

УДК 616.748.14-0024-02:615.032.73:615.276

DOI: 10.34215/1609-1175-2023-2-86-88



Постинъекционный некроз мягких тканей бедра, индуцируемый введением нестероидного противовоспалительного препарата диклофенак (клиническое наблюдение)

В.А. Атоян, М.Ф. Фадеев, А.С. Золотов, Е.А. Зинькова, Б.И. Гельцер

Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Синдром Николау – редкое постинъекционное осложнение с неясными этиологией и патогенезом, характеризуется развитием острого местного болевого синдрома, локализованной эритематозной сыпи, ливедоидных и геморрагических поражений кожи с очагами ишемического некроза. Представлен клинический случай развития синдрома Николау, индуцированного внутримышечным введением раствора диклофенака в качестве обезболивающего средства после эндопротезирования тазобедренного сустава. Проведен анализ причин, клинической картины и этапов лечения постинъекционного осложнения.

Ключевые слова: синдром Николау, некрозы кожи, постинъекционные осложнения, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства

Поступила в редакцию: 28.02.23. Получена после доработки: 03.03.23. Принята к публикации: 15.03.23

Для цитирования: Атоян В.А., Фадеев М.Ф., Золотов А.С., Зинькова Е.А., Гельцер Б.И. Постинъекционный некроз мягких тканей бедра, индуцируемый введением нестероидного противовоспалительного препарата диклофенак (клиническое наблюдение). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;2:86–88. doi: 10.34215/1609-1175-2023-2-86-88

Для корреспонденции: Атоян Варсик Арамовна – аспирант, направление подготовки «Внутренние болезни», Школа медицины Дальневосточного федерального университета (690922, г. Владивосток, остров Русский, п. Аякс, 10, корпус М); ORCID: 0000-0002-2259-8950; e-mail: atoian.va@dvfu.ru

Post-injection necrosis of femoral soft tissues induced by diclofenac, nonsteroidal anti-inflammatory drug (clinical case)

V.A. Atoian, M.F. Fadeev, A.S. Zolotov, E.A. Zinkova, B.I. Geltser

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Nikolau syndrome is a rare post-injection complication with unclear etiology and pathogenesis, characterized by the development of acute local pain syndrome, localized erythematous rash, livedoid and hemorrhagic skin lesions with foci of ischemic necrosis. The paper presents a clinical case of Nikolau syndrome induced by intramuscular administration of diclofenac solution as an analgesic after hip replacement. The analysis of the causes, clinical picture and stages of treatment of post-injection complication was carried out.

Keywords: Nicolau syndrome, skin necrosis, post-injection complications, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Received 28 February 2023; Revised 3 March 2023; Accepted 15 March 2023

For citation: Atoian V.A., Fadeev M.F., Zolotov A.S., Zinkova E.A., Geltser B.I. Post-injection necrosis of femoral soft tissues induced by diclofenac, nonsteroidal anti-inflammatory drug (clinical case). *Pacific Medical Journal*. 2023;2:86–88. doi: 10.34215/1609-1175-2023-2-86-88

For correspondence: Varsik A. Atoian, PhD student of the Department of Internal Diseases of the School of Medicine of the Far Eastern Federal University (School of Medicine, building M, 10 Ajax village, Russian Island, Vladivostok 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-2259-8950; e-mail: atoian.va@dvfu.ru

Внутримышечные инъекции нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС) часто назначаются при болевом синдроме после оперативных вмешательств на костях и суставах. В редких случаях эти препараты могут вызвать синдром Николау – меди-каментозную эмболию кожи с местной или системной симптоматикой [1]. Данная реакция характеризуется развитием острого местного болевого синдрома, локализованной эритематозной сыпи, ливедоидных и геморрагических поражений кожи, а впоследствии приводит к возникновению очагов ишемического некроза [1, 2]. Синдром Николау формируется на фоне инъекций НПВС, препаратов висмута, β -лактамных антибиотиков,

глюкокортикостероидов, витаминов, лидокаина, вакцин против дифтерии, столбняка, коклюша [3]. Подобные ятрогенные осложнения могут быстро прогрессировать и приводить к летальному исходу [4].

В настоящей работе представлен крайне редкий клинический случай развития синдрома Николау, возникшего в результате инъекции препарата диклофенак, выполненной пациенту с коксартрозом после ортопедической операции.

Клинический случай

Пациент, 37 лет, госпитализирован с диагнозом: остеоартроз, коксартроз, Rg III стадия. Нарушение функции сустава

III степени. Асептический некроз головки бедренной кости справа. По результатам амбулаторного обследования сопутствующих заболеваний не выявлено. Индекс массы тела 21,3. Пациенту выполнено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава.

В послеоперационном периоде пациент получал следующую терапию: раствор препарата Cefazolin (1,0 ml внутривенно 3 раза в день в течение трех дней) в качестве антибиотикопрофилактики, раствор диклофенак 2,5% (3,0 ml внутримышечно 2 раза в день в течение трех дней), таблетированный препарат апиксабан 2,5 мг (2 раза в день) для профилактики тромботических осложнений, кроме того, проводились реабилитационные мероприятия в объеме лечебной физической культуры под контролем инструктора.

На третий день послеоперационного периода с целью купирования болевого синдрома больному выполнена внутримышечная инъекция 2,5% раствора диклофенака натрия в объеме 3 мл. Для манипуляции использовалась стандартная внутримышечная одноразовая игла 22G (0,7 × 40) типа наконечника «ЛУЕР-СЛИП». Данная инъекция препарата была четвертой по счету после оперативного вмешательства, выполнялась в среднюю треть передней поверхности левого бедра (пациенту трудно было занять положение, необходимое для проведения инъекции в верхний наружный квадрант ягодичной области). Сразу после введения препарата развилась острая боль в области инъекции, усиливающаяся при пальпации, появился участок гиперемии звездчатой формы. При этом других кожных или системных симптомов, таких как озноб, потливость или лихорадка, не наблюдалось. Ранее пациент получал внутримышечные инъекции диклофенака, однако подобной реакции не наблюдалось. Случаев аллергических реакций на лекарственные препараты (ЛП) в прошлом также не было.

С целью купирования побочной реакции назначена медикаментозная терапия, включающая внутримышечное введение антигистаминных препаратов, внутривенное капельное введение глюкокортикоидов и парацетамола. В течение последующих дней в области бедра на месте инъекции сохранялся разлитой участок гиперемии. На 9-й день зона гиперемии размерами 12 × 6 × 8 см имела четкие границы, неправильную форму. Интенсивность гиперемии уменьшилась, однако в центре появился участок некроза кожи размером 3 × 5 см (рис. 1А).

Через 18 дней после инъекции выполнена вторичная хирургическая обработка раны, удалены явные участки некроза кожи, подкожно-жировой клетчатки, фасции (рис. 1Б). В последующем рану вели открыто, заживление происходило вторичным натяжением. Рана постепенно очистилась и выполнялась грануляциями. Спустя 5 месяцев после «неудачной» инъекции на бедре сформировался рубец, в центре рубца небольшой струп (рис. 1В). Рана полностью эпителизовалась через 6 месяцев после инъекции.

В 1925 г. Николау (Nicolau) впервые подробно описал осложнение в виде некроза кожи и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), возникшее вследствие введения солей висмута при лечении сифилиса [1]. Поражение тканей при синдроме Николау чаще локализуется в области ягодиц, реже – живота, бедра, суставов. Зачастую его развитию предшествуют внутримышечные инъекции, однако описано его возникновение и после подкожных, внутривенных, внутрисуставных инъекций [5]. Этиология и патогенез синдрома Николау до сих пор не ясны, но были опровергнуты аллергическая и иммунологическая причины его развития в связи с тем, что повторные инъекции того же ЛП не приводят к появлению новых очагов поражения [6]. В описанном нами случае пациент также получал инъекции диклофенака до развития осложнения без побочных реакций.

Существует несколько теорий развития синдрома Николау [4, 7, 8, 9, 10]. Внутри-, периартериальное или периневральное введение ЛП раздражает симпатические нервные окончания, вызывает локальную боль, спазм сосудов. Непреднамеренное внутриартериальное введение растворов может привести к эмболии мелких сосудов. Внутрисосудистое или периваскулярное введение ЛП провоцирует воспаление и некроз сосудистой стенки. По некоторым данным, основной причиной развития этого осложнения является подкожное введение ЛП вместо внутримышечного, так как при использовании стандартной иглы для внутримышечных инъекций длиной 3,5 см только у 5% женщин и у 15% мужчин возможно точное введение



Рис. 1. Местная клиническая динамика потстинъекционного осложнения при внутримышечном введении диклофенака.

А – поражение передней поверхности средней трети левого бедра спустя 8 дней после инъекции.

Б – состояние после вторичной хирургической обработки.

В – состояние спустя 5 месяцев после внутримышечной инъекции раствора.

препаратов в ягодичную мышцу. Все это впоследствии приводит к локальной ишемии, некрозу кожи и ПЖК на пораженном участке. В описанном нами случае синдром Николау может быть связан также с фармакологическими свойствами НПВС. Препараты этой группы уменьшают синтез простагландинов, что ведет к местной вазоконстрикции и, как следствие, к ишемическому некрозу.

В настоящее время не существует специфических методов диагностики синдрома Николау. Маркером развития синдрома может быть повышение миоглобина и креатинкиназы в лабораторных анализах крови, однако поражение мышечной ткани не является обязательным и нет убедительных доказательств в пользу данного диагностического подхода [2].

Клинические рекомендации по лечению синдрома Николау отсутствуют. Консервативное лечение включает в себя анальгезию, антибиотикотерапию, антикоагулянтную терапию, применение вазодилататоров, антисептическую обработку раны. Хирургические методы, а именно санацию очага, некрэктомию и аутодермопластику, применяют при возникновении значительных по площади и глубине участков некроза, при сомнительном потенциале самостоятельного заживления раны [6]. В нашем случае участок некроза был значительным и глубоким, что потребовало хирургического лечения.

Образующиеся некротические язвы заживают в течение нескольких месяцев с образованием атрофических рубцов или пигментации. Однако описаны весьма серьезные осложнения, приведшие к ампутации пораженной конечности, транзиторным неврологическим нарушениям, рубцовым контрактурам [7].

Хотя возникновение синдрома Николау невозможно предсказать, для снижения его риска предложены некоторые рекомендации [4, 7]. К ним относится выполнение внутримышечной инъекции в верхний наружный квадрант ягодицы, использование достаточно длинной иглы для инъекции с учетом комплекции пациента, чтобы достичь мышечного слоя. Кроме того, важно чередовать места последующих инъекций, проводить аспирационную пробу для профилактики внутрисосудистого введения ЛП, а также использовать Z-образную технику выполнения внутримышечной инъекции, т. е. оттягивать кожу и ПЖК выбранного участка латерально или вниз перед введением иглы. При появлении первых симптомов синдрома Николау следует избегать применения холодных компрессов на область инъекции. Выполнение перечисленных рекомендаций, по мнению вышеупомянутых авторов,

помогает в профилактике и лечении обсуждаемого осложнения.

Заключение

В работе представлено описание синдрома Николау после внутримышечной инъекции раствора диклофенака. Постинъекционное осложнение предположительно возникло вследствие непреднамеренного введения НПВС подкожно. Фармакологические свойства препарата вызвали местную вазоконстрикцию, что привело к формированию ишемического некроза. Данный клинический случай демонстрирует редкие побочные эффекты НПВС, которые необходимо учитывать в клинической практике.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: статья выполнена в рамках исполнения государственного задания Дальневосточного федерального университета.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АВА, ЗАС

Анализ и обработка материала – АВА, ЗЕА, ФМФ

Обоснование рукописи – ЗАС, ГБИ

Написание текста – АВА, ЗЕА

Редактирование – ЗАС, ГБИ

Литература / References

1. Nicolau S. Dermite livédoide et gangréneuse de la fesse consécutive aux injections intramusculaires dans la syphilis. *Ann Mal Vener.* 1925;20:321–39.
2. Hamilton B, Fowler P, Galloway H, Popovic N. Nicolau syndrome in an athlete following intra-muscular diclofenac injection. *Acta Orthop Belg.* 2008;74:860–4.
3. Kim KK, Chae DS. Nicolau syndrome: A literature review. *World J Dermatol.* 2015;4(2):103–7. doi: 10.5314/wjd.v4.i2.103
4. Kilic İ, Kaya F, Özdemir AT, Demirel T, Celik I. Nicolau syndrome due to diclofenac sodium (Voltaren®) injection: a case report. *J Med Case Reports.* 2014;8(404). doi: 10.1186/1752-1947-8-404
5. Harde V, Schwarz T. Embolia cutis medicamentosa following subcutaneous injection of glatiramer acetate. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5:1122–3.
6. Kim SK, Kim TH, Lee KC. Nicolau syndrome after intramuscular injection: 3 cases. *Arch Plast Surg.* 2012;39(3):249–52. doi: 10.5999/aps.2012.39.3.249
7. Mojarad P, Mollazadeh H, Barikbin B, Oghazian MB. Nicolau syndrome: a review of case studies. *Pharmaceutical Sciences.* 2022;28(1):27–38. doi:10.34172/PS.2021.32
8. Guarneri C, Bevelacqua V, Polimeni G. Embolia cutis medicamentosa (Nicolau syndrome). *QJM.* 2012;105(11):1127–8.
9. Uri O, Arad E. Skin necrosis after self-administered intramuscular diclofenac. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63(1):e4–e5.
10. Ozcan A, Senol M, Aydin EN, Aki T. Embolia cutis medicamentosa (Nicolau syndrome): two cases due to different drugs in distinct age groups. *Clin Drug Investig.* 2005;25(7):481–3.