

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83624>

Клинико-патогенетические аспекты острой панкреатической энцефалопатии

© А.А. Струценко¹, И.В. Дамулин²¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;² Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Москва, Россия

Панкреатическая энцефалопатия является грозным осложнением острого панкреатита, существенно утяжеляя течение и повышая летальность при этом заболевании. Для него типично острое начало и флюктуирующее течение с последующим циклическим прогрессированием, причем выраженность неврологической симптоматики может находиться в прямой зависимости от активности панкреатического процесса. Риск наличия резидуальной симптоматики, в первую очередь в виде когнитивных нарушений, повышается при повторении эпизодов острой панкреатической энцефалопатии. В патогенезе этого заболевания важную роль играют сочетание ферментативной и гормональной дисфункции поджелудочной железы, системные нарушения микроциркуляции вследствие гиповолемии, типичной для острого панкреатита, и изменения метаболизма глюкозы, связанные с воздействием вторичной гепатоцеллюлярной недостаточности и панкреонекроза. Микроскопически выявляются грубые изменения сосудистого звена в виде плазморрагий и диапедезных кровоизлияний в пространства Вирхова–Робина и белое вещество головного мозга, десквамация и дистрофия клеток эндотелия, набухание адвентициальной оболочки, сладж форменных элементов крови, плазматическое пропитывание и сегментарный некроз сосудистой стенки с преимущественным вовлечением артерий среднего и мелкого калибра. Наличие панкреатической энцефалопатии следует заподозрить, если у пациентов с симптомами острого панкреатита выявляются неврологические симптомы, такие как психомоторное возбуждение, зрительные и слуховые галлюцинации, делирий, сменяющиеся эпизодами оглушенности, адинамией, сонливостью, вплоть до состояния кататонии и комы. В большинстве случаев психомоторное возбуждение сочетается с проявлениями синдрома раздражения мозговых оболочек. К психическим и общемозговым симптомам может присоединяться очаговая неврологическая симптоматика, миоклонии, гиперкинезы. Летальность при острой панкреатической энцефалопатии обусловлена шоком, геморрагическими осложнениями, кетоацидозом, жировой эмболией церебральных сосудов или почечной недостаточностью (библ.: 35 ист.).

Ключевые слова: клиника; нарушение сознания; очаговая неврологическая симптоматика; панкреатическая энцефалопатия; патогенез; патоморфология; соматоневрология.

Как цитировать:

Струценко А.А., Дамулин И.В. Клинико-патогенетические аспекты острой панкреатической энцефалопатии // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 69–77. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83624>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83624>

Clinical and pathogenetic aspects of acute pancreatic encephalopathy

© Alla A. Strutsenko¹, Igor V. Damulin²¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;² Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction Psychiatry, Moscow, Russia

Pancreatic encephalopathy is a formidable complication of acute pancreatitis, significantly aggravating the course and increasing the mortality rate in this disease. For pancreatic encephalopathy, an acute onset and fluctuating course with subsequent cyclic progression are typical, and the severity of neurological symptoms may be directly dependent on the activity of the pancreatic process. The risk of having residual symptoms, primarily in the form of cognitive impairment, increases with repeated episodes of acute pancreatic encephalopathy. In the pathogenesis of pancreatic encephalopathy, an important role is played by a combination of enzymatic and hormonal dysfunction of the pancreas, systemic microcirculation disorders due to hypovolemia, typical for acute pancreatitis, and changes in glucose metabolism associated with the effects of secondary hepatocellular insufficiency and pancreonecrosis. Microscopically, gross changes in the vascular link are revealed in the form of plasmorrhages and diapedetic hemorrhages in the Virchow-Robin spaces and the white matter of the brain, desquamation and dystrophy of endothelial cells, swelling of the adventitia membrane, sludge of blood corpuscles, plasma impregnation and segmental necrosis of the vascular wall with predominant involvement and small caliber. The presence of pancreatic encephalopathy should be suspected if neurological symptoms are detected in patients with symptoms of acute pancreatitis, such as psychomotor agitation, visual and auditory hallucinations, delirium, followed by episodes of deafness, adynamia, drowsiness, up to a state of catatonia and coma. In most cases, psychomotor agitation is combined with manifestations of the syndrome of irritation of the meninges. Focal neurological symptoms, myoclonia, hyperkinesia may be associated with mental and general cerebral symptoms. Mortality in acute pancreatic encephalopathy is due to shock, hemorrhagic complications, ketoacidosis, fatty embolism of cerebral vessels or renal failure (bibliography: 35 refs).

Keywords: clinical features; focal neurological symptoms; pancreatic encephalopathy; pathogenesis; pathomorphology; somatoneurology; violation of consciousness.

To cite this article:

Strutsenko AA, Damulin IV. Clinical and pathogenetic aspects of acute pancreatic encephalopathy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):69–77. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83624>

Received: 20.10.2021

Accepted: 02.11.2021

Published: 12.11.2021

ВВЕДЕНИЕ

Панкреатическая энцефалопатия (ПкЭ) характеризуется разнообразной очаговой неврологической симптоматикой, а в ряде случаев быстрым развитием деменции [1–3]. Это состояние традиционно рассматривается как редкое осложнение острого панкреатита (ОП), несмотря на то что, по данным ряда авторов, оно развивается у 9–35 % пациентов с заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ) [1, 3, 4]. Развитие ПкЭ при ОП существенно утяжеляет прогноз основного заболевания, повышая летальность до 57 % [5, 6]. Развитие неврологических нарушений чаще происходит в течение первых 2 нед., иногда в первые 2–5 дней от начала дебюта или обострения ОП — вне зависимости от его этиологии, в том числе и алкогольной [1, 7, 8]. ПкЭ имеет, как правило, острое начало, флюктуирующее течение с последующим циклическим прогрессированием, когда периоды ремиссий чередуются с эпизодами обострений. Иногда у пациентов молодого возраста при благоприятном исходе основного заболевания ПЖ может встречаться и полный регресс неврологических симптомов. Однако гораздо чаще, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, сохраняется стойкий неврологический дефект [9].

ПРИЧИНЫ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Наиболее частой причиной ПкЭ является ОП. В свою очередь, известно более ста причин развития ОП, и около 70 % из них — это заболевания желчного пузыря и желчных протоков, сопровождающиеся билиарно-панкреатическим рефлюксом с развитием отека и последующим некрозом ПЖ [9, 10]. Алкоголь и его суррогаты являются причиной развития ОП более чем в трети всех случаев [11]. Симптомами энцефалопатии может сопровождаться лекарственный ОП, спровоцированный приемом ряда психотропных средств, некоторых цитостатиков, антибиотиков и сульфаниламидов [12–14]. Имеются единичные сообщения о развитии ПкЭ, причиной которой стал острый ишемический панкреатит, осложнившийся длительными травматическими родами [15], а также остро возникший некроз ПЖ на фоне перитонеального диализа [16]. Причинами ишемического ОП с последующим развитием ПкЭ могут стать тромбоз брыжеечных сосудов и атеросклеротическая окклюзия чревного ствола. Также это заболевание нередко развивается на фоне тупой или проникающей травмы брюшной полости с нарушением кровообращения и повреждением паренхимы и протоков ПЖ, что приводит к выбросу большого количества протеолитических ферментов в окружающие ткани. Особую роль в развитии ОП, потенциально опасного в отношении последующего возникновения неврологических осложнений состояния, играет язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, особенно при локализации язвенного дефекта на задней стенке, с развитием пенетрации в головку ПЖ. Как и при

печеночной энцефалопатии (ПЭ), ПкЭ может быть следствием ОП на фоне болезни Вильсона–Коновалова, гемоsiderоза, а также других болезней накопления [17].

ПАТОГЕНЕЗ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Традиционно ведущим механизмом в развитии ПкЭ считается сочетание ферментативной и гормональной дисфункций ПЖ. Массивный выброс в системный кровоток протеолитических ферментов, обладающих липолитической функцией, — трипсина, химотрипсина, плазмина, кинина, калликреина, липазы, амилазы и др. — оказывает непосредственное диффузное токсическое действие на миелин, приводя к распространенной демиелинизации белого вещества больших полушарий головного мозга [18–20]. Выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) гиперинтенсивные сигналы в перивентрикулярных областях, таламусе, мамиллярных телах и гиппокампе в сочетании с такими симптомами, как остро возникшая деменция, глазодвигательные и мозжечковые нарушения, позволяют предположить определенный вклад в патогенез этого состояния дефицита тиамин и, соответственно, сочетание ПкЭ и энцефалопатии Гайе–Вернике, особенно в случаях неалкогольного ОП, обусловленного анорексией, рвотой беременных, послеоперационной рвотой или гемодиализом [21, 22]. Протеолитические ферменты повреждают не только паренхиму головного мозга, но и мозговые оболочки, в которых развивается асептическое воспаление [8, 23, 24]. Вследствие нарушения проницаемости мембран ацинарных клеток ПЖ развивается панкреатический цитолиз, приводящий к развитию феномена «уклонения» ферментов — инкреции ферментов в кровь непосредственно из ПЖ через мембраны ациноостровковых клеток. Параллельно запускается процесс продукции и высвобождения цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления [10, 25]. Все это приводит к дополнительному помимо прямого литического действия протеаз воспалительному и аутоиммунному повреждению структур как центральной, так и периферической нервной системы [20, 26]. Некоторые липопротеин-ассоциированные фосфолипазы (в частности, PLA2) обладают тропностью к миелину, что, во-первых, приводит к дополнительному повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), во-вторых, непосредственно повреждает фосфолипидные слои мембраны нейронов, провоцируя демиелинизацию и цитотоксический отек головного мозга [27, 28]. Кроме того, избыточная активация PLA2 нарушает высвобождение ацетилхолина из пресинаптических мембран, что, в свою очередь, приводит к нарушению синаптической передачи [29]. Повышение концентрации фактора некроза опухоли (ФНО- α) дополнительно стимулирует проницаемость гематоэнцефалического барьера и, соответственно, еще больше облегчает проникновение в ткани мозга протеаз и других эндотоксинов, замыкая «порочный круг» [24, 26]. Активация

PLA2 также стимулирует фактор активации тромбоцитов и, соответственно, агрегацию тромбоцитов, вызывая многочисленные тромбозы. Активация PLA2 запускает еще ряд повреждающих механизмов, в частности приводит к уменьшению выработки сурфактанта с уменьшением эластичности легких, что в сочетании с прямым повреждением паренхимы легких протеолитическими ферментами приводит к формированию базальных ателектазов и плеврального выпота, к отеку легких и паренхиматозной острой дыхательной недостаточности, в конечном итоге катастрофично усугубляющей ишемическое повреждение головного мозга [29, 30]. Системная гипоксемия при ОП нарастает из-за гиповолемии, развивающейся вследствие многократной рвоты, экссудации жидкости в ткани ПЖ, миграции жидкости в «третье пространство» кишечника. Сгущение крови настолько характерно для ПкрЭ, что может служить дифференциально-диагностическим признаком этого состояния [30–32]. Кроме того, нарушения церебральной микроциркуляции нарастают не только вследствие изменений реологических и электролитных свойств крови, но и вследствие такого осложнения ОП, как легочная жировая эмболия [20]. Фактор некроза опухоли обладает также кардиотоксичным действием, снижая сократимость миокарда, что, в свою очередь, приводит к нарастанию гипоксии, замыкая очередной «порочный круг» [26, 28, 33].

Кроме диффузных также выявляются локальные повреждения головного мозга, к которым приводят не только гемorragии и локальная демиелинизация, но и жировая эмболия, осложняющая ОП, что подтверждается данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) [24]. Определенную роль в патогенезе ПкрЭ также играют изменения метаболизма глюкозы, связанные с воздействием вторичной гепатоцеллюлярной недостаточности. Во-первых, из-за массивного некроза гепатоцитов происходит снижение глюкогенной функции печени, во-вторых, из-за нарушения клиренса инсулина в печени у пациентов развивается гиперинсулинемия и, как следствие, усугубляется гипогликемия, оказывающая дополнительное повреждающее действие на структуры головного мозга. Панкреонекроз, приводящий к гибели островковых клеток и, соответственно, резкому снижению инсулина, напротив, провоцирует гипергликемию, нарастание периферической инсулинрезистентности и лактатацидоз [19, 24]. Снижается активность пируватдегидрогеназы, способствующей переходу пируватдегидрогеназы в ацетилкоэнзим А, также тормозится ресинтез лактата в гликоген. Метаболический ацидоз провоцирует гипервентиляционные нарушения, развивается респираторный алкалоз, приводящий, в свою очередь, к повышению проницаемости ГЭБ и усугублению электролитных нарушений, в том числе в виде гипокалиемии. Снижение концентрации внеклеточного кальция приводит к его выходу из клеток и развитию внеклеточного алкалоза, что дополнительно повышает проницаемость ГЭБ для нейротоксичных агентов. Как одно из следствий данных изменений возникает избыточное возбуждение

дыхательного центра и гипервентиляция, что усугубляет электролитные нарушения, а также нарушения кислотно-щелочного равновесия [24, 26, 27]. Патогенез психических расстройств, существенно утяжеляющих прогноз ПкрЭ, достаточно сложен и в значительной степени остается неясным. Вероятно, в основе психических нарушений лежит прямое или опосредованное влияние цитокинов на нейротрансмиттерные механизмы, рецепторы глюкокортикоидов и серотонина 1А. Эндотоксин и индуцированные им цитокины обладают способностью инициировать синтез цитокин-индуцибельной синтазы окиси азота с последующей продукцией оксида азота (NO). Избыток NO приводит к ингибированию митохондриальных ферментов и нейрональному энергетическому дефициту, стимулирующему процессы апоптоза. При экспериментальном ОП в префронтальной коре, полосатом теле, гиппокампе, мозжечке и проводящих путях отмечаются изменения обмена катехоламинов, в первую очередь повышение концентрации дофамина, снижение концентрации моноаминоксидазы типа А и тирозингидроксилазы, что было показано при помощи жидкостной хроматографии [26, 31].

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Первое клинико-анатомическое описание случая, который ретроспективно можно расценить как ПкрЭ, принадлежит К. Istvan (1929) (цит. по [23]). У пациента с ОП наблюдались общемозговые симптомы, психомоторное возбуждение, менингеальный синдром и клонико-тонические судороги, купировать которые не удалось. Спустя сутки он умер при явлениях нарастающей комы. На аутопсии были обнаружены выраженный отек и набухание головного мозга с наличием очагов деструкции в области лентикюлярных ядер и очаги некроза в поджелудочной железе.

Макроскопически в головном и спинном мозге пациентов, умерших от ОП, выявляются неспецифические изменения в виде выраженной атрофии коры, подкорковых ганглиев и мозжечка, массивного отека мозгового вещества, полнокровия сосудов венозного русла в сочетании с неравномерным кровенаполнением артериально-капиллярного русла, очагов некроза коры головного мозга, обширных зон демиелинизации в области семиовального центра и диффузных кровоизлияний в белое вещество мозга [8, 18]. В литературе встречаются описания результатов аутопсий, при которых макроскопически на фоне диффузных атрофических изменений выявляются пятнистые повреждения белого вещества больших полушарий, ствола мозга и мозжечка. Гистохимически в этих участках демиелинизации были выявлены повышенный уровень протеаз (на фоне высокой гиперферментемии), и в первую очередь липазы, жировая эмболия церебральных сосудов и участки цитостеатонекроза [1, 7]. Микроскопически выявляются грубые изменения

сосудистого звена в виде плазморрагий и диапедезных кровоизлияний в пространства Вирхова–Робина и белое вещество головного мозга, десквамация и дистрофия клеток эндотелия, набухание адвентициальной оболочки, сладж форменных элементов крови, плазматическое пропитывание и сегментарный некроз сосудистой стенки с преимущественным вовлечением артерий среднего и мелкого калибра [9, 19, 32]. Изменения нейронов заключаются в остром набухании, хроматолизе и цитолизе в сочетании с деструкцией миелиновой оболочки проводников [9]. Выявляется пролиферация перинейрональных олигодендроцитов, сморщивание нейронов с избыточным содержанием липофусцина, пролиферативно-дистрофические реакции глии не только головного, но спинного мозга, преимущественно в нижне-грудном и верхне-поясничном отделах [8]. При этом, несмотря на изменения, выявляемые на аутопсии, прижизненно проведенная МРТ у этих пациентов нередко никаких патологических изменений не выявила [7, 22]. Остро развивающийся амавроз по данным аутопсии является следствием острого демиелинизирующего процесса в зрительном нерве и/или острой геморрагической ретинопатии [6, 33].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Наличие ПкрЭ следует заподозрить, если у пациентов с симптомами ОП — опоясывающей болью в верхних отделах живота, тошнотой, рвотой, лихорадкой, снижением артериального давления, диареей и повышением уровня амилазы в крови и моче — выявляются неврологические симптомы [8, 10]. Острая ПкрЭ при ОП чаще начинается внезапно, с развития психомоторного возбуждения: пациенты мечутся в постели, принимают неестественные позы, пытаются встать, идти, одеться или раздеться, бежать, и т. д. [1, 10]. Иногда развиваются зрительные и слуховые галлюцинации или делирий, что подчас направляет диагностический поиск по ложному следу, заставляя врача заподозрить алкогольный генез имеющихся расстройств. Отмечаются дезориентация в месте и времени, зрительная агнозия, в том числе на лица, помрачение сознания [8]. Пароксизмы возбуждения сменяются эпизодами оглушенности, адинамией, сонливостью, вплоть до состояния кататонии и комы с развитием децеребрационных и декортикационных поз, что является плохим прогностическим признаком [6]. В случаях развития острой деменции возможно сочетанное развитие ПкрЭ и энцефалопатии Гайе–Вернике [6]. В большинстве случаев психомоторное возбуждение сочетается с проявлениями синдрома раздражения мозговых оболочек в виде распирающей головной боли, рвоты, светобоязни и менингеальных симптомов, чаще симптома Кернига [1, 9]. Возможно возникновение субарахноидального кровоизлияния как осложнения ОП [5]. Иногда первым проявлением ПкрЭ является судорожный синдром в виде клонических,

тонико-клонических или тонических судорог, что традиционно рассматривается как проявление выраженной общей интоксикации [34]. К психическим и общемозговым симптомам нередко, хотя и не всегда, присоединяется неврологическая симптоматика в виде дизартрии, афазии, нарушений праксиса, фиксационной амнезии [10, 25]. У ряда пациентов развивается острый амавроз, горизонтальный или вертикальный нистагм, мозжечковая атаксия [34]. Со стороны двигательной системы могут выявляться негрубые симптомы в виде преходящих нарушений мышечного тонуса, гипер- и анизорефлексии, выпадения брюшных и подошвенных рефлексов, непостоянных кистевых и стопных (Бабинского, Оппенгейма, Гордона) патологических пирамидных рефлексов. В ряде случаев выявляются центральные парезы, чаще нижних конечностей, со снижением мышечной силы до 3–4 баллов. Довольно часто у пациентов развиваются дистальные миоклонии. Кроме того, возможно развитие гиперкинезов, в частности астериксиса [10]. Течение острой ПкрЭ носит циклический, флюктуирующий характер, когда выраженность неврологической симптоматики может колебаться в течение нескольких часов или дней, иногда недель, находясь в прямой зависимости от активности панкреатического процесса [8, 9]. У пациентов в возрасте до 40 лет при благоприятном течении основного заболевания в подавляющем большинстве случаев отмечается полный регресс неврологической симптоматики. У выживших пациентов старше 60 лет, особенно с отягощенным сосудистым анамнезом, как правило, остается резидуальная неврологическая симптоматика преимущественно в виде когнитивных расстройств, обусловленных лобной дисфункцией (апатия, потеря интереса к окружающему, нарушение беглости речи) [8, 29, 34]. Риск наличия резидуальной симптоматики, в первую очередь в виде когнитивных нарушений, повышается при повторении эпизодов острой ПкрЭ. Например, в литературе приведен случай 43-летнего пациента со стойким когнитивным дефицитом в виде апатии, фиксационной амнезии и афазии, перенесшего за семь лет пять эпизодов острой ПкрЭ [8].

Летальность при острой ПкрЭ может быть обусловлена шоком, геморрагическими осложнениями, кетоацидозом, жировой эмболией церебральных сосудов или почечной недостаточностью [8, 29, 34].

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

ПкрЭ не имеет четко очерченной и специфической клинической картины, что, особенно при стертости абдоминальных симптомов, затрудняет своевременное распознавание заболеваний ПЖ, требующих проведения экстренных, в том числе хирургических, лечебных мероприятий. Наличие оболочечных и очаговых неврологических симптомов, часто в сочетании с пароксизмальной неврологической симптоматикой, делает необходимым проведение

дифференциальной диагностики с субарахноидальным кровоизлиянием, менингитом и менингоэнцефалитом и рядом других заболеваний. При люмбальной пункции у этих пациентов отмечается повышение ликворного давления до 280 мм вод. ст., в ликворе выявляются липаза, повышение уровня белка за счет бета-2-микроглобулина и основного белка миеллина и мононуклеарный плеоцитоз до 10–50 клеток, что указывает не только на выраженную демиелинизацию, но и на существенное повышение проницаемости ГЭБ [29]. Однако ПкрЭ может протекать и без выраженных изменений ликвора [24]. Психомоторное возбуждение, менингеальные симптомы, эпилептиформные приступы достаточно динамичны и исчезают по мере купирования панкреатической дисфункции [1, 34]. Заподозрить вторичность неврологических симптомов по отношению к поражению ПЖ помимо специфических соматических жалоб и данных анамнеза позволяют изменения лабораторных показателей, в первую очередь в виде повышения, иногда многократного, уровня амилазы и липазы в крови и моче [1, 8, 25]. У ряда пациентов выявляется повышение уровня трансаминаз и билирубина [20, 31, 35]. Существенную помощь в диагностике, особенно при стертости абдоминальных симптомов, может оказать визуализация органов брюшной полости [31].

Нейровизуализация может быть чрезвычайно полезна в верификации диагноза ПкрЭ. Причем предпочтительным методом является МРТ (особенно во FLAIR-режиме), позволяющая выявить часто встречающееся при ПкрЭ грубое диффузное двустороннее поражение белого вещества глубинных отделов, особенно в задних отделах полушарий головного мозга, в сочетании с церебральной атрофией, диффузными изменениями белого вещества моста и ножек мозжечка [8], в том числе и на фоне химиолечения по поводу аденокарциномы поджелудочной железы [13]. По мере улучшения состояния пациентов выраженность диффузных изменений белого вещества также уменьшается [9]. Кроме того, МРТ позволяет с чувствительностью 53 % и специфичностью 93 % выявить энцефалопатию Гайе–Вернике, нередко встречающуюся при ОП [6, 20]. Проведение нейropsychологического исследования при острой ПкрЭ зачастую затруднено из-за выраженных поведенческих и психических расстройств, а также снижения уровня сознания у пациентов [34]. В то же время повторные нейropsychологические исследования, проведенные у одних и тех же пациентов после рецидивов ОП, выявляют достоверное ухудшение когнитивных функций [24]. Электроэнцефалография не является информативной методикой для диагностики ПкрЭ. Выявляющиеся изменения в виде отсутствия либо неравномерности амплитуды альфа-ритма, а при тяжелом течении — нарастания количества полиморфных медленных волн, с тета-волнами практически по всем отведениям, как правило, без признаков латерализации, встречаются и при иных энцефалопатиях, развивающихся на фоне других соматических заболеваний [8, 23, 34]. Несмотря на свою неспецифичность, электроэнцефалография

может использоваться для оценки динамики течения ПкрЭ, поскольку при разрешении абдоминального процесса, как правило, происходит нормализация электрической активности головного мозга [34]. Амплитуда когнитивного вызванного потенциала Р300 снижается в передне-центральных и центральных областях коры, а латентность Р300 увеличивается в 37–44 % случаев [34]. Эти данные сходны с результатами, полученными у пациентов с циррозом печени, причем в 40 % случаев изменения Р300 выявлялись у пациентов без клинических проявлений печеночной энцефалопатии и без когнитивных нарушений, выявляемых при помощи психометрических тестов [7].

Следует отметить, что существенную помощь в диагностике энцефалопатий, развивающихся на фоне соматических заболеваний, может оказать функциональная нейровизуализация, в частности позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Например, у пациентов с ПЭ по данным ПЭТ отмечается увеличение утилизации глюкозы в базальных ганглиях, гиппокампе и мозжечке, что согласуется с такими клиническими проявлениями этого состояния на ранних стадиях, как дефицит внимания, нарушения зрительно-пространственной ориентации, конструктивного праксиса, координации и темпа движений [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ПкрЭ является грозным осложнением ОП, существенно утяжеляя течение и повышая летальность при этом заболевании. Поэтому чрезвычайно актуальной становится разработка диагностического алгоритма при подозрении на ПкрЭ, позволяющая максимально рано, возможно на доклинической стадии, выявить данное осложнение ОП, а возможно, и предикторы развития ПкрЭ, что, безусловно, позволит как можно раньше назначить патогенетическую терапию. Вероятно, данный диагностический алгоритм должен включать в себя не только хорошо известные клинические и лабораторные тесты, но и ряд параклинических и нейровизуализационных методик, в том числе методы функциональной нейровизуализации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

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

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Joyce A., Akwe J.A., Westney G.E., Fongeh T.S. Pancreatic encephalopathy // *American Journal of Case Report*. 2008. No. 9. P. 399–403.
2. Струценко А.А., Дамулин И.В., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Эпидемиологические и патогенетические аспекты острой панкреатической энцефалопатии // *Российский медицинский журнал*. 2016. Т. 22, № 2. С. 104–108.
3. Струценко А.А., Дамулин И.В., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Клинико-диагностические аспекты острой панкреатической энцефалопатии // *Российский медицинский журнал*. 2016. Т. 22, № 3. С. 153–156.
4. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic pancreatitis // *American Family Physician*. 2007. Vol. 76, No. 11. P. 1679–1688.
5. Minhas P., Brown B. Pancreatic encephalopathy and cerebral hemorrhage in patient with severe acute pancreatitis // *Chest*. 2020. Vol. 158, No. 4. P. A758. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.707
6. Sun G.H., Yang Y.S., Liu Q.S., Cheng L.F., Huang X.S. Pancreatic encephalopathy and Wernicke encephalopathy in association with acute pancreatitis: a clinical study // *World Journal of Gastroenterology*. 2006. Vol. 12, No. 26. P. 4224–4227. DOI: 10.3748/wjg.v12.i26.4224
7. Hollerbach S., Kullmann F., Fründ R., et al. Auditory event-related cerebral potentials (P300) in hepatic encephalopathy – topographic distribution and correlation with clinical and psychometric assessment // *Hepatogastroenterology*. 1997. Vol. 44, No. 16. P. 1002–1012.
8. Ruggieri R.M., Lupo L., Piccoli F. Pancreatic encephalopathy: a 7-year follow-up case report and review of the literature // *Neurological Sciences*. 2002. Vol. 23, No. 4. P. 203–205. DOI: 10.1007/s100720200063
9. Ohkubo T., Shiojiri T., Matsunaga T. Severe diffuse white matter lesions in a patient with pancreatic encephalopathy // *Journal of Neurology*. 2004. Vol. 251, No. 4. P. 476–478. DOI: 10.1007/s00415-004-0365-8
10. Sharma V., Sharma R., Rana S.S., Bhasin D.K. Pancreatic encephalopathy: an unusual cause of asterix // *Journal of Pancreas*. 2014. Vol. 15, No. 4. P. 383–384.
11. Neoptolemos J.P., Bhutani M.S. *Fast facts: Diseases of the pancreas and biliary tract*. Oxford: Health press, 2006. 128 p.
12. Abraham C., Hart J., Locke S.M., Baker A.L. A case of indometacin-induced acute hepatitis developing into chronic autoimmune hepatitis // *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2008. Vol. 5, No. 3. P. 172–176. DOI: 10.1038/ncpgasthep1055
13. Symeonidis D.G., Liatsos A.D., Mazlimoglou E.K., Geraki E.C., Kosmas C. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with oxaliplatin use for pancreatic adenocarcinoma // *Case Reports in Oncology*. 2021. Vol. 14, No. 2. P. 838–844. DOI: 10.1159/000515076
14. Tenenbein M.S., Tenenbein M. Acute pancreatitis due to erythromycin overdose // *Pediatric Emergency Care*. 2005. Vol. 21, No. 10. P. 675–676. DOI: 10.1097/01.pec.0000181419.49106.ec
15. Carnovale A., Rabitti P.G., Manes G., et al. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? // *Journal of Pancreas*. 2005. No. 6. P. 438–444.
16. Ramanathan R.S., Ahluwalia T. Acute necrotizing pancreatitis leading to pancreatic encephalopathy in a patient undergoing long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Journal of Academy of Medical Sciences*. 2012. Vol. 2, No. 2. P. 85–87. DOI: 10.4103/2249-4855.118668
17. Tsai H.H., Hsieh C.H., Liou C.W., et al. Encephalopathy and acute axonal sensorimotor polyneuropathy following acute pancreatitis: a case report and review of the literature // *Pancreas*. 2005. Vol. 30, No. 3. P. 285–287. DOI: 10.1097/01.mpa.0000157387.15898.73
18. Akwe J.A., Westney G.E., Fongeh T.S. Pancreatic encephalopathy // *American Journal of Case Reports*. 2008. No. 9. P. 399–403.
19. Arana-Guajardo A.C., Cámara-Lemarroy C.R., Rendón-Ramírez E.J., Jaquez-Quintana J.F., Galakza-Delgado D.A. Wernicke encephalopathy presenting in a patient with severe acute pancreatitis // *Journal of Pancreas*. 2012. Vol. 13, No. 1. P. 104–107.
20. Raraty M.G., Murphy J.A., Mcloughlin E., et al. Mechanisms of acinar cell injury in acute pancreatitis // *Scandinavian Journal of Surgery*. 2005. Vol. 94, No. 2. P. 89–96. DOI: 10.1177/145749690509400202
21. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia // *Metabolic Brain Diseases*. 2002. No. 17. P. 221–227.
22. Farkas C., Matton J., Nagy Z., et al. Experimental acute pancreatitis results in increased blood-brain barrier permeability in the rat: a potential role for tumor necrosis factor and interleukin-6 // *Neuroscience Letters*. 1998. Vol. 242, No. 3. P. 147–150. DOI: 10.1016/s0304-3940(98)00060-3
23. Sharf B., Bental E. Pancreatic encephalopathy // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1971. Vol. 34, No. 3. P. 357–361. DOI: 10.1136/jnnp.34.3.357
24. Zhang X.P., Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis // *Hepatobiliary Pancreatic Diseases International*. 2007. Vol. 6, No. 2. P. 134–140.
25. Lekhra O.P., Maheshwari A., Rathore Y., Athale S. Page postpartum pancreatic encephalopathy — a rare case // *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2013. Vol. 6, No. 2. P. 41–43. DOI: 10.9790/0853-0624143
26. Banks P.A., Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis // *American Journal of Gastroenterology*. 2006. Vol. 101, No. 10. P. 2379–2400. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x
27. Aufenanger J., Samman M., Quintel M., et al. Pancreatic phospholipase A2 activity in acute pancreatitis: a prognostic marker for early identification of patients at risk // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2002. Vol. 40, No. 3. P. 293–297. DOI: 10.1515/cclm.2002.046
28. Li Z.Y., Hu Y.L., Zhao Y.R. Pancreatic encephalopathy // *Chinese Journal Hepatobiliary Surgery*. 1999. No. 5. P. 142–143.
29. Jin S.L., Song X.W., Gu H.G., et al. 13 cases of severe acute pancreatitis complicated with pancreatic encephalopathy // *Shijie Huaeren Xiaohua Zazhi*. 2000. No. 8. P. 721–722.
30. Basit S., Elsas T., Kvistad K.A., Høvsøien L.S. Wernicke's encephalopathy because of pancreatitis in a young boy // *Acta Ophthalmologica*. 2011. Vol. 89, No. 8. P. 656–657. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.02033.x
31. Pandol S.J. Acute pancreatitis // *Current Opinion in Gastroenterology*. 2005. Vol. 21, No. 5. P. 538–543. DOI: 10.1097/01.mog.0000174221.92708.50
32. Guardia S.N., Bilbao J.M., Murray D., Warren R.E., Sweet J. Fat embolism in acute pancreatitis // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1989. No. 113. P. 503–506.
33. Johnson C.D., Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis // *Gut*. 2004. Vol. 53, No. 9. P. 1340–1344. DOI: 10.1136/gut.2004.039883

34. Ding X, Liu C.A., Gong J.P., et al. Pancreatic encephalopathy in 24 patients with severe acute pancreatitis // *Hepatobiliary Pancreatic Diseases International*. 2004. Vol. 3, No. 4. P. 608–611.
35. Riggio O., Efrati C., Masini A., Angeloni S., Merli M. Is hyperammonemia really the true cause of altered neuropsychology, brain

MR spectroscopy and magnetization transfer after an oral amino acid load in cirrhosis? // *Hepatology*. 2003. Vol. 38, No. 3. P. 777. DOI: 10.1053/jhep.2003.50388

REFERENCES

- Joyce A, Akwe JA, Westney GE, Fongeh TS. Pancreatic encephalopathy. *American Journal of Case Report*. 2008;(9):399–403.
- Strutsenko AA, Damulin IV, Mazurchik NV, Ogurtsov PP. Epidemiological and pathogenetic aspects of acute pancreatic encephalopathy. *Russian Medical Journal*. 2016;22(2):104–108.
- Strutsenko AA, Damulin IV, Mazurchik NV, Ogurtsov PP. Clinical and diagnostic aspects of acute pancreatic encephalopathy. *Russian Medical Journal*. 2016;22(3):153–156.
- Nair RJ, Lawler L, Miller MR. Chronic pancreatitis. *American Family Physician*. 2007;76(11):1679–1688.
- Minhas P, Brown B. Pancreatic encephalopathy and cerebral hemorrhage in patient with severe acute pancreatitis. *Chest*. 2020;158(4):A758. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.707
- Sun GH, Yang YS, Liu QS, Cheng LF, Huang XS. Pancreatic encephalopathy and Wernicke encephalopathy in association with acute pancreatitis: a clinical study. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(26):4224–4227. DOI: 10.3748/wjg.v12.i26.4224
- Hollerbach S, Kullmann F, Fründ R, et al. Auditory event-related cerebral potentials (P300) in hepatic encephalopathy – topographic distribution and correlation with clinical and psychometric assessment. *Hepato-gastroenterology*. 1997;44(16):1002–1012.
- Ruggieri RM, Lupo L, Piccoli F. Pancreatic encephalopathy: a 7-year follow-up case report and review of the literature. *Neurological Sciences*. 2002;23(4):203–205. DOI: 10.1007/s100720200063
- Ohkubo T, Shiojiri T, Matsunaga T. Severe diffuse white matter lesions in a patient with pancreatic encephalopathy. *Journal of Neurology*. 2004;251(4):476–478. DOI: 10.1007/s00415-004-0365-8
- Sharma V, Sharma R, Rana SS, Bhasin DK. Pancreatic encephalopathy: an unusual cause of asterixis. *Journal of Pancreas*. 2014;15(4):383–384.
- Neoptolemos JP, Bhutani MS. *Fast facts: Diseases of the pancreas and biliary tract*. Oxford: Health press; 2006. 128 p.
- Abraham C, Hart J, Locke SM, Baker AL. A case of indometacin-induced acute hepatitis developing into chronic autoimmune hepatitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2008;5(3):172–176. DOI: 10.1038/ncpgasthep1055
- Symeonidis DG, Liatsos AD, Mazlimoglou EK, Geraki EC, Kosmas C. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with oxaliplatin use for pancreatic adenocarcinoma. *Case Reports in Oncology*. 2021;14(2):838–844. DOI: 10.1159/000515076
- Tenenbein MS, Tenenbein M. Acute pancreatitis due to erythromycin overdose. *Pediatric Emergency Care*. 2005;21(10):675–676. DOI: 10.1097/01.pec.0000181419.49106.ec
- Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, et al. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? *Journal of Pancreas*. 2005;(6):438–444.
- Ramanathan RS, Ahluwalia T. Acute necrotizing pancreatitis leading to pancreatic encephalopathy in a patient undergoing long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Journal of Academy of Medical Sciences*. 2012;2(2):85–87. DOI: 10.4103/2249-4855.118668
- Tsai HH, Hsieh CH, Liou CW, et al. Encephalopathy and acute axonal sensorimotor polyneuropathy following acute pancreatitis: a case report and review of the literature. *Pancreas*. 2005;30(3):285–287. DOI: 10.1097/01.mpa.0000157387.15898.73
- Akwe JA, Westney GE, Fongeh TS. Pancreatic encephalopathy. *American Journal of Case Reports*. 2008;(9):399–403.
- Arana-Guajardo AC, Cámara-Lemarrooy CR, Rendón-Ramírez EJ, Jaquez-Quintana JF, Galakza-Delgado DA. Wernicke encephalopathy presenting in a patient with severe acute pancreatitis. *Journal of Pancreas*. 2012;13(1):104–107.
- Raraty MG, Murphy JA, Mcloughlin E, et al. Mechanisms of acinar cell injury in acute pancreatitis. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2005;94(2):89–96. DOI: 10.1177/145749690509400202
- Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metabolic Brain Diseases*. 2002;(17):221–227.
- Farkas C, Matton J, Nagy Z, et al. Experimental acute pancreatitis results in increased blood-brain barrier permeability in the rat: a potential role for tumor necrosis factor and interleukin-6. *Neuroscience Letters*. 1998;242(3):147–150. DOI: 10.1016/s0304-3940(98)00060-3
- Sharf B, Bental E. Pancreatic encephalopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1971;34(3):357–361. DOI: 10.1136/jnnp.34.3.357
- Zhang XP, Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreatic Diseases International*. 2007;6(2):134–140.
- Lekhra OP, Maheshwari A, Rathore Y, Athale S. Page postpartum pancreatic encephalopathy – a rare case. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2013;6(2):41–43. DOI: 10.9790/0853-0624143
- Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(10):2379–2400. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x
- Aufenanger J, Samman M, Quintel M, et al. Pancreatic phospholipase A2 activity in acute pancreatitis: a prognostic marker for early identification of patients at risk. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2002;40(3):293–297. DOI: 10.1515/cclm.2002.046
- Li ZY, Hu YL, Zhao YR. Pancreatic encephalopathy. *Chinese Journal Hepatobiliary Surgery*. 1999;(5):142–143.
- Jin SL, Song XW, Gu HG, et al. 13 cases of severe acute pancreatitis complicated with pancreatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*. 2000;(8):721–722.
- Basit S, Elsas T, Kvistad KA, Høsoien LS. Wernicke's encephalopathy because of pancreatitis in a young boy. *Acta Ophthalmologica*. 2011;89(8):656–657. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.02033.x
- Pandol SJ. Acute pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2005;21(5):538–543. DOI: 10.1097/01.mog.0000174221.92708.50
- Guardia SN, Bilbao JM, Murray D, Warren RE, Sweet J. Fat embolism in acute pancreatitis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1989;(113):503–506.

33. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004;53(9):1340–1344. DOI: 10.1136/gut.2004.039883

34. Ding X, Liu CA, Gong JP, et al. Pancreatic encephalopathy in 24 patients with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreatic Diseases International*. 2004;3(4):608–611.

35. Riggio O, Efrati C, Masini A, Angeloni S, Merli M. Is hyperammonemia really the true cause of altered neuropsychology, brain MR spectroscopy and magnetization transfer after an oral amino acid load in cirrhosis? *Hepatology*. 2003;38(3):777. DOI: 10.1053/jhep.2003.50388

ОБ АВТОРАХ

***Алла Анатольевна Струценко**, канд. мед. наук;
адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9758-8087>;
eLibrary SPIN: 4238-4634; e-mail: mapachemedico@gmail.com

Игорь Владимирович Дамулин, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4826-5537>;
eLibrary SPIN: 2614-7850; Scopus Author ID: 6604012934;
e-mail: damulin_igor@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Alla A. Strutsenko**, M.D., Ph.D. (Medicine);
address: 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9758-8087>;
eLibrary SPIN: 4238-4634; e-mail: mapachemedico@gmail.com

Igor V. Damulin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4826-5537>;
eLibrary SPIN: 2614-7850; Scopus Author ID: 6604012934;
e-mail: damulin_igor@mail.ru