

нием неспецифических механизмов активации антиоксидантной системы в ответ на стимуляцию процесса перекисного окисления липидов.

Полученные данные обосновывают применение у больных с высокой активностью ревматоидного артрита антиоксидантных препаратов с заместительной целью.

## ВЫВОДЫ

1. При ревматоидном артрите наблюдаются изменения состояния перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, интенсивности фосфолипазного гидролиза, что играет определенную роль в генезе заболевания.

2. Уровень продуктов перекисного окисления липидов при ревматоидном артрите прямо коррелирует с активностью заболевания.

3. У больных ревматоидным артритом отмечается повышение содержания  $\alpha$ -токоферола в плазме крови и синовиальной жидкости. При высокой активности процесса происходит истощение антиоксидантной системы.

4. При серопозитивном артрите происходит большая активация перекисного окисления липидов и прослеживается тенденция к снижению уровня  $\alpha$ -токоферола, при серонегативном артрите — обратные соотношения.

5. Интенсивность фосфолипазного гидролиза в синовиальной жидкости больных

ревматоидным артритом зависит от стадии заболевания: на поздних стадиях интенсивность фосфолипазного гидролиза максимальна, что отражает выраженность деструктивного процесса в суставе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.//Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— М., Наука, 1972.
2. Воронко В. А., Никушкин Е. В., Крыжановский Г. Н. и др.//Бюлл. exper. биол. мед.— 1982.— № 12.— С. 28—30.
3. Герасимов А. М., Богданова И. А., Мильчаков В. И. и др.//В кн.: Физиология и патология соединительной ткани.— Новосибирск, 1980.
4. Мармолевская Г. С., Смоленская О. Г.//В кн.: Материалы XVI симпозиума европейского общества остеопорозологов «Деструкция суставов».— Пицунда.— 1987.
5. Шатерников В. А., Савчук Л. А.//Лабор. дело.— 1964.— № 10.— С. 598—599.
6. Якимец Я. М., Рудык Б. И., Барановский П. В.//В кн.: Тезисы докладов III Всесоюзного съезда ревматологов.— Вильнюс.— 1985.
7. Amir A. R. Youssef, Denis N. Baron//Ann. Rheum. Dis.— 1983.— Vol. 42.— P. 558—562.
8. Bligh E. G., Dyer W. Y.//Canad. J. Biochem. Physiol.— 1959.— Vol. 37.— P. 911—917.
9. Bolland J. L., Koch H. P.//J. Chem. Soc.— 1945.— Vol. 7.— P. 445.
10. Richardson T.//J. Pharm. Pharmacol.— 1976.— Vol. 28.— P. 666.
11. Taylor S. L., Lamden M. P., Tappel A. L.//Lipids.— 1976.— Vol. 11.— P. 531—538.

Поступила 28.11.88.

УДК 616—089.855—06

## БОЛЕЗНЬ — ИНЪЕКЦИЯ — БОЛЕЗНЬ

В. В. Талантов

Кафедра эндокринологии (зав.— проф. В. В. Талантов)

Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова

Вторжение медицины во внутреннюю среду организма в виде инъекционной терапии наряду с успехами не могло не принести осложнений, обусловленных в первую очередь травмой, внедрением микрофлоры, аллергическими реакциями. Менее изученной оказалась группа осложнений, вызванных раздражающим эффектом подкожных и внутримышечных инъекций, которая имеет особо важное значение для понимания целого комплекса страданий больных, получающих длительную инъекционную терапию. Такого рода осложнения часто возникают у больных сахарным диабетом, так как значительной их части инъекции инсулина и других медикаментов делают ежедневно.

Роль раздражения нервных структур в генезе нейрогенных патологических реакций хорошо известна. Подкожные инъек-

ции любого препарата, всегда чужеродного для организма, являются раздражителями нервных структур подкожной жировой клетчатки, которая иннервируется лишь симпатической нервной системой [2]. На основании клинических, радиологических, нейростохимических и других исследований нами сформулирована концепция причины и патологической сущности постинъекционных синдромов, возникающих в процессе длительной инсулинотерапии. Раздражение нервных структур подкожной жировой клетчатки повторными на длительном сроке воздействиями механических, термических и химических факторов процедуры инъекции и самого препарата вызывают в зоне его введения или в реперкуссионной зоне нейрогенно-дистрофические и другие нейрогенные функциональ-

ные постинъекционные нарушения: дистрофия, нарушение чувствительности кожи, отек подкожной клетчатки с синдромом лабильности инсулинового эффекта, болевой синдром, кожно-дистрофический синдром, вазоспастические реакции и др. Раздражающим агентом могут быть также местная аллергическая реакция, а в дальнейшем — и сам патологический процесс, в частности липодистрофия. Функциональные и органические поражения нервной системы, эндокринные дисфункции являются, несомненно, предрасполагающими условиями развития нейрогенных патологических реакций.

В зависимости от индивидуальности организма и фона, на котором развивается процесс, упомянутые синдромы могут быть представлены в разных сочетаниях и вариантах последовательности их включения. Первыми из числа постинъекционных синдромов при инсулинотерапии привлекли внимание синдром липоатрофии [10, 11] и липогипертрофии [12]. Постинъекционные липодистрофии известны также при инъекциях ряда других препаратов. Лишь в 1973—1975 гг. была доказана их патогенетическая общность и нейрогенно-дистрофическая сущность [4—6].

Синдром постинъекционных липодистрофий развивается, по данным литературы, у 10—60% больных, получающих инсулинотерапию. Разница в данных о частоте названного синдрома определяется учетом разных степеней выраженности процесса. В последние годы в связи с пониманием причин и сущности данного явления, а вместе с тем и его профилактики наблюдается истинное снижение частоты этого осложнения. В общеврачебной практике выявляются, как правило, липодистрофии лишь умеренной (значительная, но не полная атрофия жировой клетчатки) и резкой (полное исчезновение жировой клетчатки) выраженности. Начальные стадии липодистрофии — уменьшение плотности жировой клетчатки, незначительное (на 1—2 мм) углубление кожи в очаге поражения — редко становятся объектом жалоб больного и внимания врача. Далеко не всегда обнаруживается и утолщение подкожной клетчатки, предшествующее липоатрофии.

Постинъекционные липодистрофия протекает в значительном проценте случаев двухфазно. Сначала развивается липогипертрофия, затем по периферии липогипертрофической зоны проявляется атрофия, распространяясь в течение нескольких недель или месяцев к центру, то есть захватывая всю зону дистрофического очага. Липодистрофический очаг, в частности липоатрофия, локализуется чаще в зоне инъекций, но у многих больных превышает по площади зону инъекций, а у части больных возникает отдельно, на значительном расстоянии —

это так называемые реперкуSSIONные липоатрофии. РеперкуSSIONный феномен, как известно, является типичным и патогномичным для рефлЕкторных патологических процессов с участием вегетативной нервной системы. Объем и прогрессирующий характер липодистрофического процесса имеют следствием проблему выбора места инъекций, реактивных депрессивных реакций. Липодистрофический процесс сопровождается нередко расстройством чувствительности кожи, в части случаев — болевым ирритативно-вегетативным синдромом и синдромом лабильности инсулинового эффекта. Постинъекционные липодистрофии могут развиваться при инъекциях ряда препаратов, а в эксперименте — даже от физиологического раствора [5].

В основу лечения инсулиновых липоатрофий положены следующие принципы: 1) блокада источника инъекционного раздражения; 2) нормализация нервного трофического контроля; 3) устранение в очаге поражения дефицита инсулинового эффекта. Исходя из этих принципов требуются инъекции  $1/4$ — $1/2$ % раствора новокаина в смеси с лечебной дозой инсулина или ее части (4—6—10 ед.). Желательно, чтобы в смеси концентрация раствора новокаина была близкой к  $1/4$ %, то есть можно набрать 40 ед. (30, 50) инсулина и смешать в шприце с 1 мл  $1/2$ % раствора новокаина или взять 1 мл 1,4% раствора новокаина и добрать в шприц 4—10 ед. инсулина. В таком соотношении тот же инсулин, при инъекциях которого возникал липодистрофический процесс, становится, напротив, весьма эффективным при условии отсутствия от препарата местной аллергической реакции. При липоатрофиях от других препаратов, не от инсулина, достаточно инъекций раствора новокаина. Помня о раздражающем компоненте любой инъекции, в том числе и новокаина, необходимо твердо соблюдать принципы инъекционного шажения при его введении. План-график инъекций расписывают на рисунке липоатрофии с учетом максимального удаления последующих инъекций от предыдущих. Необходимо подогревать новокаин (и инсулин) перед набором в шприц до температуры тела, дожидаться высыхания спирта до прокола кожи, инъекцию делать по периметру очага, на середину глубины жировой клетчатки; препарат вводить медленно (1 мл за 10 с). Возможно введение смеси сразу в 2 липоатрофических участка.

Практикуется и второй вариант лечения — капельное введение в очаг липоатрофии 60—80 мл  $1/4$ % раствора новокаина из одного кожного прокола в 3—4 направлениях по 15—20 мл (при диабете — с добавлением 6—10 ед. инсулина) 1 раз в 5—8 дней. 3—5 введений в каждую липоатро-

фическую зону. При таком варианте лечения одним из главных моментов является также исключение по возможности инъекционного раздражения; раствор новокаин-инсулина следует применять теплым, его температура на игле должна быть приближена к температуре тела.

**Синдром нарушения болевой чувствительности кожи** проявляется в гиперестезии, а затем в гипестезии кожи в зоне подкожных инъекций препарата. Не будучи сам по себе с клинической точки зрения значительным, он является свидетелем нарушения вегетативного контроля чувствительности болевых рецепторов кожи, то есть начала формирования постинъекционного ирриативно-вегетативного патологического процесса.

**Ирриативно-вегетативный болевой синдром.** Нередко у больных сахарным диабетом при инъекционной терапии появляются боли в конечностях дистальнее и проксимальнее зоны инъекций, в прилегающих областях туловища. Боли имеют ноющий, ломящий, грызущий характер, по типу ощущения жжения, усиливаются чаще в покое, ночью. Наблюдается зависимость болей от перепада барометрического давления («к непогоде»); больной теряет покой и сон, бесконечно перемещает ногу, находя в этом определенное облегчение. Движения, пальпация зоны распространения боли не усиливают ее. Эти боли близки к каузалгиям, симпаталгиям. Каузално-патогенетическая связь болей с очагом раздражения в зоне инъекций подтверждается в таких случаях их усилением при вибрационном раздражении зоны инъекций — умеренном поколачивании неврологическим молоточком или при пальпации — давлении в зоне инъекций. Существенно, что вибрационное раздражение даже более близких к зоне болей участков влияет меньше или вовсе не вызывает усиления болей. В части случаев как подтверждение патогенности зоны инъекций обнаруживают и другие синдромы: нарушение чувствительности кожи над этой зоной, липодистрофический процесс.

Лечение болевого ирриативно-вегетативного синдрома состоит в устранении или блокаде очага раздражения: введении 60—80 мл  $\frac{1}{4}\%$  раствора новокаина капельно в зону инъекций препарата инсулина по методике второго варианта лечения липодистрофии. В дальнейшем необходимо на больший срок исключить инъекции в участок, ставший однажды источником ирритаций.

**Синдром постинъекционного отека подкожной жировой клетчатки.** Пальпируемое после подкожного введения препарата уплотнение в месте инъекции — не только и не столько сам введенный препарат, сколько отек подкожной клетчатки. Такое заключение следует из того факта, что при

инъекциях одной и той же дозы препарата у одного и того же больного это уплотнение обнаруживается лишь в части случаев. Наличие, объем, длительность данного уплотнения от нескольких часов до суток и более зависят от раздражающего эффекта инъекций — охлажденности инсулина, быстроты введения препарата, наличия спирта на коже в момент ее прокола, то есть от воздействия термического, механического и химического факторов процедуры инъекции. В своей сущности возникающий отек представляет собой выход жидкости из сосудов в силу рефлекторного изменения их проницаемости. Известным аналогом такого отека является возвышенный дермографизм как следствие механического раздражения кожи, точнее, рецепторов кожи. Значение синдрома постинъекционного отека заключается, во-первых, в том, что при значительной выраженности он симулирует аллергический отек или вульгарное воспаление, требуя назначения необоснованной терапии; во-вторых, отек в месте инъекции замедляет и изменяет темп поступления в организм инъецируемого препарата, порождая третичный постинъекционный синдром — синдром лабильности эффекта вводимого препарата. Кроме того, обнаружение отека после инъекций свидетельствует о развитии повышенной раздражимости нервных структур подкожной жировой клетчатки в зоне инъекций, то есть о наличии очага ирритации, и требует смены места инъекций, тщательного исключения раздражающих агентов процедуры инъекции.

**Постинъекционный синдром лабильности эффекта препарата** хорошо изучен на модели нестабильности суточного гликемического профиля, обусловленной нестабильностью кривой поступления инсулина в организм из мест инъекций в разные сутки в связи с различной выраженностью инъекционного отека [11]. Доказано, что степень снижения содержания глюкозы крови зависит от выбора места инъекции инсулина. Введение инсулина в ранее неиспользуемый для инъекций микроучасток дает больший сахароснижающий эффект на весь продолжение действия препарата. Например, уровень глюкозы через 4 ч после введения инсулина в микроучасток инъекции предыдущего дня оказывался в 2 раза выше по сравнению с гликемией (в то же время на другой день) после инъекции той же дозы инсулина в зону, ранее неиспользуемую для введения препарата. Представление о постинъекционном синдроме лабильности инсулинового эффекта является ключом к пониманию случаев так называемых немотивированных гипогликемий, а также транзиторных декомпенсаций углеводного обмена в течении сахарного диабета. Стабилизации гликемизирующего эф-

фекта вводимых медикаментов способствует расписывание плана-графика инъекций с максимальным удалением на большой срок последующих инъекций от предыдущих.

**Постинъекционный ирриативно-вегетативный вазоспастический синдром.** Влияние раздражения нервных структур на состояние тонуса сосудов непосредственно в области нанесения раздражения, а также всей сосудистой системы — общеизвестный факт. Поэтому было логично предположить, что острое или хроническое инъекционное раздражение в этом плане не составляет исключения.

Реовазографические и термотопографические исследования влияния инъекции на регионарное кровообращение [7, 8] показали достоверную вазоконстрикторную реакцию сосудов конечностей в ответ на инъекцию инсулина или даже охлажденного физиологического раствора. Повышение сосудистого тонуса было более выраженным на стороне инъекции и особенно у больных с нарушениями кровообращения, то есть при ангиопатиях. Интегрированный вазоспастический эффект на уровне сосудов микроциркуляторного русла был выявлен при биомикроангиографических исследованиях с помощью «кожного окна» [3]. Плотность функционирующих в состоянии покоя микрососудов кожи в ответ на инъекцию резко уменьшалась. Степень и длительность ирритативно-вегетативной вазоспастической реакции увеличивались при инъекциях в зону постоянного введения препарата, то есть при дополнительном раздражении очага уже сформировавшегося постинъекционного раздражения. Очевидно, даже кратковременное, но часто повторяющееся, систематическое нарушение микроциркуляции после инъекции является немаловажным фактором, способствующим возникновению и прогрессированию ангиопатии сосудов конечностей у больных сахарным диабетом при инсулинотерапии. Это положение следует учитывать при лечении возникших ангиопатий и их профилактике.

**Кожно-дистрофический синдром** проявляется в дистрофических поражениях кожи вплоть до трофических язв дистальных отделов нижних конечностей [9]. Повторные капельные вливания  $1/4\%$  раствора новокаина (по методике второго варианта лечения липодистрофии) улучшают течение осложнения или приводят к заживлению язвы.

Понимание сущности и причин целого ряда нейрогенных осложнений инъекцион-

ной терапии позволяет определять эффективные меры каузально-патогенетической терапии, а также каузальной профилактики. Последняя, согласно представлениям о причине и патогенезе постинъекционных синдромов, должна быть направлена на решение двух задач: во-первых, она должна устранять или по крайней мере уменьшать силу механических, термических и химических раздражающих факторов процедуры инъекции; во-вторых, исключать повторное использование для инъекций одних и тех же микроучастков подкожной жировой клетчатки в течение более месяца.

Указанные меры индивидуальной профилактики постинъекционных осложнений инсулинотерапии не исключают поиска совершенных препаратов инсулинотерапии, улучшения производства препаратов. Рекомендуются методы лечения и профилактики постинъекционных липодистрофий простые, не требуют специальных условий, легко выполнимы в стационарных, амбулаторных и домашних условиях. Они оказались эффективными у подавляющего числа пациентов. Для информации среднего медицинского персонала, а также больных о профилактике инъекций инсулина следует пользоваться санитарным бюллетенем, проводить тематические беседы в стационаре и амбулатории.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Венгер В. А. // Казанский мед. ж. — 1979. — № 4. — С. 240.
2. Говырин В. А., Попова О. И. // Журн. эвол. биохим. и физиол. — 1965. — № 4. — С. 337.
3. Медведев В. Н., Талантов В. В. // Пробл. эндокринол. — 1984. — № 3. — С. 24—27.
4. Талантов В. В., Булатова Т. В., Комаров Е. К. // Казанский мед. ж. — 1974. — № 3. — С. 69—70.
5. Талантов В. В., Гречко О. А., Залалдинов Р. Г. // В кн.: Ученые записки Казанского ветеринарного института. — Казань, 1974.
6. Талантов В. В., Славко А. А. // Казанский мед. ж. — 1974. — № 6. — С. 35.
7. Талантов В. В., Медведев В. Н., Гапоненко В. А. // Казанский мед. ж. — 1979. — № 4. — С. 17—18.
8. Талантов В. В., Медведев В. Н., Балабанов А. В. // В кн.: Труды МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. — 1981.
9. Фролова И. Ф. // Казанский мед. ж. — 1979. — № 4. — С. 245.
10. Depisch F. // Klinisch Wschr. — 1926. — Bd. 5. — S. 1965.
11. Barborka C. J. // J.A.M.A. — 1926. — Vol. 87. — P. 1646.
12. Eeg. Olofsson B. // Acta med. Scand. — 1980. — Vol. 72. — P. 89.

Поступила 14.12.88.