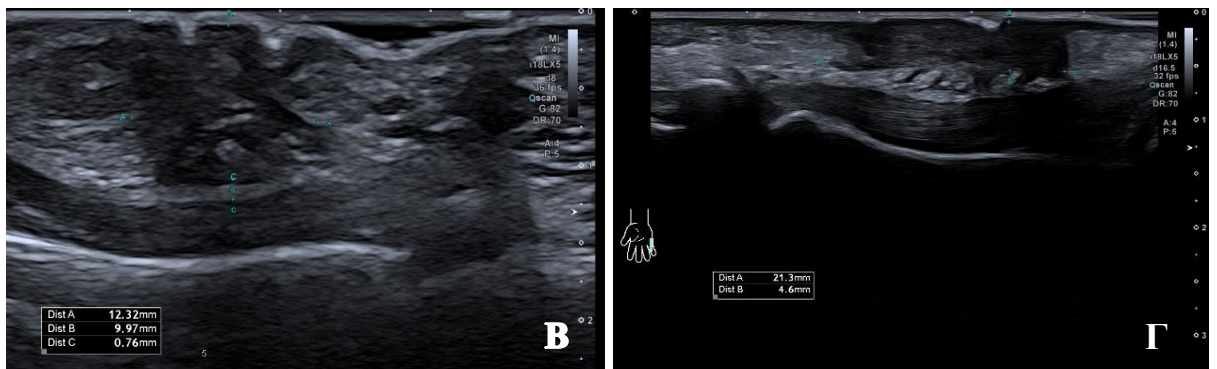


Рисунок 39 – Эхограмма (оценка толщины(*...*)) 4 (А, Б) и 5 (В, Г) лучей ладонного апоневроза при контрактуре Дюпюитрена R 45C-PD-II: **А.** на предоперационном этапе; **Б.** через 2 года после оперативного лечения; **В.** на предоперационном этапе; **Г.** через 2 года после оперативного лечения (собственные наблюдения)

По данным инструментального контроля через 2 года после лечения (Рисунок 39 Б, Г) отмечено уменьшение толщины апоневроза до 3,58 мм на уровне 4 луча и до 4,6 мм на уровне 5 луча с изменением эхогенности приближенной к гиперэхогенной, что характерно для УЗ картины непораженного апоневроза.



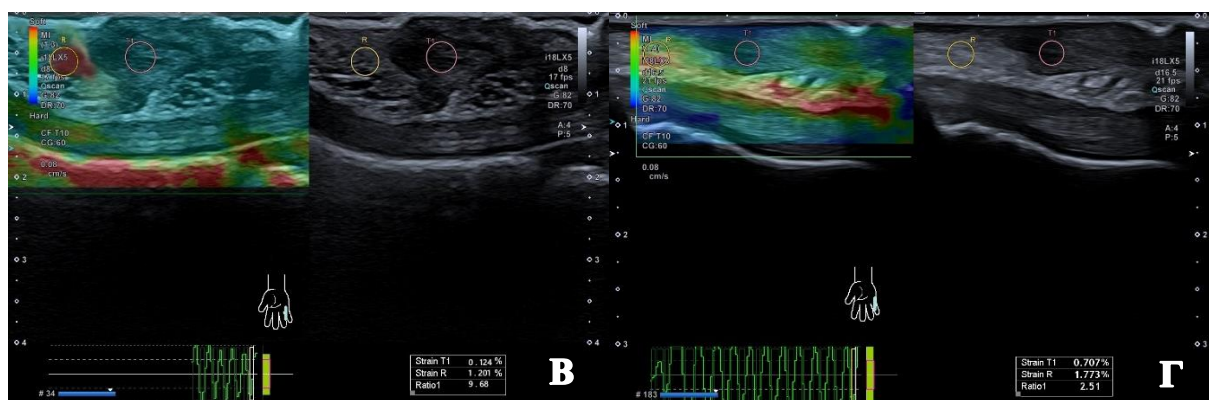


Рисунок 40 – Компрессионная эластограмма, оценка плотности (показателя Strain Ratio) 4 (А, Б) и 5 (В, Г) луча ладонного апоневроза: **А.** на предоперационном этапе; **Б.** через 2 года после оперативного лечения; **В.** на предоперационном этапе; **Г.** через 2 года после оперативного лечения (собственные наблюдения)

По данным эластографии отмечается уменьшение плотности тканей апоневротического пространства с 19,43 до показателя Strain Ratio 2,94 на 4 луче, с 9,68 до 2,51 на 5 луче при оценке через 2 года после проведенного лечения (Рисунок 40). Баллы опросников DASH составил 1,72, EQ-5D-3L равны 85.

Результаты клинического осмотра и инструментального исследования позволяют заключить положительную динамику и эффективность примененной методики, отраженную в восстановлении полного объема движений в суставах 4,5 луча правой кисти, отсутствии признаков прогрессирования заболевания и рецидива контрактуры, а также наличии УЗ-данных, свидетельствующих об изменении структуры апоневроза в направлении показателей, приближенных к неповрежденной ткани апоневроза (уменьшение толщины, изменение эхогенности, уменьшение плотности ткани).

5.5.2 Клинические примеры пациента из группы (название) без введения СВФ

Клинический пример №2. Пациент N16, 70 лет. Диагноз: Контрактура Дюпюитрена левой кисти III степени с преимущественным поражением 4,5 лучей, ладонно-пальцевая форма (L 4C-PD-II, 5C-PD-III). Жалобы на наличие уплотнения по ладонной поверхности 4,5 пальцев левой кисти, ограничение амплитуды разгибания в 4,5 пальцах. Anamnesis morbi: первые симптомы стал отмечать около 6 лет назад. Семейный анамнез не отягощен. Билатеральный патологический процесс. Сопутствующие заболевания: наличие хронических заболеваний в анамнезе отрицает.

Status localis: при клиническом осмотре суммарный угол контрактуры составил 60 градусов 4 луч, 95 градусов 5 луч (Рисунок 41 А).

Рентгенография кисти в двух стандартных проекциях: начальные проявления артроза в пястно-фаланговом суставе 5 пальца правой кисти.

При предоперационном выполнении УЗИ ладонного апоневроза отмечали наличие на уровне проксимальной фаланги 4 пальца гипозоногенного участка округлой формы толщиной до 2,15 мм (Рисунок 42 А), изменение структуры апоневроза на уровне пястно-фалангового сустава 5 луча в виде изоэногенного утолщения до 5,32 мм, (Рисунок 42 В).

Результат опросников в предоперационном периоде составил DASH 14,6 баллов, EQ-5D-3L 80 баллов.

К данному клиническому примеру была применена тактика малоинвазивного лечения в объеме ИА с липофилингом. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Период гипсовой иммобилизации составил 1 день после операции, с последующим переходом на ночной режим фиксирования конечности продолжительностью до 1 месяца. Физиотерапевтическое лечение в послеоперационном периоде пациент не получал.

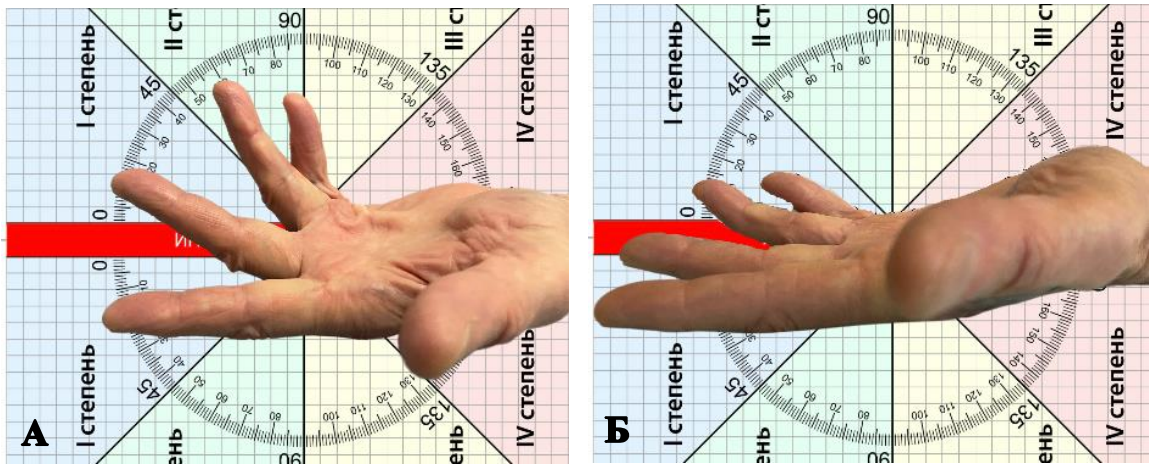


Рисунок 41 – Контрактура Дюпюитрена L 4C-PD-II, 5C-PD-III. **А.** Фото кисти до операции. **Б.** Фото кисти через 2 года после операции (рисунок автора)

После оперативного лечения отмечено полное устранение сгибательной контрактуры. Через 2 года после оперативного лечения отмечен дефицит разгибания в дистальных межфаланговых суставах (DIP), которого не было ранее, что свидетельствует об отсутствии рецидива контрактуры (Рисунок 41 Б), но подтверждает наличие прогрессирования патологии.

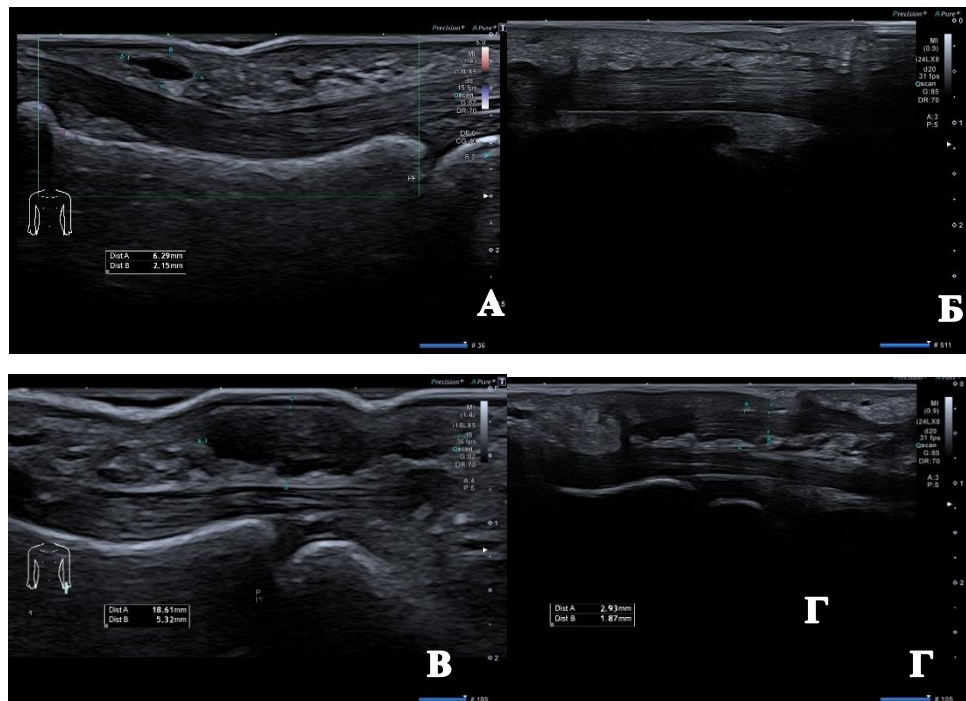


Рисунок 42 – Эхограмма (оценка толщины(*...*)) 4 (А,Б) и 5 (В,Г) лучей ладонного апоневроза при контрактуре Дюпюитрена L 4C-PD-II, 5C-PD-III: **А.** на

предоперационном этапе; **Б.** через 2 года после оперативного лечения; **В.** на предоперационном этапе; **Г.** через 2 года после оперативного лечения. В-режим, продольное сканирование (собственные наблюдения)

По данным инструментального контроля через 2 года после лечения отмечено отсутствие изменений ладонного апоневроза на уровне проксимальной фаланги 4 пальца (Рисунок 42 Б), уменьшение толщины апоневроза 5 луча до 1,87 мм без признаков изменения (в сравнении с предыдущим исследованием) эхогенности (Рисунок 42 Г).

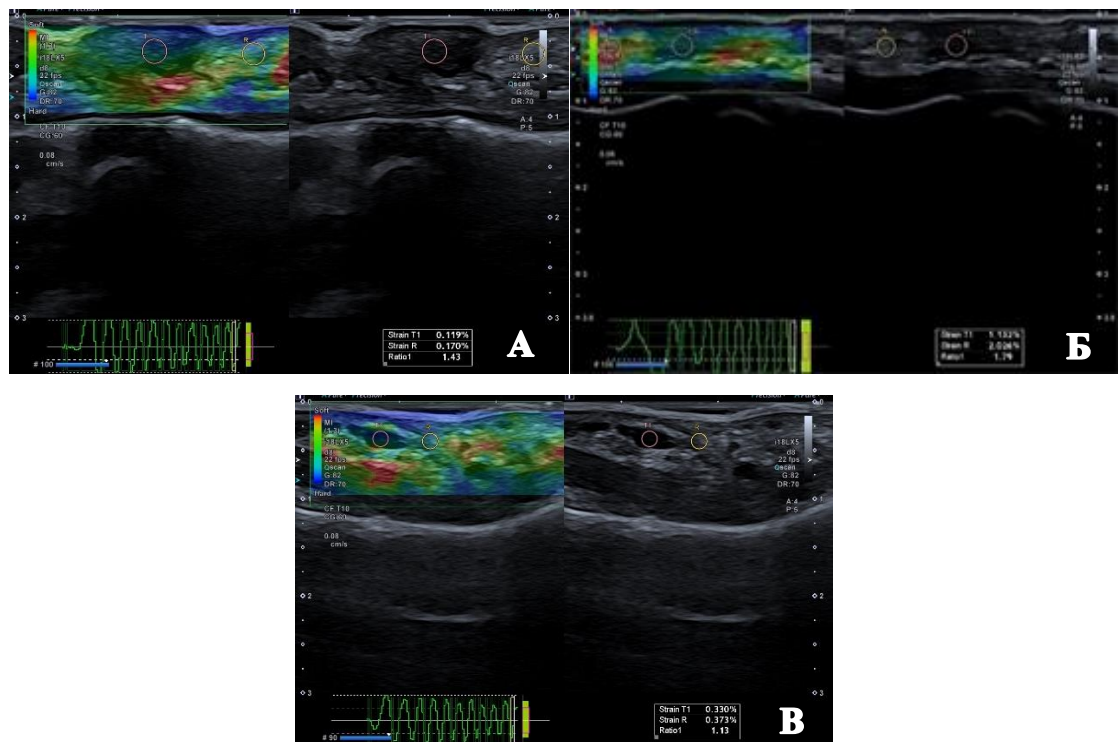


Рисунок 43 – Компрессионная эластограмма, оценка плотности (показателя Strain Ratio) 5 (А, Б) и 4 (В) лучей ладонного апоневроза: **А.** на предоперационном этапе; **Б.** через 2 года после оперативного лечения; **В.** на предоперационном этапе (собственные наблюдения)

По данным эластографии регистрируется изменение плотности тканей в структуре ладонного апоневроза при оценке через 2 года после проведенного лечения (Рисунок 43 А, Б) в сторону незначительного увеличения.

Эластографическая оценка показателей 4 луча через 2 года после лечения не проводилась ввиду отсутствия зоны сравнения. Баллы опросников составили: DASH – 1,7, EQ-5D-3L – 95 баллов.

Результаты проведенного лечения свидетельствуют о разнонаправленной динамике лечения, отражающейся в уменьшении градуса сгибательной контрактуры сразу после оперативного лечения и прогрессировании патологии через 2 года после лечения, что подтверждено данными клинического осмотра, а также УЗИ. При наличии положительных показателей в сторону уменьшения толщины апоневроза, выявлено увеличение Strain Ratio, свидетельствующее об увеличении плотности ткани апоневроза.

Клинический пример №3- рецидив заболевания. Пациент N61, 69 лет. Диагноз: Контрактура Дюпюитрена левой кисти II степени с преимущественным поражением 5 луча, пальцевая форма (L 5C-D-II). Жалобы на ограничение амплитуды разгибания 5 пальца левой кисти. Anamnesis morbi: первые симптомы стал отмечать около 4 лет назад. Семейный анамнез — КД у отца. Билатеральный патологический процесс. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь.

Status localis: при клиническом осмотре суммарный угол контрактуры составил 70 градусов 5 луч (Рисунок 44 А).

Рентгенография кисти в двух стандартных проекциях: Rg-признаки артроза I-II степени проксимального межфалангового сустава 5 пальца левой кисти.

При предоперационном выполнении УЗИ ладонного апоневроза отмечалось изменение структуры на уровне проксимальной фаланги и PIP в виде гипозоногенного утолщения (Рисунок 45 А) ладонного апоневроза до 10 мм.

Результат опросников в предоперационном периоде составил DASH – 35,34 балла, EQ-5D-3L – 80 баллов.

К данному клиническому примеру была применена тактика малоинвазивного лечения в объеме ИА с липофилингом.

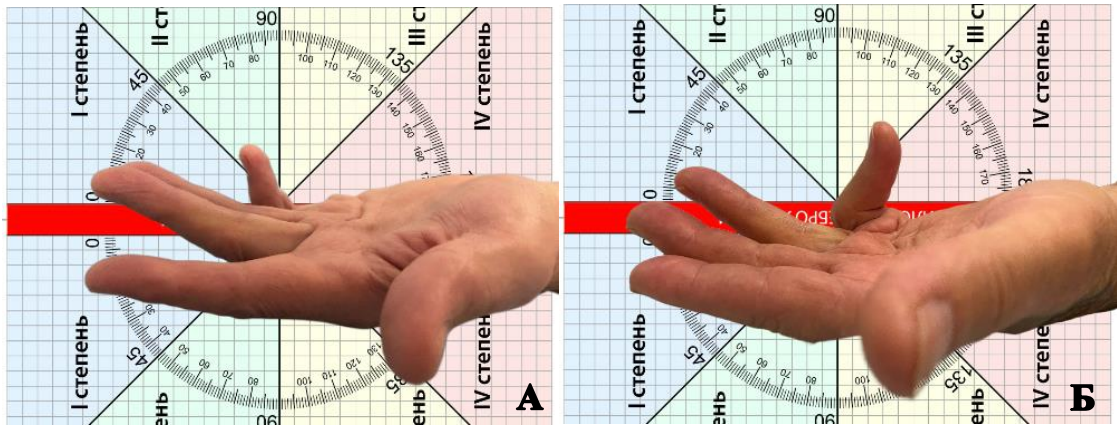


Рисунок 44 – Контрактура Дюпюитрена L 5C-D-II. **А.** Фото кисти до операции. **Б.** Фото кисти через 2 года после операции (рисунок автора)

Через 2 года после оперативного лечения отмечен дефицит разгибания в РІР 120 градусов, что соответствует контрактуре III степени. Первично дефицит разгибания был полностью устранен интраоперационно. Угол прогрессирования за 2 года составил 120 градусов, что свидетельствует о рецидиве контрактуры (Рисунок 44 Б).

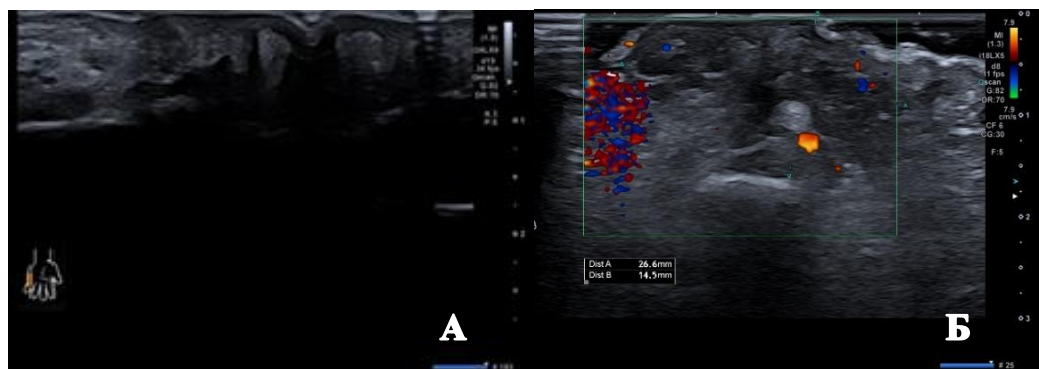


Рисунок 45 – Эхограммы ладонного апоневроза при рецидиве контрактуры Дюпюитрена (А, Б): **А.** В-режим, продольное сканирование; **Б.** режим цветовой доплерографии кровотока, поперечное сканирование (собственные наблюдения)

По данным инструментального контроля через 2 года после лечения (Рисунок 45 Б) отмечено увеличение толщины апоневроза до 14,5 мм на уровне проксимальной фаланги и РІР с изменением эхогенности, приближенной к структуре интактного апоневроза.

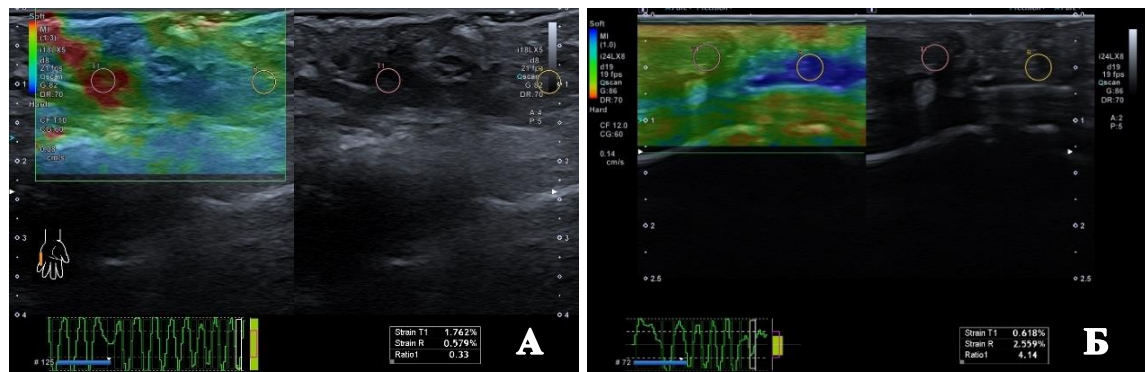


Рисунок 46 – Компрессионная эластограмма, оценка плотности (показателя Strain Ratio) 5 луча ладонного апоневроза: **А.** на предоперационном этапе; **Б.** через 2 года после оперативного лечения (собственные наблюдения)

По данным эластографии отмечается десятикратное увеличение плотности ткани ладонного апоневроза с 0,33 до показателя Strain Ratio 4,14 при оценке через 2 года после проведенного лечения (Рисунок 46). Баллы опросников составили: DASH – 40,5, EQ-5D-3L – 70 баллов.

Вышеприведенные результаты свидетельствуют о том, что клиническая картина рецидива заболевания сопровождалась выраженными изменениями параметров инструментальной оценки ладонного апоневроза в виде утолщения, изменения структуры и усиления плотности апоневротической ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Дюпюитрена остается одной из наиболее актуальных проблем в хирургии кисти, что подтверждается ее значительной распространенностью в популяции, достигающей, по данным масштабных метаанализов 8,2% [122]. Хроническое прогрессирующее течение заболевания, приводящее к фиброзной трансформации ладонной фасции и стойкой контрактуре пальцев, не только ограничивает функциональные возможности верхней конечности, но и существенно снижает качество жизни пациентов, вызывая профессиональную и бытовую дезадаптацию. Несмотря на многообразие существующих подходов, от лучевой терапии до радикальных хирургических вмешательств, проблема лечения КД далека от окончательного решения. Анализ современных данных демонстрирует принципиальное противоречие: «золотой стандарт»- ограниченная фасциэктомия, обеспечивая радикальность, сопряжен с высокой травматичностью и длительным восстановительным периодом [13, 32]. В то же время малоинвазивные методики, такие как ИА, будучи щадящими и востребованными как у пожилых коморбидных пациентов, так и у лиц трудоспособного возраста, не решают проблему радикально. Отсутствие воздействия на механизмы фиброобразования и сохранение патологически измененного апоневроза обуславливают высокий риск рецидивов [32, 114], что делает поиск методов патогенетически обоснованного лечения крайне востребованным. В свете вышеизложенного, перспективным направлением явилось использование регенеративного потенциала жировой ткани. Легкодоступность аутологичного материала, получаемого при липоаспирации, и уникальные свойства СВФ открыли новые горизонты в комбинированном малоинвазивном лечении фибропролиферативных процессов [12, 107]. Способность клеток жировой ткани ингибировать пролиферацию миофибробластов, модулировать воспаление и улучшать трофику тканей послужила обоснованием для применения липофилинга и СВФ [133].

Актуальность настоящего исследования определяется совокупностью перечисленных факторов: необходимостью совершенствования диагностических критериев, потребностью в разработке и клиническом внедрении эффективной малоинвазивной методики, сочетающей механическое устранение контрактуры с патогенетически обоснованным воздействием на процессы фиброза. Именно этому кругу вопросов — совершенствованию диагностических возможностей и повышению эффективности лечения БД путем применения ИА с аутотрансплантацией липоасpirата и СВФ — было посвящено проведенное исследование.

Исследование выполнено на базе отделения травматологии и ортопедии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

В исследование вошли 103 пациента, проходившие лечение с диагнозом «болезнь Дюпюитрена», код Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) – «M72 — фибропластические нарушения». Проведено одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное клиническое исследование по оценке отдаленных результатов малоинвазивного лечения контрактуры Дюпюитрена двух групп пациентов в зависимости от применяемой методики: игольчатой апоневротомии с липофилингом или игольчатой апоневротомии с липофилингом и введением СВФ.

Представленное диссертационное исследование состоит из последовательных клинических этапов, объединенных общей целью и направленностью поставленных задач.

Первый этап исследования был посвящён анализу ультразвуковых характеристик ладонного апоневроза. В него вошли 40 добровольцев (80 кистей) с интактным апоневрозом и 103 пациента с болезнью Дюпюитрена (103 кисти). Целью этапа являлось определение нормативных показателей и пределов значений неизмененного ладонного апоневроза, описание сонографической семиотики различных стадий патологического процесса, а также выявление факторов, лимитирующих применение УЗИ при данной патологии.

Верификация состояния ладонного апоневроза осуществлялась посредством оценки его структурных характеристик у здоровых добровольцев с последующим определением объективных, воспроизводимых диагностических критериев. Исследования выполнялись на ультразвуковой системе экспертного класса Aplio i-series (модель Aplio i800, TUS-AI800, Canon Medical Systems Corporation, Япония) с использованием линейного датчика i18LX в В-режиме, режимах ЦДК и ЭДК, а также компрессионной эластографии с расчетом коэффициента деформации (Strain Ratio). На основании полученных данных были детализированы эхографические характеристики и разработан унифицированный протокол УЗИ как неизмененного, так и пораженного фиброматозом ладонного апоневроза.

В результате проведенного анализа сформулирована эхографическая характеристика интактного ладонного апоневроза: в норме апоневроз визуализируется в виде тонкой (толщиной менее 1 мм), преимущественно гиперэхогенной полосы при перпендикулярном ходе ультразвукового луча, с отсутствием регистрируемого кровотока в режимах доплерографии. Сформулирована также УЗ-характеристика ладонного апоневроза при КД. Патологический процесс проявляется наличием гипозоногенных очаговых изменений (толщиной более 1 мм) в структуре гиперэхогенной полосы ладонного апоневроза. Установлено, что БД характеризуется формированием двух типов патологических образований: узелков и фиброзных тяжей. Объективизация выявленных ультразвуковых морфологических изменений фиброзных узлов основана на сопоставлении с данными зарубежных исследований, в которых подтверждена их корреляционная связь с гистологической картиной. При УЗИ «молодой» узелок (гистологически — ранняя пролиферативная фаза) визуализируется как гипозоногенное очаговое образование округлой формы с четким контуром, расположенное поверхностно от сухожилия сгибателя в структуре гиперэхогенной полосы ладонного апоневроза. При доплерографии в этой зоне часто регистрируется гиперваскуляризация околоапоневротического пространства. «Старый» узел, соответствующий менее клеточной, фиброзной фазе с высоким содержанием коллагена, характеризуется изо- или гиперэхогенностью

(по отношению к сухожилию сгибателя), также имеет округлую форму и четкие контуры, но при доплерографии васкуляризация в зоне околоапоневротического пространства резко бедна.

Важным представляется тот факт, что ранние (узловые) стадии заболевания, отличии от поздних, являются относительным противопоказанием к немедленному хирургическому вмешательству в связи с высоким риском рецидива (70% против 18%) [118]. В этой связи демонстрация клеточной активности узла представляет собой ключевую информацию для выбора оптимальной лечебной тактики. Однако, в ходе исследования было отмечено, что введение СВФ в зону «молодого» узла способствует дифференцировке патологической ткани в физиологическом направлении, что проявляется приближением послеоперационных ультразвуковых параметров к варианту нормы.

Таким образом, детальная ультразвуковая семиотика патологически измененного ладонного апоневроза позволяет не только определить характер патологических изменений, произвести предоперационное планирование с учетом особенностей измененной анатомии, но и объективизировать результаты проведенного лечения в послеоперационном периоде, а также прогнозировать вероятность развития рецидива контрактуры. Это определяет важную роль ультразвуковой диагностики как в исследовательской деятельности, так и в практической деятельности кистевого хирурга.

Второй этап исследования представлял собой клиническую апробацию и оценку эффективности малоинвазивного лечения в объеме ИА с липофилингом у 52 пациентов. Всем пациентам выполнялась предоперационная ультразвуковая оценка состояния ладонного апоневроза, затем вмешательство по стандартизированной методике. Критериями оценки эффективности служили: суммарный градус угла сгибательной контрактуры (основной критерий констатации рецидива), бальная оценка по опроснику DASH, индекс качества жизни EQ-5D-3L, ультразвуковые параметры: толщина ладонного апоневроза, плотность тканей (Strain Ratio), а также процент рецидивов заболевания и частота послеоперационных осложнений.

Динамическая оценка суммарного угла контрактуры производилась в фиксированные временные точки: до лечения, непосредственно после лечения и через 6-12-24 месяцев после лечения. Инструментальные параметры и данные опросников оценивались в предоперационном периоде и через 24 месяца после вмешательства.

Анализ результатов второго этапа свидетельствует о положительном результате терапии в виде уменьшения градуса угла сгибательной контрактуры — средний эффект лечения $-68,9^\circ$ (95% ДИ: $-74,8^\circ - -63,1^\circ$, $p = 0,001$), достоверном улучшении функции оперированной конечности согласно опроснику DASH — средний эффект $-15,6$ (95% ДИ: $-17,9 - -13,2$, $p = 0,001$) и повышении качества жизни по индексу EQ-5D-3L — средний эффект $8,5$ (95% ДИ: $6,9 - 10,0$, $p = 0,001$). При оценке ультразвуковых параметров ладонного апоневроза была выявлена статистически значимая разница ($p = 0,001$) в оценке параметра толщины до и после лечения в сторону уменьшения — средний эффект $-1,4$ мм (95% ДИ: $-1,5$ мм — $-1,2$ мм), однако выявлена отрицательная тенденция в виде увеличения показателя плотности апоневроза у пациентов с рецидивом заболевания. Осложнения в послеоперационном периоде были зарегистрированы у 2 пациентов (повреждение пальцевого нерва и повреждение сухожилия сгибателя), что составило 3,8%. Впервые прогрессирование сгибательной контрактуры у пациентов данной группы было констатировано через 12 месяцев после лечения ($n = 6$), при контрольном осмотре через 24 месяца рецидив был выявлен еще у 5 пациентов. Таким образом, общая частота рецидивов в группе составила 11 пациентов — 21,2%.

Третий этап исследования являлся логическим продолжением работы в направлении патогенетического совершенствования малоинвазивного подхода. Основываясь на результатах лечения пациентов альтернативной группы, а также на анализе научных публикаций, подтверждающих мультинаправленный антифибротический, ангиогенный и иммуномодулирующий эффект СВФ при лечении КД и патогенетически идентичных заболеваний, была разработана и внедрена в клиническую практику авторская методика ИА с липофилингом и введением СВФ (патент на изобретение RU 2830989).

В данную группу (с введением СВФ) вошел 51 пациент. Проведенный анализ результатов лечения продемонстрировал высокую эффективность предложенной методики по всем оценочным параметрам. Зафиксирована статистически значимая разница по критериям: уменьшение угла сгибательной контрактуры: средний эффект лечения составил $-65,3^\circ$ (95% ДИ: $-72,6^\circ - -58,0^\circ$, $p = 0,001$), улучшение функции кисти согласно данным опросника DASH: средний эффект составил $-16,7$ баллов (95% ДИ: $19,5 - -13,8$, $p = 0,001$), а также повышение качества жизни по индексу EQ-5D-3L: средний эффект составил $9,6$ баллов (95% ДИ: $7,9 - 11,3$, $p = 0,001$). Принципиально важным являлось выявление достоверных изменений ультразвуковых параметров ладонного апоневроза, косвенно свидетельствующих о морфологической перестройке тканей в направлении нормативных показателей. Зарегистрировано статистически значимое уменьшение толщины патологически измененного ладонного апоневроза (средний эффект составил $-2,9$ мм, 95% ДИ: $3,4$ мм $- -2,4$ мм, $p = 0,001$) и снижение его плотности по данным компрессионной эластографии при оценке Strain Ratio (средний эффект $-2,7$, 95% ДИ: $-3,8 - -1,7$, $p = 0,001$). В послеоперационном периоде осложнения были отмечены лишь у одного пациента (гематома передней брюшной стенки в зоне забора жирового аспирата), что составило 2,0%. Прогрессирование сгибательной контрактуры констатировано у 2 пациентов (3,9%) при контрольном осмотре через 24 месяца после лечения. На промежуточных контролях (через 6 и 12 месяцев) рецидивов зарегистрировано не было.

Четвертый этап исследования заключался в сравнительном анализе эффективности двух малоинвазивных методик. При сопоставлении результатов получена большая эффективность при применении метода с введением СВФ по всем оцениваемым параметрам. Единственным исключением явились данные индекса EQ-5D-3L: по итогам финального наблюдения не выявлено существенной межгрупповой разницы – оценка разницы средних $2,1$ (95% ДИ: $-0,23 - 4,5$, $p = 0,081$), однако внутригрупповая динамика свидетельствовала о достоверном улучшении качества жизни пациентов в каждой из групп по сравнению с исходным уровнем. Согласно параметрам ультразвуковой оценки, получена значимая разница

показателей в пользу методики с введением СВФ, что отражалось в более выраженном уменьшении толщины патологически измененного ладонного апоневроза – оценка разницы средних 1,7 мм (95% ДИ: 1,02 мм–2,4 мм, $p \leq 0,001$). По результатам оценки плотности (Strain Ratio) прослеживалась тенденция к снижению показателя в группе с применением СВФ – оценка разницы средних 5,2 (95%ДИ: 0,72–9,6, $p=0,022$), а также было отмечена тенденция к его увеличению у пациентов с рецидивом заболевания.

Важно подчеркнуть, что применение ультразвукового параметра Strain Ratio в диагностике и динамическом наблюдении БД осуществлялось впервые и сопряжено с рядом объективных ограничений, а также не исключает возможной инструментальной погрешности. Выраженная сгибательная контрактура, неровности кожных покровов, обусловленные интрадермальными инвагинациями, фиброзными узлами, выраженность деформации, в ряде наблюдений делали процедуру компрессионной эластографии малоинформативной, а иногда и технически невозможной.

Описанные выше ограничения закономерно привели к сокращению анализируемой выборки при оценке данного критерия. В этой связи мы не можем рекомендовать метод оценки показателя Strain Ratio в качестве универсального и оптимального для применения ко всем пациентам, однако не исключается его перспективность для дальнейшего научно-исследовательского и клинического применения, особенно у пациентов с начальными степенями контрактуры. В ходе настоящего исследования впервые отмечена тенденция к увеличению показателя Strain Ratio у пациентов с верифицированным рецидивом заболевания, что может рассматриваться как потенциальный прогностический критерий оценки риска прогрессирования фиброза.

Параметр экзогенности фиброзного конгломерата, очагов фиброзных изменений апоневроза не входил в число формальных оценочных критериев при сравнительном анализе двух методик. Вместе с тем, в ходе исследования была отмечена общая тенденция, заслуживающая упоминания: введение СВФ в зону «молодого» (гипоэкзогенного, гомогенного) узла приводила к последующему

изменению ультразвуковых оценочных параметров по направлению к характеристикам интактного ладонного апоневроза.

Анализ частоты послеоперационных осложнений в обеих клинических группах продемонстрировал минимальные значения данного показателя. В группе пациентов, которым не проводилось введение СВФ, частота осложнений составила 3,8%. В группе с применением СВФ данный показатель оказался несколько ниже — 2,0%. При статистическом сравнении групп по частоте осложнений значимых различий не выявлено ($p=0,9$). Характер зарегистрированных осложнений, вероятно, обусловлен техническими особенностями выполнения каждой из применяемых методик. Следует отметить, что частота разрывов кожи в настоящем исследовании не указывалась в качестве самостоятельного критерия оценки осложнений. Данное решение обусловлено тем, что разрывы не сопровождались развитием клинически значимых последствий для пациентов. Инфекционных осложнений в ходе проведенного исследования не зарегистрировано ни в одной из сравниваемых групп.

При оценке отдаленных результатов лечения через 24 месяца после выполненного вмешательства выявлены существенные межгрупповые различия по частоте рецидивов заболевания. В группе пациентов, получавших лечение с введением СВФ, частота рецидивов составила 3,9%. В то же время в альтернативной группе (без введения СВФ) данный показатель достиг 21,2%. Различия между группами являются статистически значимыми ($p=0,042$). В дополнении к количественным различиям, в настоящем исследовании выявлена качественная тенденция, отражающая сроки возникновения рецидива. У пациентов группы без введения СВФ рецидив контрактуры развивался в более ранние сроки по сравнению с группой, получавшей СВФ. В частности, уже через 12 месяцев после проведенного лечения рецидив был впервые констатирован у 6 пациентов (11,6%) из числа лиц, не получавших СВФ. В группе с введением СВФ в аналогичный период наблюдения зафиксировано не было.

Таким образом, совокупность полученных в ходе диссертационного исследования данных убедительно свидетельствует о том, что предложенная авторская методика ИА с липофилингом и введением СВФ обладает статистически значимым и клинически выраженным преимуществом перед методикой ИА с липофилингом. Результаты работы подтверждают патогенетическую обоснованность и высокую клиническую эффективность применения клеточных технологий в рамках малоинвазивного лечения БД. Применение разработанного подхода позволяет не только эффективно и малотравматично устранить сгибательную контрактуру пальцев кисти, но и воздействовать на механизмы фиброобразования, что проявляется снижением частоты рецидивов заболевания, улучшением функциональных исходов, а также тенденцией к регрессу ультразвуковых признаков фиброзной трансформации ладонного апоневроза.

Полученные в ходе исследования результаты обладают научной новизной и практической значимостью. Они позволяют рекомендовать предложенный метод к клиническому внедрению в профильных отделениях травматологии-ортопедии и хирургии кисти, а также определяют перспективные направления для дальнейшего изучения разновекторного потенциала жировой ткани при различных фибропролиферативных заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

ВЫВОДЫ

1. Протоколы УЗИ ладонного апоневроза включают оценку локализации и распространенности фиброзных изменений, толщины, эхогенности в В-режиме, оценку микрокровотока, доплерографию в цветокодированных режимах, а также показатели компрессионной эластографии (Strain Ratio). Данные параметры позволяют дифференцировать патологию, определить стадию заболевания, объективизировать выбор тактики лечения.

2. Применение метода УЗИ на пред- и послеоперационном этапах позволяет произвести динамическую оценку состояния апоневроза, оценить эффективность лечения, определить прогностические признаки развития рецидива. Установлено, что уменьшение толщины ладонного апоневроза коррелирует с положительным эффектом лечения ($p < 0,001$), однако не имеет прогностической ценности в отношении рецидива и прогрессирования патологии. Напротив, увеличение показателя Strain Ratio после лечения у 61,5% пациентов с рецидивом позволяет рассматривать его как прогностический критерий неблагоприятного течения заболевания.

3. Методика малоинвазивного лечения болезни Дюпюитрена, включающая игольчатую апоневротомию с комбинированным применением липофилинга и стромально-васкулярной фракции, позволяет достичь достоверных изменений ультразвуковых параметров ладонного апоневроза (уменьшения толщины патологически измененного ладонного апоневроза $p = 0,001$, снижения плотности по данным компрессионной эластографии $p = 0,001$), косвенно свидетельствующих о морфологической перестройке тканей в направлении нормативных показателей.

4. Результаты применения двух малоинвазивных методик продемонстрировали эффективность лечения по большинству оцениваемых параметров. При этом комбинированная методика с введением СВФ показала статистически значимое превосходство как по клиническому параметру (угол сгибательной контрактуры: разница средних $7,9^\circ$, $p = 0,042$), так и инструментальным УЗ параметрам (толщина

апоневроза: разница средних 1,7 мм; $p \leq 0,001$; плотность (Strain Ratio): разница средних 5,2; $p=0,022$). Сравнительный анализ двухлетних наблюдений выявил значимо более высокую частоту рецидивов в группе без введения СВФ (21,2 % против 3,9%; $p=0,042$), что свидетельствует о преимуществе комбинированного подхода с использованием СВФ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью предоперационного планирования, снижения риска ятрогенных осложнений при выборе малоинвазивной тактики лечения БД необходимо выполнение УЗИ ладонного апоневроза всем пациентам с данной патологией. Для наилучшей УЗ визуализации рекомендовано применение линейного датчика с частотой 15-24 МГц.

2. При наличии «молодых» фиброзных очагов ладонного апоневроза, диагностируемых на УЗИ, оптимально комбинированное применение игольчатой апоневротомии с липофилингом и введением СВФ в объеме 2-2,5 мл суспензии на 1 луч.

3. Проведение эластографии ладонного апоневроза с измерением коэффициента деформации (Strain Ratio) рекомендовано в отдаленном послеоперационном периоде с целью выявления риска рецидива заболевания.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ADSC – adipose tissue-derived stromal cell (стромальные клетки жировой ткани);

DASH – Disabilities of the Arm, Hand and Shoulder Questionnaire (вопросник нарушения функции руки, кисти и плеча);

DIP – дистальный межфаланговый сустав;

DS – диагноз;

EQ-5D-3L – EuroQol 5-Dimension questionnaire 3 level;

MCP – пястно-фаланговый сустав;

PIP – проксимальный межфаланговый сустав;

БД – болезнь Дюпюитрена;

ДИ – доверительный интервал;

ИА – игольчатая/игольная апоневротомия;

КД – контрактура Дюпюитрена;

МСК – мезенхимальные стромальные клетки;

ОФ – ограниченная фасциэктомия;

СВФ – стромально-васкулярная фракция;

СФ – сегментарная фасциэктомия;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ЦДК – цветное доплеровское картирование;

ЭДК – энергетическое доплеровское картирование;

ЭТН – эндотрахеальный наркоз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аристов А. М. Клинические очерки о контрактуре Дюпюитрена : учебно-методическое пособие для врачей / А. М. Аристов, С. Б. Богданов, Н. Г. Шихалева [и др.]. – Краснодар : Клуб печати, 2021. – 85 с.
2. Астрелина Т. А. Применение регенеративных клеточных технологий при лечении тяжёлых местных лучевых поражений у пострадавших в чрезвычайных ситуациях : из опыта работы специалистов Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России / Т. А. Астрелина [и др.] // Медицина катастроф. — 2021. — № 3. — С. 58–64.
3. Ашкенази А. И. Оперативное лечение болезни Дюпюитрена методом «открытая ладонь и пальцы» / А. И. Ашкенази, А. А. Аренберг, А. П. Королёв // Хирургия. – 1978. – № 12. – С. 22–27.
4. Байтингер В. Ф. Хирургия кисти: избранное / В. Ф. Байтингер, И. О. Голубев. — Москва : Логосфера, 2022. — С.352–353.
5. Богов А. А. Результаты применения игольчатой апоневротомии в сочетании с липофилингом в лечении контрактуры Дюпюитрена / А. А. Богов [и др.] // Практическая медицина. — 2016. — Т. 1, № 4 (96). — С. 59–62.
6. Гришин И. Г. Способ лечения контрактуры Дюпюитрена // Патент СССР № 706090. 1979. Бюл. № 48.
7. Жигало А. В. Особенности хирургической тактики при лечении больных с тяжёлыми степенями контрактуры Дюпюитрена : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.15 / Жигало Андрей Вячеславович ; ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. — Санкт-Петербург, 2010. — 182 с.
8. Жигало А. В. Способ лечения контрактуры Дюпюитрена // Патент России № 2570769. 2015. Бюл. № 34.
9. Жигало А. В. и др. Малоинвазивная игольная апоневротомия при лечении больных с контрактурой Дюпюитрена / А. В. Жигало [и др.] // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. — 2017. — Т. 20, № 3. — С. 42.

10. Новиков А. В. Лечение больных с контрактурой Дюпюитрена : клинические рекомендации / А. В. Новиков, С. В. Петров. – Нижний Новгород, 2013.
11. Основные принципы и технология инъекционной аутоотрансплантации продуктов на основе жировой ткани : клинические рекомендации / Российское общество пластических, реконструктивных и эстетических хирургов. – Москва, 2020. – с. 8.
12. Петренко А. Ю. Стволовые клетки из жировой ткани / А. Ю. Петренко, Э. Н. Иванов, Ю. А. Петренко // *Biotechnologia Acta*. — 2008. — Т. 1, № 4. — С. 39–49.
13. Сиваконь С. В. Комплексное хирургическое лечение контрактуры Дюпюитрена // *Анналы хирургии*. — 2005. — № 1. — С. 63–71.
14. Титаренко И. В. Лечение контрактуры Дюпюитрена / И. В. Титаренко // *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. – 2006. – Т. 165, № 2. – С. 119–121.
15. Улищенко А. А. Преимущества и недостатки различных методов лечения болезни Дюпюитрена / А. А. Улищенко, И. О. Голубев // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. – 2017. – № 2. – С. 61–68.
16. Abdelrahman I. Needle fasciotomy or collagenase injection in the treatment of Dupuytren's contracture: a retrospective study / I. Abdelrahman, M. Elmasry, I. Steinvall [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. — 2020. — Vol. 8, № 1. — P. e2606. — DOI: 10.1097/GOX.0000000000002606. — PMID: 32095410.
17. Agren R. Major Genetic Risk Factors for Dupuytren's Disease Are Inherited From Neandertals / R. Agren, S. Patil, X. Zhou [et al.] // *Molecular Biology and Evolution*. — 2023. — Vol. 40, № 6. — P. msad130.
18. Al-Qattan M. M. Factors in the Pathogenesis of Dupuytren's Contracture / M.M. Al-Qattan // *The Journal of Hand Surgery*. — 2006. — Vol. 31, № 9. — P. 1527–1534.
19. Armstrong J. R. Dermofasciectomy in the management of Dupuytren's disease / J. R. Armstrong, J. S. Hurren, A. M. Logan // *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*. — 2000. — Vol. 82, № 1. — P. 90–94.

20. Badalamente M. A. The pathogenesis of Dupuytren's contracture: Contractile mechanisms of the myofibroblasts / M.A. Badalamente, L. Stern, L.C. Hurst – Text : direct // The Journal of Hand Surgery. 1983. Vol. 8. The pathogenesis of Dupuytren's contracture. № 3. – P. 235-243.
21. Badalamente M. A. Platelet-derived growth factor in Dupuytren's disease / M. A. Badalamente, L. C. Hurst, S. P. Grandia // The Journal of Hand Surgery. — 1992. — Vol. 17, № 2. — P. 317–323.
22. Badalamente M. A. The role of transforming growth factor beta in Dupuytren's disease / M. A. Badalamente, L. C. Hurst, S. P. Grandia // The Journal of Hand Surgery. — 1996. — Vol. 21, № 2. — P. 210–215.
23. Baird K. S. Abnormal growth factor and cytokine expression in Dupuytren's contracture / K. S. Baird, J. F. Crossan, S. H. Ralston // Journal of Clinical Pathology. — 1993. — Vol. 46, № 5. — P. 425–428.
24. Balaguer T. Histological staging and Dupuytren's disease recurrence or extension after surgical treatment: a retrospective study of 124 patients / T. Balaguer, F. David, D. Ihrai [et al.] // Journal of Hand Surgery (European Volume). — 2009. — Vol. 34, № 4. — P. 493–496. — DOI: 10.1177/1753193409103729.
25. Ball C. Systematic review of non-surgical treatments for early Dupuytren's disease / C. Ball, J. Izadi, G. Verjee [et al.] // BMC Musculoskeletal Disorders. — 2016. — Vol. 17. — P. 1–17.
26. Bayat A. Identification of a novel mitochondrial mutation in Dupuytren's disease using multiplex DHPLC / A. Bayat, C. Watson, K. Stanley [et al.] // Plastic and Reconstructive Surgery. — 2005. — Vol. 115, № 1. — P. 134–141.
27. Bayat A. Genetic susceptibility to dupuytren disease: association of Zf9 transcription factor gene / A. Bayat, J. S. Walter, S. Lambe [et al.] // Plastic and Reconstructive Surgery. — 2003. — Vol. 111, № 7. — P. 2133–2139.
28. Becker K. Meta-analysis of genome-wide association studies and network analysis-based integration with gene expression data identify new suggestive loci and unravel a Wnt-centric network associated with Dupuytren's disease / K. Becker, A. T. Gruenagel, J. Eckstein [et al.] // PLoS One. — 2016. — Vol. 11, № 7. — P. e0158101.

29. Berman M. A prospective safety study of autologous adipose-derived stromal vascular fraction using a specialized surgical processing system / M. Berman, E. Lander // *The American Journal of Cosmetic Surgery*. — 2017. — Vol. 34, № 3. — P. 129–142.
30. Bisson M. A. The different characteristics of Dupuytren's disease fibroblasts derived from either nodule or cord: expression of α -smooth muscle actin and the response to stimulation by TGF- β 1 / M. A. Bisson, P. J. McGrouther, R. A. Jeziorska [et al.] // *Journal of Hand Surgery*. — 2003. — Vol. 28, № 4. — P. 351–356.
31. Bivalacqua T. J. A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in inducible nitric oxide synthase protein expression / T. J. Bivalacqua, H. C. Champion, M. F. Usta [et al.] // *The Journal of Urology*. — 2000. — Vol. 163, № 6. — P. 1992–1998.
32. Boe C. Dupuytren contractures: an update of recent literature / C. Boe, P. Blazar, N. Iannuzzi // *The Journal of Hand Surgery*. — 2021. — Vol. 46, № 10. — P. 896–906. — DOI: 10.1016/j.jhssa.2021.07.005.
33. Boriani F. Clostridium Histolyticum Collagenase Underdosed for Multicord Injection in Dupuytren's Disease: A Retrospective Cohort Study / F. Boriani, A. Catalano, L. Guolo [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. — 2022. — Vol. 10, №11. — P. e4659
34. Broekstra D. C. Intra-and inter-observer agreement on diagnosis of Dupuytren disease, measurements of severity of contracture, and disease extent / D. C. Broekstra [et al.] // *Manual Therapy*. — 2015. — Vol. 20, № 4. — P. 580–586.
35. Brotherston T. M. Long term follow-up of dermofasciectomy for Dupuytren's contracture / T. M. Brotherston, A. H. N. Robinson, P. M. Stuart // *British Journal of Plastic Surgery*. — 1994. — Vol. 47, № 6. — P. 440–443.
36. Brown J. J. Positive association of HLA-DRB1* 15 with Dupuytren's disease in Caucasians / J. J. Brown, A. Ollier, A. Bayat // *Tissue Antigens*. — 2008. — Vol. 72, № 2. — P. 166–170.
37. Carstens M. H. Subcutaneous reconstruction of hand dorsum and fingers for late sequelae of burn scars using adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) / M.H.

Carstens, M.S. Gómez, J.L. Torres [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. — 2015. — T. 3, № 5. — P. e1675.

38. Chierigo F. Intratunical injection of autologous adipose stromal vascular fraction reduces collagen III expression in a rat model of chronic penile fibrosis / F. Chierigo, A. Cocci, G. Cito [et al.] // *International Journal of Impotence Research*. — 2020. — Vol. 32, № 3. — P. 281–288.

39. Clibbon J. J. Palmar segmental aponeurectomy for Dupuytren's disease with metacarpophalangeal flexion contracture / J. J. Clibbon, A. M. Logan // *The Journal of Hand Surgery: British & European Volume*. — 2001. — Vol. 26, № 4. — P. 360–361.

40. Coleman S. Efficacy and safety of concurrent collagenase clostridium histolyticum injections for multiple Dupuytren contractures / S. Coleman, T. Gilpin, T. Kaplan [et al.] // *The Journal of Hand Surgery*. — 2014. — Vol. 39, № 1. — P. 57–64.

41. Corsi M. Radiotherapy of Dupuytren's disease // *Il Friuli Medico*. — 1966. — Vol. 21, № 3. — P. 391–403.

42. Créteur V. Apport de l'échographie dans la maladie de Dupuytren / V. Créteur, A. Madani, N. Gosset // *Journal de Radiologie*. — 2010. — Vol. 91, № 6. — P. 687–691. — DOI: 10.1016/s0221-0363(10)70098-6.

43. Davis T. R. C. Surgical treatment of primary Dupuytren's contractures of the fingers in the UK: surgeons' preferences and research priorities // *Journal of Hand Surgery (European Volume)*. — 2013. — Vol. 38, № 1. — P. 83–85.

44. Denkler K. Surgical complications associated with fasciectomy for dupuytren's disease: a 20-year review of the English literature // *Eplasty*. — 2010. — Vol. 10. — P. e15.

45. Descatha A. Association among work exposure, alcohol intake, smoking and Dupuytren's disease in a large cohort study (GAZEL) / A. Descatha, Y. Roquelaure, C. Chastang, J.-F. Evanoff, M. Melchior, C. Mariot, A. Leclerc // *BMJ Open*. — 2014. — Vol. 4, № 1. — P. e004214.

46. Dias J. Collagenase injection versus limited fasciectomy surgery to treat Dupuytren's contracture in adult patients in the UK: DISC, a non-inferiority RCT and

economic evaluation / J. Dias, P. Tharmanathan, C. Arundel [et al.] // *Health Technology Assessment*. — 2024. — Vol. 28, № 78. — P. 1–262.

47. Dolmans G. H. Wnt signaling and Dupuytren's disease / G. H. Dolmans, P. M. Werker, H. C. Hennies [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2011. — Vol. 365, № 4. — P. 307–317.

48. Eaton C. Evidence-based medicine: Dupuytren contracture // *Plastic and Reconstructive Surgery*. — 2014. — Vol. 133, № 5. — P. 1241–1251.

49. Elsayh N. I. Doppler ultrasound detection of displaced neurovascular bundles in Dupuytren's contracture // *Plastic and Reconstructive Surgery*. — 1976. — Vol. 57, № 1. — P. 104–105.

50. Erdmann M. W. H. Epithelioid sarcoma masquerading as Dupuytren's disease / M. W. H. Erdmann, A. A. Quaba, B. C. Sommerlad // *British Journal of Plastic Surgery*. — 1995. — Vol. 48, № 1. — P. 39–42.

51. Ferrini M. G. Antifibrotic role of inducible nitric oxide synthase / M. G. Ferrini, I. Kovanecz, S. Sanchez [et al.] // *Nitric Oxide*. — 2002. — Vol. 6, № 3. — P. 283–294.

52. Finney R. Dupuytren's contracture // *The British Journal of Radiology*. — 1955. — Vol. 28, № 335. — P. 610–614. — DOI: 10.1259/0007-1285-28-335-610.

53. Forrester H. B. Genome-wide analysis using exon arrays demonstrates an important role for expression of extra-cellular matrix, fibrotic control and tissue remodelling genes in Dupuytren's disease / H. B. Forrester, D. L. Hare, M. Aounallah [et al.] // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 3. — P. e59056.

54. Foucher G. Percutaneous needle fasciotomy in Dupuytren disease / G. Foucher, J. Medina, K. Malizos // *Techniques in Hand & Upper Extremity Surgery*. — 2001. — Vol. 5, № 3. — P. 161–164.

55. Ganesan S. The prevalence of Dupuytren's disease in patients with diabetes mellitus / S. Ganesan, T.D. Shanmugam, P. Krishnan, R. Ramasamy, A. Thiagarajan // *Communications Medicine*. — 2023. — Vol. 3, № 1. — P. 96.

56. Gerger H. Exposure to hand-arm vibrations in the workplace and the occurrence of hand-arm vibration syndrome, Dupuytren's contracture, and hypothenar

hammer syndrome: a systematic review and meta-analysis / H. Gerger, K. Sogaard, E. M. Macri [et al.] // *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. — 2023. — Vol. 20, № 7. — P. 257–267.

57. Gevorgyan A. Translation and cross-cultural adaptation of the Eastern Armenian and Russian versions of the disabilities of the arm, shoulder, and hand outcome measure / A. Gevorgyan, D. O. Abrahamyan, G. V. Yaghjyan // *Journal of Hand Surgery Am.* — 2006. — Vol. 31, № 9. — P. 1550-1551.

58. Hindocha S. Epidemiological evaluation of Dupuytren's disease incidence and prevalence rates in relation to etiology / S. Hindocha, D. A. McGrouther, A. Bayat // *Hand*. — 2009. — Vol. 4, № 3. — P. 256–269.

59. Hindocha S. The heritability of Dupuytren's disease: familial aggregation and its clinical significance / S. Hindocha, J. K. Stanley, S. Watson [et al.] // *The Journal of Hand Surgery*. — 2006. — Vol. 31, № 2. — P. 204–210.

60. Hindocha S. Dupuytren's diathesis revisited: evaluation of prognostic indicators for risk of disease recurrence / S. Hindocha, J. K. Stanley, S. Watson [et al.] // *The Journal of Hand Surgery*. — 2006. — Vol. 31, № 10. — P. 1626–1634.

61. Hovius S. E. Extensive percutaneous aponeurotomy and lipografting: a new treatment for Dupuytren disease / S. E. Hovius, E. T. Walbeehm, M. J. P. F. Verhoekx [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. — 2011. — Vol. 128, № 1. — P. 221–228.

62. Hovius S. E. Percutaneous Aponeurotomy and Lipofilling (PALF): A Regenerative Approach to Dupuytren Contracture / S. E. Hovius, R. Kan, M. J. P. F. Verhoekx // *Clinics in Plastic Surgery*. — 2015. — Vol. 42, № 3. — P. 375–381.

63. Hoy S. M. Collagenase Clostridium Histolyticum: A Review in Peyronie's Disease / S.M. Hoy // *Clinical Drug Investigation*. – 2020. – Vol. 40, № 1. – P. 83-92.

64. Hu F. Z. Mapping of an autosomal dominant gene for Dupuytren's contracture to chromosome 16q in a Swedish family / F. Z. Hu, E. N. Nylén, A. M. Johnson [et al.] // *Clinical Genetics*. — 2005. — Vol. 68, № 5. — P. 424–429.

65. Hueston J. T. Recurrent Dupuytren's contracture // *Plastic and Reconstructive Surgery*. — 1963. — Vol. 31, № 1. — P. 66–69.

66. Iglesias M. Adipose derived stromal vascular fraction and fat graft for treating the hands of patients with systemic sclerosis. A randomized clinical trial / M. Iglesias, R. Butrón, A. C. Hernández [et al.] // PLoS One. — 2023. — Vol. 18, № 8. — P. e0289594. — DOI: 10.1371/journal.pone.0289594.
67. Iselin F. Recurrences in Dupuytren's contracture // Dupuytren's Disease / ed. by J. T. Hueston, R. M. Tubiana. — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1974. — P. 139–140.
68. Iwasaki H. Palmar fibromatosis. Ultrastructural and enzyme histochemical studies of 43 cases / H. Iwasaki, H. K. Müller, H. H. G. Tsuneyoshi // Virchows Archiv A. — 1984. — Vol. 405. — P. 41–53.
69. Jackson W. M. Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing / W. M. Jackson, L. J. Nesti, R. S. Tuan // Stem Cell Research & Therapy. — 2012. — Vol. 3, № 3. — P. 20.
70. Jahn A. Dupuytren's disease and occupational mechanical exposures: a systematic review and meta-analysis / A. Jahn, P. Juul-Kristensen, C. Jensen, A. Holtermann, K. Søgaard // Occupational and Environmental Medicine. — 2024. — Vol. 81, № 10. — P. 535-542.
71. Jeyaraman N. Challenges in the clinical translation of stromal vascular fraction therapy in regenerative medicine / N. Jeyaraman, M. Jeyaraman, S. Ramasubramanian, S. Muthu // World Journal of Stem Cells. — 2025. — Vol. 17, № 6.
72. Kan H. J. Recurrence of Dupuytren's contracture: a consensus-based definition / H. J. Kan, P. M. N. Werker, R. S. D. Selles [et al.] // PloS One. — 2017. — Vol. 12, № 5. — P. e0164849.
73. Kan H. J. Percutaneous aponeurotomy and lipofilling (PALF) versus limited fasciectomy in patients with primary Dupuytren's contracture: A prospective, randomized, controlled trial / H. J. Kan, P. M. N. Werker, R. W. Selles [et al.] // Plastic and Reconstructive Surgery. — 2016. — Vol. 137, № 6. — P. 1800–1812. — DOI: 10.1097/PRS.0000000000002224.

74. Kang Y. Modifiable Risk Factors for Prevention in Dupuytren Disease: A UK Biobank Case-Control Study / Y. Kang, D. Morrison, S. Vedula, J. Chang, M. Stevenson // *Plastic & Reconstructive Surgery*. — 2024. — Vol. 153, № 2. — P. 363e-372e.
75. Kemler M. A. Dutch multidisciplinary guideline on Dupuytren disease / M. A. Kemler, R. W. Selles, R. Poelstra [et al.] // *Journal of Hand Surgery Global Online*. — 2023. — Vol. 5, № 2. — P. 178–183.
76. Ketchum L. D. The use of the full thickness skin graft in Dupuytren's contracture // *Hand Clinics*. — 1991. — Vol. 7, № 4. — P. 731–741.
77. Ketchum L. D. The injection of nodules of Dupuytren's disease with triamcinolone acetonide / L. D. Ketchum, T. K. Donahue // *The Journal of Hand Surgery*. — 2000. — Vol. 25, № 6. — P. 1157–1162.
78. Khouri R. K. Percutaneous aponeurotomy and lipofilling: a regenerative alternative to flap reconstruction? / R. K. Khouri, M. A. Del Vecchio // *Plastic and Reconstructive Surgery*. — 2013. — Vol. 132, № 5. — P. 1280–1290.
79. Knobloch K. Focused electromagnetic high-energetic extracorporeal shockwave (ESWT) reduces pain levels in the nodular state of Dupuytren's disease-a randomized controlled trial (DupuyShock) / K. Knobloch, M. Hellweg, H. Sorg [et al.] // *Lasers in Medical Science*. — 2022. — Vol. 37, № 1. — P. 323–333.
80. Lambi A. G. Let's Focus on the Fibrosis in Dupuytren Disease: Cell Communication Network Factor 2 as a Novel Target / A. G. Lambi, M. F. K. M. Shah, J. Nanchahal // *Journal of Hand Surgery Global Online*. — 2023. — Vol. 5, № 5. — P. 682–688.
81. Lander E. B. Stromal vascular fraction combined with shock wave for the treatment of Peyronie's disease / E. B. Lander, M. H. Berman, J. R. See // *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. — 2016. — Vol. 4, № 3. — P. e631.
82. Lanting R. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of Dupuytren disease in the general population of Western countries / R. Lanting, B. A. van den Heuvel, J. P. Westerink [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. — 2014. — Vol. 133, № 3. — P. 593–603.

83. Layton T. Recent advances in the understanding of Dupuytren's disease / T. Layton, J. Nanchahal // *F1000Research*. — 2019. — Vol. 8. — P. F1000 Faculty Rev-231.
84. Lee L. C. Expression of a novel gene, MafB, in Dupuytren's disease / L. C. Lee, A. Y. Zhang, S. L. Moran [et al.] // *The Journal of Hand Surgery*. — 2006. — Vol. 31, № 2. — P. 211–218.
85. Logan A. J. Can rock climbing lead to Dupuytren's disease? / A. J. Logan, G. Mason, J. Dias [et al.] // *British Journal of Sports Medicine*. — 2005. — Vol. 39, № 9. — P. 639–644.
86. Luck J. V. Dupuytren's contracture: a new concept of the pathogenesis correlated with surgical management // *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. — 1959. — Vol. 41, № 4. — P. 635–664.
87. Lyall H. A. Dupuytren's disease in identical twins // *Journal of Hand Surgery (British Volume)*. — 1993. — Vol. 18, № 3. — P. 368–370.
88. Magro G. Myofibroblasts of Palmar Fibromatosis co-express transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor / G. Magro, A. Lanzafame, S. Micali // *The Journal of Pathology*. — 1997. — Vol. 181, № 2. — P. 213–217.
89. Malik P. Role of fat graft alone versus enriched fat graft with stromal vascular filtrate in painful amputation stump / P. Malik, S. Gaba, R. Gupta [et al.] // *Indian Journal of Orthopaedics*. — 2019. — Vol. 53. — P. 452–458.
90. Mayerl C. Characterisation of the inflammatory response in Dupuytren's disease / C. Mayerl, M. Del Frari, J. Parson [et al.] // *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*. — 2016. — Vol. 50, № 3. — P. 171–179.
91. McCarty S. Role of the HLA System in the Pathogenesis of Dupuytren's Disease / S. McCarty, F. Syed, A. Bayat // *Hand*. — 2010. — Vol. 5, № 3. — P. 241–250.
92. Mella J. R. Dupuytren's Contracture: An Evidence Based Review / J. R. Mella, L. Guo, V. Hung // *Annals of Plastic Surgery*. — 2018. — Vol. 81, № 6S Suppl 1. — P. S97–S101. — DOI: 10.1097/SAP.0000000000001607.
93. Moermans J. P. Segmental aponeurectomy in Dupuytren's disease // *Journal of Hand Surgery (British Volume)*. — 1991. — Vol. 16, № 3. — P. 243–254.

94. Molenkamp S. Imaging for Dupuytren disease: a systematic review of the literature / S. Molenkamp, M. C. Schouten, A. K. E. Broekstra [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2019. — Vol. 20. — 11 p. — DOI: 10.1186/s12891-019-2606-0.
95. Moon R. T. Wnt and β -catenin signaling: diseases and therapies // *Nature Reviews Genetics*. — 2004. — Vol. 5. — P. 689–699.
96. Mosakhani N. Unique microRNA profile in Dupuytren's contracture supports deregulation of β -catenin pathway / N. Mosakhani, V. Vuoristo, P. K. Haglund [et al.] // *Modern Pathology*. — 2010. — Vol. 23, № 11. — P. 1544–1552.
97. Muriel P. Nitric oxide protection of rat liver from lipid peroxidation, collagen accumulation, and liver damage induced by carbon tetrachloride // *Biochemical Pharmacology*. — 1998. — Vol. 56, № 6. — P. 773–779.
98. Murínová L. Is Dupuytren's disease an occupational illness? / L. Murínová, S. Perečinský, A. Jančová, P. Murín, Ľ. Legáth // *Occupational Medicine*. — 2021. — Vol. 71, № 1. — P. 28–33.
99. Murphey M. D. Musculoskeletal fibromatoses: radiologic-pathologic correlation / M. D. Murphey, L. K. Ruble, S. M. Tyszko [et al.] // *Radiographics*. — 2009. — Vol. 29, № 7. — P. 2143–2183.
100. Murrell G. A. C. The collagen changes of Dupuytren's contracture / G. A. C. Murrell, M. J. O. Francis, L. Bromley // *Journal of Hand Surgery (British Volume)*. — 1991. — Vol. 16, № 3. — P. 263–266.
101. Nanchahal J. Treatments for early-stage Dupuytren's disease: an evidence-based approach / J. Nanchahal, J. K. K. Chan // *Journal of Hand Surgery (European Volume)*. — 2023. — Vol. 48, № 3. — P. 191–198.
102. Nanchahal J. Anti-tumour necrosis factor therapy for Dupuytren's disease: a randomised dose response proof of concept phase 2a clinical trial / J. Nanchahal, F. J. Ball, S. L. Moran [et al.] // *EBioMedicine*. — 2018. — Vol. 33. — P. 282–288. — DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.06.022.

103. Nayar S. K. Collagenase *Clostridium histolyticum* injection for Dupuytren contracture: 2-year follow-up / S. K. Nayar, D. Pfisterer, J. V. Ingari // *Clinics in Orthopedic Surgery*. — 2019. — Vol. 11, № 3. — P. 332–336.
104. Nichlos E. Mittelfristige Ergebnisse nach perkutaner Nadelfasziotomie bei Morbus Dupuytren [Medium-term Results after percutaneous Needle Fasciotomy in Dupuytren's Disease] / E. Nichlos, O. Wölfle, I. Marzi [et al.] // *Handchirurgie, Mikrochirurgie, plastische Chirurgie*. — 2023. — Bd. 55, № 5. — S. 330–335.
105. Nishizawa M. v-maf, a viral oncogene that encodes a "leucine zipper" motif / M. Nishizawa, T. Kataoka, N. Goto [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 1989. — Vol. 86, № 20. — P. 7711–7715.
106. Novo J. Incidence of Dupuytren's disease following hand trauma: a systematic review / J. Novo, H. R. C. Silva, P. Rodrigues, A. Ferreira, M. Santos, J. Amarante // *Journal of Hand Surgery (European Volume)*. — 2026. — Vol. 51, № 1. — P. 6–13.
107. Nseir I. Use of adipose tissue and stromal vascular fraction in hand surgery / I. Nseir, A. D. Levi, T. E. A. Saliba [et al.] // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. — 2017. — Vol. 103, № 6. — P. 927–932. — DOI: 10.1016/j.otsr.2017.05.017.
108. Oezel L. Dupuytren's Disease Is Mediated by Insufficient TGF- β 1 Release and Degradation / L. Oezel, M. Wohltmann, N. Gondorf [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24, № 20. — P. 15097. — DOI: 10.3390/ijms242015097.
109. Ojwang J. O. Genome-wide association scan of Dupuytren's disease / J. O. Ojwang, I. Adrianto, C. Gray-McGuire [et al.] // *The Journal of Hand Surgery. American Volume*. — 2010. — Vol. 35, № 12. — P. 2039–2045. — DOI: 10.1016/j.jhsa.2010.08.008.
110. Omelyanovskiy V. Valuation of the EQ-5D-3L in Russia / V. Omelyanovskiy [et al.] // *Quality of Life Research*. — 2021. — Vol. 30, № 7. — P. 1997–2007.
111. Pagnotta A. Androgen receptors in Dupuytren's contracture / A. Pagnotta, N. Specchia, F. Greco // *Journal of Orthopaedic Research*. — 2002. — Vol. 20, № 1. — P. 163–168.

112. Pagnotta A. Responsiveness of Dupuytren's disease fibroblasts to 5 α -dihydrotestosterone / A. Pagnotta, L. Mario, L. Sergio [et al.] // The Journal of Hand Surgery. — 2003. — Vol. 28, № 6. — P. 1029–1034.
113. Peimer C. A. Dupuytren contracture recurrence following treatment with collagenase clostridium histolyticum (CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5-year data / C. A. Peimer, F. T. D. Kaplan, J. G. Smith [et al.] // The Journal of Hand Surgery. — 2015. — Vol. 40, № 8. — P. 1597–1605.
114. Pess G. M. Results of needle aponeurotomy for Dupuytren contracture in over 1,000 fingers / G. M. Pess, R. M. Pess, R. A. Pess // The Journal of Hand Surgery. — 2012. — Vol. 37, № 4. — P. 651–656.
115. Pirri C. Palmar Fascia Fibrosis in Dupuytren's Disease: A Narrative Review of Pathogenic Mechanisms and Molecular Insights / C. Pirri, L. Petrelli, C. Tiengo, R. De Caro, C. Stecco // International Journal of Molecular Sciences. — 2025. — Vol. 27, № 1. — P. 382.
116. Pototschnig A. Therapie des Morbus Dupuytren mit Injektion von Kollagenase in Deutschland--Ergebnisse und Komplikationen an 110 Gelenken / A. Pototschnig, E. Volkmer, R. E. Giunta // Handchirurgie · Mikrochirurgie · Plastische Chirurgie. — 2017. — Vol. 49, № 3. — P. 154–161.
117. Rayan G. M. Dupuytren disease: anatomy, pathology, presentation, and treatment // The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume. — 2007. — Vol. 89, № 1. — P. 189–198.
118. Reyntiens P. Tardigrade and manifold sign: two new signs in Dupuytren's disease / P. Reyntiens, F. M. Vanhoenacker, T. Jager // Seminars in Musculoskeletal Radiology. — 2023. — Vol. 27, № 3. — P. 381–392. — DOI: 10.1055/s-0043-1764287.
119. Roberts A. B. Transforming growth factor-b / A. B. Roberts, M. B. Sporn // The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair / ed. by R. A. F. Clark. — 2nd ed. — New York : Plenum Press, 1995. — P. 275–308.

120. Ruettermann M. Dupuytren's disease—etiology and treatment / M. Ruettermann, J. Grunert, U. J. Gerlach [et al.] // *Deutsches Ärzteblatt International*. — 2021. — Vol. 118, № 46. — P. 781–788. — DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0325.
121. Sakellariou V. I. Ultrasound-assisted percutaneous needle fasciotomy for Dupuytren's contracture / V. I. Sakellariou, J. Brault, M. Rizzo // *Orthopedics*. — 2015. — Vol. 38, № 5. — P. 299–303.
122. Salari N. The worldwide prevalence of the Dupuytren disease: a comprehensive systematic review and meta-analysis / N. Salari, H. Ghasemi, L. Abdoli [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. — 2020. — Vol. 15. — 13 p. — DOI: 10.1186/s13018-020-01751-1.
123. Sandler A.B. Treatment of Dupuytren's Contracture With Collagenase: A Systematic Review / A.B. Sandler, M.D. Oswald, K.C. Chung, S.C. Haase, J.C. Cogan, B.J. Tominaga // *HAND*. — 2022. — Vol. 17, № 5. — P. 815-824.
124. Satish L. Identification of differentially expressed genes in fibroblasts derived from patients with Dupuytren's Contracture / L. Satish, F. Laframboise, B. S. O'Gorman [et al.] // *BMC Medical Genomics*. — 2008. — Vol. 1. — 12 p. — DOI: 10.1186/1755-8794-1-42.
125. Sato K. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells / K. Sato, I. Ozaki, I. Oh [et al.] // *Blood*. — 2007. — Vol. 109, № 1. — P. 228–234. — DOI: 10.1182/blood-2006-02-002246.
126. Schenke-Layland K. Adipose tissue-derived cells improve cardiac function following myocardial infarction / K. Schenke-Layland, I. Angelis, C. Rhodes [et al.] // *Journal of Surgical Research*. — 2009. — Vol. 153, № 2. — P. 217–223. — DOI: 10.1016/j.jss.2008.03.019.
127. Shelley W. B. Response of Dupuytren's contracture to high-potency topical steroid / W. B. Shelley, E. D. Shelley // *The Lancet*. — 1993. — Vol. 342, No. 8867. — P. 366. — DOI: 10.1016/0140-6736(93)91507-I.
128. Shih B. Scientific understanding and clinical management of Dupuytren disease / B. Shih, A. Bayat // *Nature Reviews Rheumatology*. — 2010. — Vol. 6, № 12. — P. 715–726. — DOI: 10.1038/nrrheum.2010.180.

129. Sultatos L. G. Effects of acute ethanol administration on the hepatic xanthine dehydrogenase/oxidase system in the rat / L.G. Sultatos // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 1988. — T. 246, № 3. — C. 946-949.
130. Taheri P. The effect of shock wave therapy on improving the symptoms and function of patients with Dupuytren's contracture / P. Taheri, M. Vahdatpour, H. Ghasemi [et al.] // *Advanced Biomedical Research*. — 2022. — Vol. 11, № 1. — P. 3. — DOI: 10.4103/abr.abr_155_21.
131. Tomasek J. Correlation of α -smooth muscle actin expression and contraction in Dupuytren's disease fibroblasts / J. Tomasek, G. M. Rayan // *The Journal of Hand Surgery*. — 1995. — Vol. 20, № 3. — P. 450–455. — DOI: 10.1016/S0363-5023(05)80100-9.
132. Tomasek J. J. Extracellular matrix-cytoskeletal connections at the surface of the specialized extracellular matrix of the tendon / J. J. Tomasek, R. J. Schultz, C. J. Haaksma // *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. — 1987. — Vol. 69, № 9. — P. 1400–1407.
133. Tomasek J. J. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling / J. J. Tomasek, G. Gabbiani, B. Hinz [et al.] // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. — 2002. — Vol. 3, № 5. — P. 349–363. — DOI: 10.1038/nrm809.
134. Uehara K. Ultrasonographic evaluation of displaced neurovascular bundle in Dupuytren disease / K. Uehara, Y. Miura, H. Osada [et al.] // *The Journal of Hand Surgery*. — 2013. — Vol. 38, № 1. — P. 23–28. — DOI: 10.1016/j.jhsa.2012.09.031.
135. Ulusoy A. Dupuytren's contracture with rare bilateral thumb and little finger involvement demonstrated by ultrasound elastography / A. Ulusoy, C. Tikiz, Ş. Örgüç // *Archives of Rheumatology*. — 2015. — Vol. 30, № 4. — P. 357–360. — DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2015.5534.
136. Van Beuge M. M. Wnt pathway in Dupuytren disease: connecting profibrotic signals / M. M. Van Beuge, P. M. N. Werker, R. A. Bank [et al.] // *Translational Research*. — 2015. — Vol. 166, № 6. — P. 762–771. — DOI: 10.1016/j.trsl.2015.08.007.
137. Van Rijssen A. L. Five-year results of a randomized clinical trial on treatment in Dupuytren's disease: percutaneous needle fasciotomy versus limited fasciectomy / A.

L. Van Rijssen, H. ter Linden, P. M. N. Werker // *Plastic and Reconstructive Surgery*. — 2012. — Vol. 129, № 2. — P. 469–477. — DOI: 10.1097/PRS.0b013e31823aea95.

138. Verhoekx J. S. N. Adipose-derived stem cells inhibit the contractile myofibroblast in Dupuytren's disease / J. S. N. Verhoekx, V. Mudera, E. T. Walbeehm [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. — 2013. — Vol. 132, № 5. — P. 1139–1148. — DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182a3bf2b.

139. Verjee L. S. Myofibroblast distribution in Dupuytren's cords: correlation with digital contracture / L. S. Verjee, K. S. Alavi, V. M. Abraham [et al.] // *The Journal of Hand Surgery*. — 2009. — Vol. 34, № 10. — P. 1785–1794. — DOI: 10.1016/j.jhssa.2009.08.005.

140. Verjee L. S. Unraveling the signaling pathways promoting fibrosis in Dupuytren's disease reveals TNF as a therapeutic target / L. S. Verjee, V. Midwood, V. M. Abraham [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2013. — Vol. 110, № 10. — P. E928–E937. — DOI: 10.1073/pnas.1301100110.

141. Walthall J. Dupuytren Contracture / J. Walthall, P. Anand, U.H. Rehman // *StatPearls*. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025.

142. Wang Z. Smoking, alcohol consumption and risk of Dupuytren's disease: a Mendelian randomization study / Z. Wang, Z. Wang, Z. Yan, Z. Xu, A. Gao // *BMC Medical Genomics*. – 2023. – Vol. 16, № 1. – P. 212.

143. Wink D. A. Antioxidant effects of nitric oxide / D. A. Wink, I. Hanbauer, M. B. Grisham [et al.] // *Methods in Enzymology*. — 1999. — Vol. 301. — P. 413–424. — DOI: 10.1016/s0076-6879(99)01106-4.

144. Wolfe S. W. *Green's Operative Hand Surgery: 2-Volume Set* / S. W. Wolfe, W. C. Pederson, S. H. Kozin [et al.]. — 8th ed. — Philadelphia : Elsevier, 2021. — P. 161–165.

145. Yang C. H. The immunological microenvironment and the emerging role of stem cells therapy in Peyronie's disease: a systematic narrative review / C. H. Yang, C. H. Lee, Y. C. Hung [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24, № 1. — P. 777. — DOI: 10.3390/ijms24010777.

146. Yazdani A. The Effects of Shock Wave Therapy on the Symptoms and Function of Individuals With Dupuytren Disease: A Systematic Review / A. Yazdani, P. Nasri, S. Baradaran Mahdavi // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. — 2024. — Vol. 105, № 10. — P. 1985-1992.
147. Yildizgoren M. T. Ultrasound as a complementary diagnostic method for Dupuytren's Contracture // *Medical Ultrasonography*. — 2020. — Vol. 22, № 4. — P. 497–498. — DOI: 10.11152/mu-2719.
148. Zachariae L. Hydrocortisone acetate in the treatment of Dupuytren's contraction and allied conditions / L. Zachariae, F. Zachariae // *Acta Chirurgica Scandinavica*. — 1955. — Vol. 109, № 6. — P. 421–431. — PMID: 13292033.
149. Zhang A. Y. The basic science of Dupuytren disease / A. Y. Zhang, J. S. Kargel // *Hand Clinics*. — 2018. — Vol. 34, № 3. — P. 301–305. — DOI: 10.1016/j.hcl.2018.03.002.
150. Zhang A. Y. Gene Expression Analysis of Dupuytren's Disease: The Role of TGF- β 2 / A. Y. Zhang, S. L. Pham, C. L. Wong [et al.] // *Journal of Hand Surgery (European Volume)*. — 2008. — Vol. 33, № 6. — P. 783–790. — DOI: 10.1177/1753193408094777.
151. Zhou C. Anti-fibrotic action of pirfenidone in Dupuytren's disease-derived fibroblasts / C. Zhou, W. Liu, F. He [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2016. — Vol. 17. — 12 p. — DOI: 10.1186/s12891-016-1326-y.
152. Ziegler M. E. Targeting myofibroblasts as a treatment modality for Dupuytren disease / M. E. Ziegler, A. G. Lambi, J. Nanchahal // *The Journal of Hand Surgery*. — 2023. — Vol. 48, № 9. — P. 914–922. — DOI: 10.1016/j.jhsa.2023.06.007
153. Żyluk A. Management of early stages of Dupuytren's disease: a narrative review / A. Żyluk // *Polish Journal of Surgery*. — 2025. — Vol. 97, № 5. — P. 5.

Приложение А

(справочное)

Опросник DASH

DISABILITIES OF THE ARM, SHOULDER AND HAND RUSSIAN

Пожалуйста оцените вашу способность делать следующие действия в течение последней недели, ставя кружок вокруг номера соответствующего ответа.

	НЕТРУДНО	НЕМНОГО ТРУДНО	УМЕРЕННО ТРУДНО	ОЧЕНЬ ТРУДНО	НЕВОЗ- МОЖНО
1. Открыть плотно-закрытую или новую банку с резьбовой крышкой.	1	2	3	4	5
2. Писать.	1	2	3	4	5
3. Повернуть ключ.	1	2	3	4	5
4. Готовить пищу.	1	2	3	4	5
5. Толкая открыть тяжелую дверь.	1	2	3	4	5
6. Разместить предмет на полку выше вашей головы.	1	2	3	4	5
7. Делать тяжелые домашние хозяйственные работы (например, мыть стены, мыть полы).	1	2	3	4	5
8. Ухаживать за садом или за двором.	1	2	3	4	5
9. Накрыть постель.	1	2	3	4	5
10. Нести хозяйственную сумку или портфель.	1	2	3	4	5
11. Нести тяжелый предмет (более 4.5 кг).	1	2	3	4	5
12. Заменить лампочку люстры выше вашей головы.	1	2	3	4	5
13. Мыть или сушить волосы.	1	2	3	4	5
14. Мыть спину.	1	2	3	4	5
15. Надеть свитер.	1	2	3	4	5
16. Резать ножом пищевые продукты.	1	2	3	4	5
17. Действия или занятия, требующие небольшого усилия (например, игра в карты, вязание и т.д.).	1	2	3	4	5
18. Действия или занятия, требующие некоторую силу или воздействие через вашу руку, плечо или руку (напр., подметание, работа молотком, теннис и т.д.).	1	2	3	4	5
19. Действия или занятия, при которых Вы свободно перемещаете вашу руку (напр., игра в летающую тарелку, бадминтон и т.д.).	1	2	3	4	5
20. Управлять потребностями транспортировки (перемещение из одного места на другое).	1	2	3	4	5
21. Половые действия.	1	2	3	4	5

Приложение А

Опросник DASH (продолжение)

DISABILITIES OF THE ARM, SHOULDER AND HAND RUSSIAN					
	НИКОЛЬКО	НЕМНОГО	УМЕРЕННО	МНОГО	ЧРЕЗВЫЧАЙНО
22. До какой степени проблема вашей руки, плеча или кисти сталкивалась с вашей нормальной социальной активностью (в кругу семьи, друзей, соседей) в течение прошлой недели?	1	2	3	4	5
	БЕЗ ОГРАНИЧЕНИЯ	НЕМНОГО	УМЕРЕННО	ОЧЕНЬ	НЕСПОСОБНЫЙ(АЯ)
23. Были ли Вы ограничены в вашей работе или других регулярных ежедневных действиях из-за проблемы вашей руки, плеча или кисти в течение прошлой недели?	1	2	3	4	5
Пожалуйста оцените серьезность следующих признаков на последней неделе.					
	НЕТ	НЕМНОГО	УМЕРЕННО	ОЧЕНЬ	ЧРЕЗВЫЧАЙНО
24. Боль в руке, плече или кисти.	1	2	3	4	5
25. Боль в руке, плече или кисти при выполнении той или иной специфической работы.	1	2	3	4	5
26. Покалывание в руке, плече или кисти.	1	2	3	4	5
27. Слабость в руке, плече или кисти.	1	2	3	4	5
28. Тугоподвижность руки, плеча или кисти.	1	2	3	4	5
	НЕ ТРУДНО	НЕМНОГО ТРУДНО	УМЕРЕННО ТРУДНО	ОЧЕНЬ ТРУДНО	НАСТОЛЬКО ТРУДНО, ЧТО НЕ МОГУ СПАТЬ
29. Насколько трудно было спать из-за боли в руке, плече или кисти в течение прошлой недели?	1	2	3	4	5
	СТРОГО НЕ СОГЛАСЕН(НА)	НЕ СОГЛАСЕН(НА)	НИ СОГЛАСЕН(НА), НИ НЕ СОГЛАСЕН(НА)	СОГЛАСЕН(НА)	СТРОГО СОГЛАСЕН(НА)
30. Я себя чувствую менее способным(ой), менее уверенным(ой) или менее полезным(ой) из-за проблемы моей руки, плеча или кисти.	1	2	3	4	5

Шкала DASH неспособности/симптомов = $\left(\frac{[\text{сумма } n \text{ ответов}]}{n} - 1 \right) \times 25$, где n равен количеству заполненных ответов.

Шкала DASH не может быть подсчитана, если пропущено более 3 пункта.

Приложение А

Опросник DASH (продолжение)

DISABILITIES OF THE ARM, SHOULDER AND HAND RUSSIAN

РАЗДЕЛ РАБОТЫ (ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ)

Следующие вопросы касаются воздействия проблемы вашей руки, плеча или кисти на способность работать (включая ведение домашнего хозяйства, если это ваше основное дело).

Пожалуйста укажите, кем Вы работаете: _____

☐ Я не работаю. (Вы можете пропустить данный раздел).

Пожалуйста, обведите в кружок цифру, наилучшим образом описывающую вашу физическую способность на прошлой неделе. Имели ли Вы трудность:

	НЕТРУДНО	НЕМНОГО ТРУДНО	УМЕРЕННО ТРУДНО	ОЧЕНЬ ТРУДНО	НЕВОЗ- МОЖНО
1. Используя привычную технику для вашей работы?	1	2	3	4	5
2. Из-за боли в руке, плече или кисти, выполняя вашу привычную работу?	1	2	3	4	5
3. Выполняя свою работу так, как Вам хотелось бы?	1	2	3	4	5
4. Тратя ваше привычное количество времени при выполнении работы?	1	2	3	4	5

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СПОРТСМЕНЫ / МУЗЫКАНТЫ (ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ)

Следующие вопросы касаются воздействия проблемы вашей руки, плеча или кисти на занятия вами тем или иным видом спорта и/или музыки. Если Вы занимаетесь более чем одним видом спорта или играете более чем на одном инструменте, ответьте соответственно тому виду деятельности, который наиболее важен для вас.

Пожалуйста укажите спорт или инструмент, который является наиболее важным для Вас: _____

☐ Я не занимаюсь спортом или не играю на инструменте. (Вы можете пропустить данный раздел).

Пожалуйста, обведите в кружок цифру, наилучшим образом описывающую вашу физическую способность на прошлой неделе. Имели ли Вы трудность:

	НЕТРУДНО	НЕМНОГО ТРУДНО	УМЕРЕННО ТРУДНО	ОЧЕНЬ ТРУДНО	НЕВОЗ- МОЖНО
1. Используя привычную технику для игры на инструменте или во время занятий спортом?	1	2	3	4	5
2. Из-за боли в руке, плече или кисти при игре на инструменте или занятии спортом?	1	2	3	4	5
3. При игре на инструменте или занятии спортом так, как Вам хотелось бы?	1	2	3	4	5
4. Тратя ваше привычное количество времени на занятие спортом или игру на инструменте?	1	2	3	4	5

ВЫЧИСЛЕНИЕ ШКАЛЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РАЗДЕЛА. На все 4 вопроса должны быть даны ответы. Просто сложите заданные величины каждого ответа и разделите на 4 (количество пунктов); вычтите 1 и умножьте на 25



DASH-Russian by: *Gevorg V. Yaghjian MD, PhD, Davit O. Abrahamyan MD*,
Plastic Reconstructive Surgery & Microsurgery Center, University Hospital №1
Email: david@plasticsurgery.am ; Website: www.plasticsurgery.am
Address: 58 Abovyan Str, 375025 Yerevan, Republic of Armenia

Приложение Б

(справочное)

EQ-5D-3L опросник по здоровью версия на русском языке для России

Отметьте галочкой ОДИН квадрат в каждом из разделов, приведенных ниже.

Укажите такие ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

ПОДВИЖНОСТЬ

- | | |
|--|--------------------------|
| Я не испытываю трудностей при ходьбе | ☐ |
| Я испытываю некоторые трудности при ходьбе | ☐ |
| Я прикован (-а) к постели | ☐ |

УХОД ЗА СОБОЙ

- | | |
|--|--------------------------|
| Я не испытываю трудностей при уходе за собой | ☐ |
| Я испытываю некоторые трудности с мытьем или одеванием | ☐ |
| Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться | ☐ |

ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

(например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)

- | | |
|--|--------------------------|
| Я не испытываю трудностей в моей привычной повседневной деятельности | ☐ |
| Я испытываю некоторые трудности в моей привычной повседневной деятельности | ☐ |
| Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью | ☐ |

БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ

- | | |
|--|--------------------------|
| Я не испытываю боли или дискомфорта | ☐ |
| Я испытываю умеренную боль или дискомфорт | ☐ |
| Я испытываю крайне сильную боль или дискомфорт | ☐ |

ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ

- | | |
|--|--------------------------|
| Я не испытываю тревоги или депрессии | ☐ |
| Я испытываю умеренную тревогу или депрессию | ☐ |
| Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию | ☐ |

Приложение Б

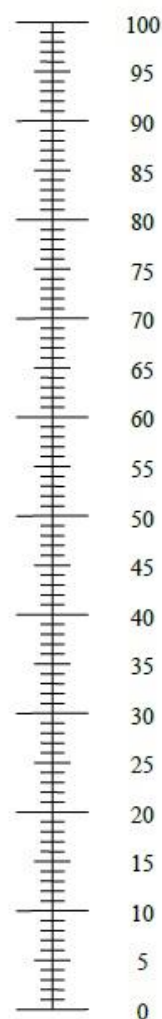
EQ-5D-3L опросник по здоровью версия на русском языке для России (продолжение)

Мы хотели бы узнать, как Вы оцениваете состояние своего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

- Перед Вами шкала от 0 до 100.
- 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое вы можете представить.
- 0 – наихудшее состояние здоровья, которое вы можете представить.
- Поставьте крестик "X" на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья СЕГОДНЯ.
- Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат.

**СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО
ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ =**

Наилучшее
состояние здоровья,
которое можно себе
представить



Наихудшее
состояние здоровья,
которое можно себе
представить