

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-12>

## Диабетическая нейропатия, индуцированная лечением (синдром Элленберга)

**Н. Максимова**, кандидат медицинских наук,  
**С. Мошенина**  
 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
**E-mail:** stopa1med@mail.ru

*Диабетическая периферическая нейропатия – самое распространенное осложнение сахарного диабета, представленное гетерогенными состояниями, различающимися по локализации поражения в нервной системе и проявлениям. В практике врача можно встретить нейропатию, индуцированную быстрыми темпами улучшения гликемического контроля у лиц с длительной гипергликемией. Важность достижения близких к физиологическим показателей гликемии неоспорима, но риск развития выраженного болевого синдрома в нижних конечностях на фоне относительной гипогликемии определяет потребность в индивидуальном подходе с соблюдением тактики постепенной компенсации углеводного обмена.*

**Ключевые слова:** эндокринология, неврология, нейропатия, нейропатическая боль, автономная нейропатия, синдром Элленберга, аллодиния, гипогликемия, прегабалин, дулоксетин, трамадол.

**Для цитирования:** Максимова Н., Мошенина С. Диабетическая нейропатия, индуцированная лечением (синдром Элленберга) // Врач. – 2018; 29 (9): 53–57. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-12>

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным поражением периферических и (или) автономных нервных волокон в результате сахарного диабета (СД) [1]. Известно, что выраженная нейропатическая боль (НБ), возникающая при ДПН, серьезно ухудшает физическое и психическое состояние пациентов, значительно снижает трудоспособность и качество жизни, нарушает сон, способствует усилению тревоги, депрессии и приводит к снижению комплаентности [2]. Все это справедливо и в отношении диабетической нейропатии (ДН), индуцированной лечением (ДНИЛ), – ятрогенного осложнения СД, которое развивается в ответ на относительно быстрые темпы улучшения гликемического контроля у лиц с длительной гипергликемией. Эту форму ДПН в некоторых источниках называют также инсулиновым невритом, синдромом Элленберга, а также обратимой болевой автономной (вегетативной) нейропатией.

Авторы ставили перед собой несколько целей: обратить внимание эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики и неврологов на важность индивиду-

ального подхода в достижении и поддержании целевых значений гликемии при СД, осветить современные данные об этиологии, патогенезе ДНИЛ, наглядно описать ее клиническую картину и принципы комплексного лечения на примере случая из практики.

### ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Впервые клинический случай ДНИЛ описал С. Caravati в 1933 г., в котором сообщил о пациенте с СД и выраженными симптомами ДН (онемение, покалывание и прострелы в нижних конечностях), появившимися через 4 нед после начала инсулинотерапии. Боль у пациента усиливалась, несмотря на использование обезболивающих и седативных препаратов, но разрешилась в течение 3 дней после отмены инсулинотерапии. Дальнейшие попытки использовать инсулин привели к возникновению аналогичной боли. В связи с этим С. Caravati назвал это состояние инсулиновым невритом [3].

Позднее М. Ellenberg описал группу пациентов с СД типа 2 (СД2), у которых отмечались выраженное снижение массы тела, анорексия, эмоциональные расстройства и возникшая на этом фоне острая симметричная НБ в нижних конечностях. Описанное состояние автор именовал диабетической кахексией [4]. В ряде случаев именно дефицит микроэлементов и витаминов на фоне недостаточного питания, быстрого снижения массы тела, анорексии или других эмоциональных расстройств выступает в роли патогенетического механизма развития НБ.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Согласно результатам крупнейшего на сегодняшний день ретроспективного анализа историй болезни 104 пациентов, основными факторами риска развития ДНИЛ являются снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) более чем на 2% и короткие сроки компенсации СД. Исследование показало, что снижение HbA1c на 2–3% в течение 3 мес было связано с 20% абсолютным риском развития ДНИЛ, а снижение HbA1c более чем на 4% – с увеличением абсолютного риска более чем на 80%. Отмечено также, что ДНИЛ может возникать у лиц как с СД 1 типа (СД1), так и с СД2; при этом вид сахароснижающей терапии (инсулин, таблетированная терапия или серьезные диетические ограничения) не играет роли в риске развития НБ в рамках ДНИЛ. В группе риска находятся пациенты с более высоким исходным уровнем HbA1c, наличием в истории болезни анорексии и снижение массы тела до интенсификации гликемического контроля [5].

Предлагаемый патогенез ДНИЛ включает в себя несколько наиболее изученных процессов: развитие эпинеурального артериовенозного шунтирования и эндоневральной ишемии; невральные апоптоз и микроангиопатия нейронов вследствие гипогликемии; регенерация нервов и возникновение в связи с этим

эктопических болевых сигналов. Рассматривается потенциальная роль воспаления как причины ДНИЛ, что подтверждается исследованиями, показывающими увеличение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкины – ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$ ) при экспериментальной гипогликемии. В то же время имеются сообщения о развитии ДНИЛ в отсутствие гипогликемий [5].

У пациентов с ДНИЛ при манифестации заболевания наблюдается также развитие таких микрососудистых осложнений, как ретинопатия и нефропатия. В настоящее время в качестве общего системного патогенетического механизма, приводящего к одновременному развитию ДНИЛ и микроангиопатии, рассматривают усиление выработки провоспалительных цитокинов в результате активации микроглии на фоне относительной гипогликемии; данный механизм, вероятнее всего, играет также роль в длительном поддержании НБ на фоне лечения.

Связь ДНИЛ с предшествующим снижением массы тела и анорексией может представлять собой потенциальный патогенетический механизм, так как ДНИЛ имеет общие черты с острой болевой нейропатией после операций в рамках бариатрической хирургии, которая объясняется недостатком витаминов, относительным дефицитом питания и развивающимся воспалением [6].

В целом требуются дополнительные исследования, необходимые для определения причин, лежащих в основе патофизиологии ДНИЛ.

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

ДНИЛ отличается от других форм ДПН некоторыми особенностями. Во-первых, НБ при ДНИЛ возникает остро через 4–8 нед после начала интенсификации гликемического контроля [7]. Во-вторых, боль имеет выраженную интенсивность, которая может достигать 10 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); при этом аллодиния (боль от минимального воздействия на кожные покровы) возникает при ДНИЛ чаще, чем при обычной ДПН (в 60% случаев при СД1 и в 40% – при СД2) [2].

В большинстве случаев ДНИЛ сопровождается симптомами и признаками автономной нейропатии – ярковыраженные и островозникающие нарушения в сердечно-сосудистой системе и желудочно-кишечном тракте [1].

### ДИАГНОСТИКА

Для осмотра, оценки основных видов чувствительности нижних конечностей, а также анализа физиологии нервов у пациентов с подозрением на наличие ДНИЛ используются стандартные методы диагностики ДПН (исследование тактильной, вибрационной, температурной, болевой чувствительности, сухожильных рефлексов, доплерография).

Объективным методом оценки состояния периферических нервов является электронейромиография (ЭНМГ). При наличии ДНИЛ у пациентов в ходе ЭНМГ отмечается снижение амплитуды сенсорных и моторных потенциалов и умеренное снижение скорости проводимости по нерву, что подтверждает нейропатию в результате аксональной дегенерации [8]. При биопсии кожи и подлежащих структур наблюдаются атрофия иннервируемой мышцы и выраженное поражение волокон нерва с аксональной дегенерацией без признаков воспалительных реакций, амилоидных отложений и с нормальными *vasa nervorum* [6].

### ЛЕЧЕНИЕ

Принципы терапии НБ при ДНИЛ включают в себя поддержание гликемии в пределах индивидуальных целевых значений без чрезмерных колебаний, использование симптоматической терапии боли и автономной нейропатии.

Препараты 1-й линии для купирования болевого синдрома – прегабалин, габапентин и дулоксетин, которые являются безопасными и эффективными средствами и могут применяться как в режиме монотерапии, так и сочетаться, а при низкой эффективности – комбинироваться с опиоидным анальгетиком трамаолом.

В клинической практике полное купирование боли при ДПН, в том числе при ДНИЛ, не всегда достижимо, поэтому хорошим результатом лечения считается уменьшение ее выраженности на 50% по ВАШ. При назначении любого препарата симптоматической терапии необходимо придерживаться правила постепенного увеличения (титрования) дозы для лучшей переносимости и выбора минимальной эффективной дозы, а делать вывод о неэффективности того или иного препарата можно только при его приеме в максимальной переносимой дозе в течение времени, строго определенного для каждого препарата (продолжительность тестовой терапии) [2].

Известно, что интенсивность НБ при ДНИЛ в течение нескольких недель или месяцев может самостоятельно уменьшаться, несмотря на это, ввиду выраженности болевого синдрома всем пациентам требуется обезболивающая терапия; следует отметить возможность рефрактерности боли к терапии. Автономная дисфункция у некоторой части пациентов имеет обратимый характер.

### ПРОГНОЗ

В большинстве случаев болевой синдром разрешается в течение 12–18 мес; в некоторых случаях возможно наличие резидуальной или сопутствующей сенсорно-моторной дисфункции, а также рецидивов болевой симптоматики. У пациентов с плохим контролем гликемии НБ может продолжаться 7–8 лет [9].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В июне 2015 г. в клинику эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова поступил пациент Р., 20 лет, с жалобами на боль в стопах в течение дня и ночи, язвы кожи стоп, гликемию до 17,0 ммоль/л.

Из анамнеза известно, что пациент болен СД1 в течение 5 лет, компенсация заболевания за это время не достигалась, неоднократно возникали кетоацидотические состояния и гипогликемические комы. Обучение проходил однократно сразу после диагностики СД. В заболевании ориентирован недостаточно.

В ноябре 2014 г. (за 7 мес до госпитализации в клинику) на фоне попыток нормализовать уровень гликемии путем увеличения суточной дозы инсулина впервые появились выраженные боли в стопах жгучего характера, возникающие от прикосновения одежды и одеяла в ночное время, нарушение сна.

С февраля по май 2015 г. неоднократно госпитализировался в стационары Москвы по поводу болей в нижних конечностях. За это время компенсации углеводного обмена достигнуто не было: гликемия — 2,0–20,0 ммоль/л, HbA1c — 15–17%, снижение массы тела на 5 кг. После неоднократных консультаций неврологов в период с декабря 2014 г. по июнь 2015 г. для купирования болевого синдрома получал:

- монотерапию габапентином в дозе 900 мг/сут — 1 мес;
- терапию комбинацией габапентина 900 мг/сут и прегабалина 300 мг/сут в течение 2 мес;
- габапентин 600 мг/сут и дулоксетин 30 мг/сут — 1 нед;
- габапентин 600 мг/сут, карбамазепин 100 мг/сут и α-липоевую кислоту 300 мг/сут — 1 нед;
- последние 4 мес перед госпитализацией в клинику эндокринологии принимал дулоксетин 30 мг/сут и прегабалин 150 мг/сут.

На фоне лечения существенного эффекта не достигнуто. Последние 3 мес пациент для купирования боли в стопах использовал в течение всего дня ванны с водой и льдом, что привело к образованию множественных инфицированных язв на коже (см. рисунок).

В связи с образовавшимися язвенными дефектами кожи проконсультирован хирургом,

рекомендован прием амоксиклава 1000 мг (1 таблетка 2 раза в сутки); бактериологический анализ тканей язв, хирургическая обработка и местное лечение не проводилось.

#### Осмотр и обследование при поступлении в клинику эндокринологии

Общее состояние пациента тяжелое, передвигается на кресле-каталке. Индекс массы тела — 19 кг/м<sup>2</sup>. Status localis: кожные покровы стоп гиперемированные, отечные. На тыльной поверхности обеих стоп — множественные язвенные дефекты размером до 2 см в диаметре, покрытые струпами; при хирургической обработке отмечались гнойное отделяемое, выраженный запах и боль (см. рисунок).

При обследовании среди лабораторных показателей обращали на себя внимание следующие показатели: HbA1c — 9,6%, частые (1–2 раза в сутки) незамеченные эпизоды гипогликемии ≤2,9 ммоль/л; общий холестерин — 6,14 ммоль/л (3,88–6,47); остальные показатели — в пределах референсных значений.

При инструментальном обследовании установлено, что на нижних конечностях вибрационная чувствительность и температурная чувствительность снижены справа и слева; тактильная, болевая чувствительность — в норме; отмечаются сенситивная атаксия, ослабление сухожильных рефлексов; уровень боли по ВАШ — 8 баллов; при ходьбе боль не купируется.

Выявлены ортостатическая гипотензия и синусовая тахикардия.

По данным ЭНМГ малоберцового, поверхностного малоберцового, большеберцового и икроножного нервов обеих нижних конечностей — грубое аксональное поражение моторных и сенсорных волокон (M- и S-ответы не получены); см. таблицу.

Бактериологический анализ выявил наличие в тканях язв на стопах ассоциации бактерий, обладающих мультирезистентным профилем



Поражение кожных покровов стоп пациента с ДН1Л при длительном использовании ванн с водой и льдом для купирования болевого синдрома: а — при поступлении в клинику, б — после 2 нед комплексного лечения, в — через 1 мес лечения

к антибактериальной терапии: *Staphylococcus aureus* – 1,00E+07 КОЕ/мл, *Klebsiella pneumoniae* (ESBL+) – 1,00+07 КОЕ/мл, *Enterococcus faecalis* – 1,00+04 КОЕ/мл, *Enterobacter cloacae* – 1,00+05 КОЕ/мл, *Candida spp.* – 1,0+0,3 КОЕ/мл.

Данных о наличии нефропатии и ретинопатии не получено.

По результатам анкетирования выявлена депрессия средней степени тяжести. Пациент неоднократно выражал отказ от соблюдения медицинских назначений, так как после неоднократных госпитализаций потерял доверие к врачам и убежден в неизлечимости своего заболевания.

Проведенный нами анализ анамнеза болезни выявил возможные причины неэффективности проводимого на протяжении 7 мес лечения СД и ДНИЛ. Основными причинами низкой эффективности терапии НБ, проводившейся до госпитализации в клинику эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, мы считаем отсутствие компенсации СД (HbA1c достигал 17%) и высокую вариабельность показателей гликемии в связи с наличием автономной нейропатии и нечувствительностью к гипогликемиям. Кроме того, отмечены серьезные нарушения внутри схем симптоматической терапии: назначались низкие дозы всех препаратов для лечения НБ (габапентин, прегабалин, дулоксетин, карбамазепин); продолжительность тестовой терапии была недостаточной; использовали нерациональные комбинации препаратов (сочетание 2 антиконвульсантов при одновременном приеме).

В дальнейшем все перечисленное учтено и начато комплексное лечение пациента с ДНИЛ согласно современным стандартам, включавшее в себя:

- нормализацию гликемии путем коррекции сахароснижающей терапии аналогами инсулина на основании результатов суточного мониторинга гликемии;
- купирование боли с применением трамадола 100 мг (1 таблетка на ночь в течение 5 дней), комбинации антиконвульсанта (прегабалин 300 мг/сут) и антидепрессанта (дулоксетин 60 мг/сут) в течение 3 мес;
- лечение язв кожи: ежедневная хирургическая обработка с помощью скальпеля и УЗ-кавитации; антибактериальная терапия с учетом микробной чувствительности препаратами ванкомицин 0,5 г внутривенно капельно 2 раза в сутки в течение 10 дней, рифампицин 150 мг 2 раза в сутки 10 дней; местная терапия с использованием атравматичных стерильных повязок, антисептиков в виде геля и мази;
- терапия кардиальной формы автономной нейропатии биспрололом 2,5 мг/сут;
- лечение депрессии – дулоксетин 60 мг/сут в течение 3 мес;
  - индивидуальная психотерапия – 3 сеанса.

Выбранная в ходе госпитализации тактика позволила купировать болевой синдром у пациента с ДНИЛ в течение 10 дней благодаря комбинированной обезболивающей терапии и местному лечению язв на коже стоп.

В течение 3 последующих лет пациент продолжал наблюдаться в клинике эндокринологии в амбулаторном порядке, переведен на помповую инсулинотерапию, достигнута субкомпенсация углеводного обмена (HbA1c – 7,8%), периодически отмечается боль в стопах в виде жжения

(3 балла по ВАШ) и гипералгезия. Данные ЭНМГ малоберцового, большеберцового и икроножного нервов обеих нижних конечностей в июне 2018 г.: поражение сенсорных и дистальных отделов моторных волокон по смешанному аксонально-демиелинизирующему типу; в сравнении с исследованием от мая 2015 г. отмечается положительная динамика в виде появления моторных и сенсорных ответов от нервов нижних конечностей (см. таблицу).

Таким образом, данный клинический случай ДНИЛ иллюстрирует важность со-

Результаты ЭНМГ нервов нижних конечностей пациента с ДНИЛ до лечения и через 3 года

Показатель	Май 2015 г.	Июнь 2018 г.
<i>Правый малоберцовый нерв (моторные волокна)</i>		
Амплитуда моторного ответа	M-ответ не получен	0,6–0,5 мВ (норма ≥3,0 мВ)
Резидуальная латенция	–	2,8 мс (норма ≤3,5 мс)
Скорость на отрезке стопа – головка малоберцовой кости	–	31,0 м/с (норма ≥40 м/с)
<i>Правый поверхностный малоберцовый нерв (сенсорные волокна)</i>		
Амплитуда сенсорного ответа	S-ответ не получен	1,6 мкВ (норма ≥3,8 мкВ)
Скорость распространения возбуждения	–	43,0 м/с (норма ≥44 м/с)
<i>Левый большеберцовый нерв (моторные волокна)</i>		
Амплитуда моторного ответа	M-ответ не получен	0,6–0,5 мВ (норма ≥3,5 мВ)
Резидуальная латенция	–	2,6 мс (норма ≤3,5 мс)
Скорость на отрезке лодыжка – подколенная ямка	–	34,0 м/с (норма ≥40 м/с)
<i>Левый икроножный нерв (сенсорные волокна)</i>		
Амплитуда сенсорного ответа	S-ответ не получен	1,9 мкВ (норма ≥4,2 мкВ)
Скорость распространения возбуждения	–	43,0 м/с (норма ≥46 м/с)

блюдения принципов стандартного лечения СД и ДПН и необходимость персонализированного подхода с целью профилактики и лечения ДНИЛ.

В крупномасштабных исследованиях, посвященных борьбе с СД и его осложнениями, неоднократно доказано преимущество строгого гликемического контроля. В настоящее время средний уровень HbA1c в популяции пациентов с СД существенно снизился, однако одновременно возросла распространенность ятрогенных осложнений, ассоциированных с резким снижением уровня гликемии, в том числе ДНИЛ. В связи с этим наряду с неоспоримой важностью достижения близких к физиологическим показателей гликемии существует потребность в индивидуальном подходе с соблюдением тактики постепенной компенсации углеводного обмена.

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Tesfaye S, Boulton A., Dyck P. et al. and on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity and Treatments // *Diabetes Care*. – 2010; 33 (10): 2285–93. DOI: 10.2337/dc10-1303
2. Диагностика и рациональная терапия болевой диабетической периферической нейропатии (Междисциплинарный консенсус экспертов по результатам экспертного совещания 23.01.2018, Москва) // *Терапия*. – 2018; 3 (21): 124–50.
3. Caravati C. Insulin neuritis: a case report // *Va Med. Monthly*. – 1933; 59: 745–6.
4. Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia // *Diabetes*. – 1974; 23: 418–23.
5. Gibbons C., Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes // *Brain*. – 2015; 138: 43–52. DOI: 10.1093/brain/awu307
6. Gibbons C., Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy // *Ann. Neurol*. – 2010; 67: 534–41. DOI: 10.1002/ana.21952
7. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management // *Diabetes Metab. Res Rev*. – 2011; 27 (7): 629–38. DOI: 10.1002/dmrr.1225
8. Godil A., Berriman D., Knapik S. et al. Diabetic neuropathic cachexia // *WJM*. – 1996; 165 (6): 382–5.
9. Gibbons C. Treatment-induced neuropathy of diabetes – Long term implication in type 1 diabetes // *J. Diabetes Complications*. – 2017; 31: 715–20. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.010

### **TREATMENT-INDUCED DIABETIC NEUROPATHY (ELLENBERG SYNDROME)**

**N. Maksimova**, Candidate of Medical Sciences; **S. Moshenina**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

*Diabetic peripheral neuropathy is the most common complication associated with diabetes mellitus, which is represented by heterogeneous conditions that differ in the site of a lesion in the nervous system lesion and manifestations. In his/her practice, a physician can encounter neuropathy induced by rapid improvements of glycemic control in individuals with long-term hyperglycemia. The importance of achieving glycemia as close to physiological range is undisputed, but the risk of severe pain syndrome in the lower extremities in the presence of relative hypoglycemia necessitates an individual approach in compliance with the tactics of gradual compensation of carbohydrate metabolism.*

**Key words:** endocrinology, neurology, neuropathy, neuropathic pain, autonomic neuropathy, Ellenberg syndrome, allodynia, hypoglycemia, pregabalin, duloxetine, tramadol.

**For citation:** Maksimova N., Moshenina S. Treatment-induced diabetic neuropathy (Ellenberg syndrome) // *Vrach*. – 2018; 29 (9): 53–57. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-12>