

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.147.3-007.64::615.06::617.58-002.4-07-089

В.М. Седов¹, Д.Ю. Андреев¹, Б.А. Парамонов², А.М. Мухтарова¹, А.Ю. Ключник¹

СИНДРОМ НИКОЛАУ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ СКЛЕРОТЕРАПИИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

¹ Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В.М. Седов) ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ; ² кафедра пластической и эстетической хирургии (зав. — проф. С.Ф. Малахов) ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава»

Ключевые слова: синдром Николау, склеротерапия, варикозные вены, некроз кожи, местное лечение.

Склеротерапия вен нижних конечностей получила широкое распространение в качестве метода лечения варикозной болезни. При этом наблюдаются ряд различных осложнений: анафилактический шок, воздушная эмболия, некроз кожи при паравазальном введении склерозанта, варикотромбофлебит, мэттинг, пигментация.

Синдром Николау был впервые описан W.Freudenthal в 1924 г. и S.Nicolau в 1925 г. как редкая местная реакция на внутримышечные инъекции солей висмута, использовавшихся в то время для лечения сифилиса [11, 15]. Обычно проявляется побледнением и резкой болью в месте инъекции. Побледнение быстро сменяется эритемой, которая через сутки преобразуется в ретикулярное ливедо («мраморный» вид кожи) синюшно-багрового цвета. Эти сетчатые или пятнистые синюшные участки пропитываются геморрагическим экссудатом и некротизируются. Участки некроза сливаются между собой. Кроме кожи, часто наблюдается некроз подкожной жировой клетчатки и мышц. Отграничение некроза наступает через 1–2 нед. В конечной стадии струп из некротизированной ткани отторгается с образованием язв, которые очень медленно в течение нескольких месяцев заживают с образованием атрофического рубца.

К настоящему времени этот синдром описан как реакция на внутримышечное введение диклофенака, фенилбутазона, местных анестетиков, антигистаминных препаратов, кортикостероидов, бензатин пенициллина, цианокобаламина и других лекарственных средств. Выяснилось, что внутримышечный путь введения препарата не является ключевым в запуске этой реакции. Описано ее возникновение и после подкожных, внутрисуставных (пироксикам) и внутривенных (полидоканол, тетрадецилсульфат натрия, йодсодержащие склерозанты при склеротерапии варикозных вен) инъекций [4, 8, 12, 14, 16].

Помимо данного типичного развития заболевания, были описаны и другие варианты его течения. Они включают различные неврологические нарушения, преходящую или постоянную ишемию конечности, которая может стать причиной ампутации [4], в том числе с летальным исходом [7]. Возможно развитие некроза мышц без некротических изменений кожи [13]. Приводим наше наблюдение.

Склеротерапия проводилась больной М., 27 лет, с диагнозом: варикозная болезнь обеих нижних конечностей, притоковый и внутрикожный варикоз обеих нижних конечностей, ХВН 0 степени. При ультразвуковом дуплексном сканировании патологических вено-венозных сбросов выявлено не было.

После пункции вены на переднемедиальной поверхности верхней трети правой голени, показанной на рисунке (а) стрелкой, в канюле иглы была отмечена едва заметная пульсация крови. Этому не было придано значения и в вену было введено чуть больше 0,5 мл 1% этоксисклерола (за всю процедуру в вены этой области было введено 3 мл указанного раствора). Немедленно после инъекции вокруг места пункции (в радиусе примерно 5 см) появились эритематозные высыпания, при этом больная почувствовала незначительную боль. Пациентке был наложен бандаж из эластичных когезивных бинтов средней степени растяжимости. Ей было рекомендовано не снимать повязку и прийти на следующую процедуру через неделю. Однако на 4-е сутки развился выраженный болевой синдром в месте пункции. При осмотре в верхней трети голени наблюдалось резко болезненное синюшное пятно — участок кожи мраморного вида, в центре его не наблюдалось побледнение при надавливании (рисунок, б).

Был установлен диагноз синдрома Николау. Наложена окклюзионная повязка с бетаметазоном («Целестодерм», крем с гариацином), назначена круглосуточная компрессия чулком 2-го компрессионного класса. Несмотря на это, на следующие сутки на участке пятна, где отсутствовала капиллярная реакция, появилось геморрагическое пропитывание (рисунок, в). На пораженную кожу была наложена марлевая салфетка, пропитанная 20 мл 15% раствора димексиды с растворенным в нем 1,2 мл фраксипарина. Сверху салфетка была окклюзирована полупроницаемой полиуретановой пленкой «Suprasorb F». Круглосуточная компрессия была продолжена. Внутрь была назначена янтарная кислота. В дальнейшем такие перевязки выполнялись ежедневно. Через 5 нед было достигнуто значительное улучшение. Некроз кожи удалось предотвратить (рисунок, г). Пациентке было рекомендовано использование геля «Лиотон 1000» 2–3 раза в день и разрешено снимать чулок на ночь. На контрольном осмотре через 5 мес на месте измененного участка кожи осталась легкая гиперпигментация (рисунок, д).

Патогенез синдрома Николау (СН) не полностью понятен, но наиболее вероятным представляется сосудистый механизм его возникновения. Гистологические исследования, проведенные в нескольких случаях, выявили тромбоз сосудов в сетчатом слое дермы без признаков васкулита. Существуют несколько теорий возникновения СН. Первая заключается в том, что внутриартериальное, периартериальное или периневральное введение может вызвать выраженную местную болевую реакцию с последующим вазоспазмом вследствие интенсивной стимуляции симпатических нервов, что приведет к ишемии и некрозу тканей. Вторая концепция основана на том, что непреднамеренное внутриартериальное введение препаратов, предназначенных для внутримышечных инъекций, может вызвать эмболическую окклюзию мелких кожных



Динамика макроскопической картины синдрома Николау у больной М., 27 лет.

а — правая голень до проведения склеротерапии. Стрелкой показана вена, введение склерозанта в которую и привело к развитию синдрома Николау; б — 4-е сутки после склеротерапии, ретикулярное ливедо в верхней трети правой голени; в — 5-е сутки, появление геморрагических изменений на пораженной коже; г — вид пораженной кожи через 5 нед лечения; д — правая голень через 5 мес после склеротерапии.



артерий. Это предположение базируется на обнаружении висмута в артериолах при гистологическом исследовании участков пораженной кожи в оригинальных случаях, описанных Николау. Сторонники третьего варианта концепции СН считают, что внутри- или перисосудистая инъекция может вызвать значительное воспаление, ведущее к некрозу всей артериальной стенки. Такое воспаление было описано после внутриартериальной инъекции фенилбутазона и некоторых других препаратов. Четвертая теория была подтверждена в экспериментах на животных, когда при периаfterиальной инъекции перфорировалась стенка артерии, что приводило к тромбозу и последующему некрозу. Пятая точка зрения объясняет возникновение СН при склеротерапии тем, что при внутривенном введении склерозирующего препарата часть его может попасть в артериальное русло через имеющиеся на этом уровне артериовенозные шунты. Последние описаны даже на уровне внутрикожных сосудов [5]. При венозной

гипертензии (при хронической венозной недостаточности) или одномоментном введении большого объема склерозанта они могут открываться, позволяя препарату проникнуть в артериальное русло. Следствием этого является выраженный артериальный спазм, который был хорошо виден в тех случаях, когда применялась ангиография [4]. Как видно, все эти теории объединяет один общий момент — окклюзия периферических артерий.

Теория аллергической и иммунологической природы синдрома была опровергнута экспериментальными исследованиями так же, как и роль различных физических и химических факторов, таких как техника введения и pH раствора. Наиболее значимым фактом здесь является то, что повторное введение тому же пациенту препарата, вызвавшего у него СН, не приводит к рецидиву [10].

Обзор литературы, включавший 102 случая СН после введения препаратов пенициллина, был сделан V.Saputo и

соавт [17]. На основании того, что 78,43% всех этих случаев СН составили пациенты моложе 12 лет, авторы сделали вывод, что дети более подвержены возникновению данного синдрома.

В нашем наблюдении едва заметная пульсация крови в канюле после пункции вены убедительно свидетельствует в пользу ключевой роли артериовенозных шунтов в патогенезе СН после склеротерапии.

При склеротерапии, по данным J.J. Bergan [4], СН может возникнуть практически в любом месте, но наиболее частая локализация — область кзади от медиальной лодыжки. При этом наиболее тяжелые случаи СН после склеротерапии описаны после инъекций в области сафенооплутеального соустья.

Учитывая патогномоничность изменений кожи после проведенной инъекции, диагноз СН обычно не представляет затруднений. Развивающийся при СН некроз вначале имеет асептический характер, поэтому применение антибиотиков не эффективно. Их применение оправдано лишь при вторичной раневой инфекции.

В отдельных случаях была показана эффективность гепарина, кортикостероидов и пентоксифиллина. Так, применение 10 000 МЕ гепарина подкожно 2 раза в день и 24 мг/день бетаметазона дифосфата внутривенно позволило предотвратить некроз кожи при СН, вызванный внутримышечным введением диклофенака. Такой же эффект был достигнут при пульс-терапии метилпреднизолоном (1000 мг 1 раз в день внутривенно в течение 3 дней) совместно с 400 мг пентоксифиллина перорально 3 раза в день при СН после внутримышечной инъекции пенициллина G [14]. Эффективным было и пероральное назначение преднизолона, а также низкомолекулярного гепарина [13]. Некроза кожи удалось избежать и при внутривенном назначении гепарина с последующим переходом на его подкожное введение [6]. Было отмечено, что варфарин не обладает такой эффективностью, как подкожно вводимый гепарин. Обширный некроз тканей стопы при СН, вследствие склеротерапии внутрикожного варикоза в области медиальной лодыжки 1% раствором полидоканола, был предотвращен при использовании следующей схемы лечения: внутривенно вводили альпростадил 3 раза в день по 20 мкг в течение 4 нед с дальнейшим переходом на пероральный прием пентоксифиллина 3 раза в день по 400 мг на протяжении 3 мес, одновременно был назначен метилпреднизолон (16 мг/день перорально, с последующим снижением дозы в течение 2 нед) и гепарин (8000 МЕ подкожно 3 раза в день в течение 4 нед) [12].

При развитии обширного некроза тканей при СН рекомендуется хирургическое лечение [12].

Все описанные в литературе местные способы лечения, а также внутриартериальное (в пораженную артерию) введение различных препаратов не позволяли предотвратить развитие некроза кожи, а в некоторых случаях (применение местного охлаждения) — даже способствовали его развитию [4, 9, 18].

У нашей больной для местной терапии СН в качестве растворителя для фраксипарина мы использовали 15% раствор димексида. Димексид (диметилсульфоксид, ДМСО) способствует проникновению через кожу растворенных в нем препаратов, обладает противовоспалительным, местноанестезирующим и фибринолитическим свойствами. Стабилизируя клеточные мембраны, предупреждает цитоллиз [1–3]. Немаловажным компонентом использовавшейся методики являлась круглосуточная компрессия пораженной конечности. Учитывая быстрый положительный эффект местного лечения, от системной терапии антикоагулянтами, вазоактивными препаратами и стероидами, ввиду возможных

побочных эффектов такой терапии, решено было воздержаться.

Таким образом, ежедневные компрессы с водным раствором димексида и фраксипарина на фоне круглосуточной компрессии позволили предотвратить некроз кожи при синдроме Николау после склеротерапии варикозных вен. Для профилактики СН при внутримышечных инъекциях следует предварительно оттянуть поршень, чтобы избежать внутриартериального введения препарата. При склеротерапии рекомендуется не использовать большие объемы склерозанта для одномоментного введения. При едва заметной пульсации крови в канюле иглы после венепункции категорически противопоказано введение склерозанта в эту вену.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дацковский Б.М., Закс А.С., Митрюковский Л.С. Диметилсульфоксид (фармакология, применение в дерматологии и смежных специальностях) // Вопросы экспериментальной дерматологии. — Пермь, 1973. — С. 3–82.
2. Левенец В.Н., Трещинский А.И., Нерода В.И. К применению диметилсульфоксида в хирургии // Клини. хир. — 1976. — № 3. — С. 67–73.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 14-е изд. — М.: Новая волна, 2004. — Т. 1. — С. 175–176.
4. Bergan J.J., Weiss R.A., Goldman M.P. Extensive tissue necrosis following high-concentration sclerotherapy for varicose veins // Dermatol. Surg. — 2000. — Vol. 26. — P. 535–542.
5. Biegeleisen K. Primary lower extremity telangiectasias. Relationship of size and color // Angiology. — 1987. — Vol. 38. — P. 760–768.
6. Biegeleisen K., Neilsen R.D., O'shaughnessy A. Inadvertent intra-arterial injection complications ordinary and ultrasound-guided sclerotherapy // J. Dermatol. Surg. Oncol. — 1993. — Vol. 19. — P. 953–958.
7. De Sousa R., Dang A., Rataboli P.V. Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin // J. Postgrad. Med. — 2008. — Vol. 54, № 4. — P. 332–334.
8. Deuk P.L., Gee Y.B., Mi W.L. et al. Nicolau syndrome caused by piroxicam // Int. J. Derm. — 2005. — Vol. 44. — P. 1069–1070.
9. Ezzedine K., Vadoud-Seyedi J., Heenen M. Nicolau syndrome following diclofenac administration // Br. J. Derm. — 2004. — Vol. 150. — P. 385–387.
10. Faucher L., Marcoux D. What syndrome is this? Nicolau syndrome // Pediatric Dermatol. — 1995. — Vol. 12. — P. 187–190.
11. Freudenthal W. Lokales embolisches Bimogenol-Exanthem // Arch. Dermatol. Syph. — 1924. — Vol. 147. — P. 155–60.
12. Geukens J., Rabe E., Bieber T. Embolia cutis medicamentosa of the foot after sclerotherapy // Eur. J. Derm. — 1999. — Vol. 9, № 2. — P. 132–133.
13. Hamilton B., Fowler P., Galloway H., Popovic N. Nicolau syndrome in an athlete following intra-muscular diclofenac injection // Acta Orthop. Belg. — 2008. — Vol. 74. — P. 860–864.
14. Luton K., Garcia C., Poletti E., Koester G. Nicolau syndrome: three cases and review // Int. J. Derm. — 2006. — Vol. 45. — P. 1326–1328.
15. Nicolau S. Dermite livédoïde et gangréneuse de la consécutive aux injections intramusculaires dans la syphilis. A propos d'un cas d'embolie artérielle bismutique // Ann. Mal. Vener. — 1925. — Vol. 20. — P. 321–329.
16. Rasokar H. Aseptic necrosis after subcutaneous injection of alfa interferon // Disch. Med. Wochenschr. — 1989. — Vol. 114. — P. 458–460.
17. Saputo V., Bruni G. Nicolau syndrome caused by penicillin preparations: Review of the literature in search for potential risk factors // Pediatr. Med. Chir. — 1998. — Vol. 20. — P. 105–123.
18. Senel E., Ada S., Gulec A., Caglar B. Nicolau syndrome aggravated by cold application after IM diclofenac // J. Dermatol. — 2008. — Vol. 35. — P. 18–20.

Поступила в редакцию 14.11.2009 г.