

Струценко А.А.<sup>1</sup>, Дамулин И.В.<sup>2</sup>, Мазурчик Н.В.<sup>3</sup>, Огурцов П.П.<sup>3</sup>

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Российского университета дружбы народов, г. Москва;

<sup>2</sup>кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, г. Москва;

<sup>3</sup>кафедра госпитальной терапии Российского университета дружбы народов, г. Москва, Россия

♦ Панкреатическая энцефалопатия (ПкрЭ), характеризующаяся разнообразной очаговой неврологической симптоматикой и иногда быстрым возникновением деменции, считается редким осложнением острого панкреатита, развивается у 9—35% пациентов с заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ). Практически каждый пациент с острым панкреатитом имеет риск развития ПкрЭ, которая существенно утяжеляет течение заболевания и повышает летальность. В обзорной статье рассматриваются некоторые аспекты клинических проявлений и вероятного диагностического алгоритма неврологических нарушений, наблюдающихся у больных острым панкреатитом. Подчеркивается актуальность разработки диагностического алгоритма ПкрЭ, позволяющего максимально рано, возможно на доклинической стадии, выявить данное осложнение острого панкреатита с целью не только максимально раннего распознавания ПкрЭ, но и создания патогенетически обусловленного терапевтического алгоритма, учитывающего все звенья патогенеза.

**Ключевые слова:** обзор; панкреатическая энцефалопатия; патогенез; клиника; дифференциальная диагностика; прогноз.

**Для цитирования:** Струценко А.А., Дамулин И.В., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Клинико-диагностические аспекты острой панкреатической энцефалопатии. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22(3): 153—156.  
DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-4-153-156.

**Для корреспонденции:** Струценко Алла Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинского института РУДН, Москва. E-mail: doctoralla08@rambler.ru

*Strutsenko A.A.<sup>1</sup>, Damulin I.V.<sup>2</sup>, Mazurtchik N.V.<sup>3</sup>, Ogurtsov P.P.<sup>3</sup>*

### THE CLINICAL DIAGNOSTIC ASPECTS OF ACUTE PANCREATIC ENCEPHALOPATHY

<sup>1</sup>The chair of nervous diseases and neurosurgery of the peoples' friendship university of Russia, 117198, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>The chair of nervous diseases and neurosurgery of The I.M. Sechenov first Moscow state medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russia; <sup>3</sup>The chair of hospital therapy of the peoples' friendship university of Russia, 117198, Moscow, Russia

♦ The pancreatic encephalopathy is characterized by various focal neurological symptomatic and sporadic fast development of dementia is considered as a rare complication of acute pancreatitis developing in 9—35% of patients with diseases of pancreas. Factually every patient with acute pancreatitis has a risk of development of pancreatic encephalopathy that significantly makes severer course of disease and increases lethality. The review article considers particular aspects of clinical manifestations and probable diagnostic algorithm of neurological disorders observed in patients with acute pancreatitis. The actuality of development of diagnostic algorithm of pancreatic encephalopathy is emphasized. This algorithm will permit ultimately early, probably at pre-clinical stage, discover the mentioned complication of acute pancreatitis with the purpose of not only ultimate early detection of pancreatic encephalopathy but also development of pathogenetically conditioned therapeutic algorithm considering all chains of pathogenesis.

**Keywords:** review; pancreatic encephalopathy; pathogenesis; clinic; differentiated diagnostic; prognosis.

**For citation:** Strutsenko A.A., Damulin I.V., Mazurtchik N.V., Ogurtsov P.P. The clinical diagnostic aspects of acute pancreatic encephalopathy. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2016; 22(3): 153—156. (In Russ.) DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-3-153-156.

**For correspondence:** A.A. Strutsenko, candidate of medical sciences, associated professor of the chair of nervous diseases and neurosurgery, Moscow, Russia, E-mail: doctoralla08@rambler.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 03.02.16

Accepted 22.03.16

Спектр неврологических расстройств, связанных с патологией поджелудочной железы (ПЖ), достаточно широк [1]. Панкреатическая энцефалопатия (ПкрЭ) как отдельный синдром, включающий оглушение, дезориентацию и психотические расстройства, впервые был описан N.Rothermich и E.Von Naam в 1941г. [2]. Это состояние характеризуется весьма разнообразной очаговой неврологической симптоматикой и в ряде случаев довольно быстрым возникновением деменции [2]. ПкрЭ встречается как при острых, так и при хронических заболеваниях ПЖ и традиционно считается довольно редким осложнением острого панкреатита (ОП), хотя развивается, по данным ряда авторов, у 9—35% паци-

ентов с заболеваниями ПЖ [2, 3]. Развитие ПкрЭ существенно утяжеляет прогноз ОП, повышая летальность до 57% [4]. Развитие неврологических нарушений при ОП обычно происходит в течение первых двух недель, часто в первые 2—5 дней от начала дебюта или обострения ОП вне зависимости от его этиологии, в том числе и алкогольной [5—8]. Начало ПкрЭ, как правило, острое и сменяется флюктуирующим течением с циклическим прогрессирующим, когда периоды ремиссий чередуются с эпизодами обострений. В случае стабилизации и/или благоприятного исхода основного заболевания ПЖ иногда отмечается полный регресс неврологических симптомов. Однако нередко, особенно у пациентов

старшей возрастной группы, даже после разрешения острого заболевания ПЖ может сохраняться стойкий когнитивный и очаговый неврологический дефицит [2]. Сам вопрос существования ПкрЭ как самостоятельного соматоневрологического синдрома, особенности ее патогенеза и течения до настоящего времени изучены недостаточно.

### Клинические проявления панкреатической энцефалопатии

Психоневрологические расстройства наблюдаются как во время обострения, так и в латентный (субкомпенсированный) период заболеваний ПЖ [2,5]. Наличие ПкрЭ следует заподозрить, если у пациентов с симптомами ОП, а именно с острой болью в верхних отделах живота, иррадиирующей в спину (опоясывающая боль), тошнотой, рвотой, лихорадкой, снижением артериального давления, диареей и повышением уровня амилазы в крови и моче, выявляются неврологические симптомы [1,5,8]. Однако иногда абдоминальная симптоматика настолько стерта, что единственными симптомами латентно протекающей безболевогой формы панкреатита являются повышенная утомляемость, слабость и раздражительность. В ряде случаев абдоминальная симптоматика исчерпывается лишь умеренными болями в эпигастрии и левом подреберье, иногда опоясывающего характера, особенно после погрешностей в диете, болезненностью точки в левом реберно-позвоночном углу (симптом Мейо—Робсона), гиперестезией в зоне иннервации Th<sub>viii</sub> слева (симптом Кача), похуданием, диспептическими симптомами, изменениями лабораторных показателей (повышением уровня трипсина, антитрипсина, амилазы и липазы в крови и амилазы в моче) [9,10]. Естественно, что в таких ситуациях клинические проявления энцефалопатии могут направить диагностический поиск по ложному следу, затрудняя своевременное распознавание заболеваний ПЖ. Ряд авторов выделяют следующие неврологические синдромы, сопровождающие панкреатическую патологию: неврастенический синдром, острую ПкрЭ, хроническую ПкрЭ, наблюдаемую в субкомпенсированный период заболеваний ПЖ, и энцефаломиелопатию, причем наблюдается определенная зависимость между неврологическим синдромом и формой заболевания ПЖ [11].

Острая ПкрЭ при ОП, как правило, начинается внезапно, часто с развития психомоторного возбуждения: пациенты мечутся в постели, принимают неестественные позы, пытаются встать, идти, одеться или раздеться, бежать и т.д. [1,2,8] В редких случаях возможно развитие галлюцинаций или делирия, что подчас существен-

Панкреатическая энцефалопатия характеризуется весьма разнообразной очаговой неврологической симптоматикой и в ряде случаев довольно быстрым возникновением деменции. Она встречается как при острых, так и при хронических заболеваниях поджелудочной железы и традиционно считается довольно редким осложнением острого панкреатита, хотя развивается, по данным ряда авторов, у 9—35% пациентов с заболеваниями поджелудочной железы.

но затрудняет правильную диагностику, заставляя заподозрить алкогольный генез психо-неврологических расстройств.

Отмечается дезориентация в месте и времени, зрительная агнозия, в том числе на лица, зрительные и слу-

ховые галлюцинации, помрачение сознания [5]. Пароксизмы возбуждения могут сменяться оглушенностью, адинамией, сонливостью, вплоть до состояния кататонии и комы с развитием децеребрационных и декортикационных поз, что является плохим прогностическим признаком для жизни пациента [1,4]. В случаях развития острой (иногда необратимой) деменции возможно наложение ПкрЭ на энцефалопатию Гайе—Вернике [1,4]. J.Delague и соавт. [2] приводят случай верифицированного на секции геморрагического панкреонекроза, осложнившегося тяжелыми нарушениями сознания, причем этот симптомокомплекс был по существу основным на протяжении всего течения болезни.

В большинстве случаев отмечается сочетание психомоторного возбуждения с развитием синдрома раздражения мозговых оболочек в виде распирающей головной боли, рвоты, светобоязни, симптома Кернига, симптомов Брудзинского [2,5,7]. Иногда первым проявлением ПкрЭ служит судорожный синдром в виде клонических, тонико-клонических или тонических судорог [15], что традиционно рассматривается как проявление выраженной общей интоксикации. К психическим и общемозговым симптомам, как правило, хотя и не всегда, присоединяется обширная и разнообразная очаговая неврологическая симптоматика в виде дизартрии, афазии, нарушений праксиса, корсаковского синдрома [8,14]. У ряда пациентов развивается острый амавроз как проявление острого демиелинизирующего ретроульбарного неврита или/и острой геморрагической ретинопатии, горизонтальный или вертикальный нистагм, мозжечковая атаксия [15]. 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. Изредка выявляются парезы, чаще нижних конечностей, со снижением мышечной силы до 3—4 баллов. Довольно часто у больных с ПкрЭ развиваются миоклонии в мускулатуре дистальных отделов конечностей. Кроме того, встречаются описания гиперкинезов, в частности астериксиса [8]. Кроме того, у ряда пациентов отмечаются признаки поражения периферической нервной системы в виде периферических расстройств чувствительности и болезненности нервных стволов [11].

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 панкреатического процесса [5,7]. Традиционно считается, что в случае разрешения ОП происходит практически полный регресс неврологической симптоматики. Действительно, у пациентов в возрасте до 40 лет при правильном и своевременном лечении 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 в виде когнитивных расстройств, в том числе обусловленных лобной дисфункцией (апатия, потеря интереса к

окружающему, нарушение беглости речи) [5,6,15]. Риск резидуальной симптоматики, особенно когнитивных нарушений, повышается при повторении эпизодов острой ПкрЭ. В литературе приведен пример 43-летнего пациента со стойким когнитивным дефицитом в виде апатии, фиксационной амнезии и афазии, перенесшего за 7 лет 5 эпизодов острой ПкрЭ [5].

Летальность при острой ПкрЭ довольно высока (до 57%) и обусловлена шоком, геморрагическими осложнениями, кетоацидозом, жировой эмболией церебральных сосудов, почечной недостаточностью [5,6,15].

### Диагноз и дифференциальный диагноз

Отсутствие четко очерченной и специфической клинической картины ПкрЭ, наличие психоневрологической симптоматики, особенно при стертости абдоминальных симптомов, могут привести к тому, что больной окажется в центре внимания неврологов и психиатров, а это будет затруднять своевременное распознавание заболеваний ПЖ, требующих проведения комплекса экстренных лечебных мероприятий (вплоть до оперативного вмешательства). Превалирование оболочечных и очаговых неврологических симптомов, эпилептиформных изменений делает необходимым проведение дифференциальной диагностики с субарахноидальным кровоизлиянием, менингитом и менингоэнцефалитом, лейкоэнцефалитом Шильдера и рядом других заболеваний. При люмбальной пункции у этих больных отмечается повышение давления (до 280 мм вод. ст.) без тенденции к гиперальбуминозу, липаза в ликворе, а также повышение уровня белка за счет бета-2-микроглобулина и основного белка миеллина, а также моноклеарный плеоцитоз до 10—50 клеток, что указывает не только на выраженную демиелинизацию, но и на существенное повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [6]. В то же время ПкрЭ может протекать и без выраженных изменений ликвора [13]. Психомоторное возбуждение, менингеальные симптомы, эпилептиформные приступы сохраняются всего несколько дней и исчезают по мере купирования панкреатической дисфункции [2,15]. Заподозрить вторичность неврологических симптомов по отношению к поражению ПЖ позволяют, помимо специфических соматических жалоб и данных анамнеза, изменения лабораторных показателей, в первую очередь повышение, иногда многократное, уровня амилазы и липазы в крови и моче [2,5,14]. У ряда пациентов выявляется повышение уровня трансаминаз и билирубина, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс и гепатобилиарной системы [16,17,19]. Существенную помощь в диагностике, особенно при стертости абдоминальных симптомов, может оказать визуализация органов брюшной полости [10,17].

Нейровизуализация играет существенную роль при диагностике ПкрЭ, при этом предпочтительным методом является МРТ, особенно в режиме FLAIR, позволяющая выявить часто встречающееся при ПкрЭ грубое диффузное двустороннее поражение белого вещества, особенно в задних отделах полушарий головного мозга, в сочетании с церебральной атрофией, диффузными изменениями белого вещества моста и ножек мозжечка [5]. Патогенез нейровизуализационных изменений свя-

зывают с нарушением ГЭБ и воздействием находящихся в крови ферментов ПЖ и цитокинов на белое вещество с развитием его демиелинизации, а также с возможным развитием жировой эмболии, что характерно для некроза ПЖ [5,14]. По мере улучшения состояния больных выраженность диффузных изменений белого вещества также уменьшается [7]. Кроме того, МРТ позволяет, с чувствительностью 53% и специфичностью 93%, выявить энцефалопатию Вернике—Корсакова (ЭВК), нередко встречающуюся при ОП. Хроническая или острая алкогольная интоксикация вовсе не является непременным условием развития ЭВК при ОП. ЭВК встречается на фоне острого дефицита тиамина, возникающего в рамках метаболических нарушений, сопровождающих ОП, на фоне тяжелого эксикоза, связанного со рвотой

Психоневрологические расстройства наблюдаются как во время обострения, так и в латентный (субкомпенсированный) период заболеваний поджелудочной железы. Наличие панкреатической энцефалопатии следует заподозрить, если у пациентов с симптомами острого панкреатита, а именно с острой болью в верхних отделах живота, иррадирующей в спину (опоясывающая боль), тошнотой, рвотой, лихорадкой, снижением артериального давления, диареей и повышением уровня амилазы в крови и моче, выявляются неврологические симптомы.

при ОП, при ОП, развившемся на фоне длительного голодания [4,12]. При ЭВК выявляются очаги в перивентрикулярных отделах межполушарного мозга, верхних отделах червя мозжечка, мамиллярных телах. Ряд авторов указывают на частичную нормализацию МРТ после разрешения ОП и редукции симптомов ПкрЭ [5]. Проведение нейропсихологического исследования при острой ПкрЭ, как правило, существенно затруднено из-за выраженных поведенческих и психических расстройств, а также снижения уровня сознания у пациентов [15]. В то же время, по данным ряда авторов, повторные нейропсихологические исследования при помощи Краткой шкалы оценки психической сферы (англ. MMSE), проведенные у одних и тех же пациентов после рецидивов ОП, выявляли достоверное ухудшение когнитивных функций [13].

ЭЭГ не является информативной методикой для диагностики именно ПкрЭ. 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 [5,15,20]. Несмотря на свою неспецифичность, ЭЭГ может использоваться для оценки динамики течения ПкрЭ. При разрешении абдоминального процесса, как правило, происходит нормализация биоэлектрической активности головного мозга [15]. Вызванные потенциалы (ВП), в том числе вызванный моторный потенциал, изменяются фактически при любом варианте метаболической энцефалопатии. При исследовании коротколатентных слуховых ВП выявляется увеличение латенции III пика, межпикового интервала и полифазность IV—V и III—V пиков. Соматосенсорные ВП также демонстрируют увеличение латентности у ряда пациентов, моторный вызванный потенциал — увеличение времени цен-

трального проведения. P300, традиционно считающиеся чувствительным методом для диагностики когнитивных нарушений [21], выявляет при ПкрЭ снижение амплитуды в переднецентральных и центральных областях коры, при этом латентность P300 увеличивается в 37—44% случаев [15]. Следует заметить, что эти данные сходны с результатами, полученными у пациентов с циррозом печени. При этом в 40% случаев изменения P300 выявлялись у пациентов без клинических признаков ПкрЭ и без когнитивных нарушений, выявляемых при помощи психометрических тестов [24].

Существенную помощь в диагностике энцефалопатий, развивающихся на фоне соматических заболеваний, может оказать функциональная нейровизуализация, в частности, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). У пациентов с ПкрЭ ПЭТ показывает уменьшение утилизации глюкозы в базальных ганглиях, гиппокампе и мозжечке, что согласуется с такими клиническими проявлениями ПкрЭ на ранних стадиях, как дефицит внимания, нарушения зрительно-пространственной ориентации, конструктивного праксиса, координации и темпа движений [24]. В настоящее время нам не встретилось аналогичных работ, посвященных функциональной нейровизуализации при ПкрЭ.

### Заключение

ПкрЭ является грозным осложнением ОП, существенно утяжеляя течение заболевания и повышая летальность при ОП [25]. 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.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

(п. п. 2-8, 12-20, 22-25 см. References)

1. Мартынов Ю.С., Малкова Е.В., Кузнецов В.Н. Неврологические осложнения при панкреатитах. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1974; 74(6): 852—9.
9. Мерзликин Н.В., Бражникова Н.А., Цхай В.Ф. *Панкреатит*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
10. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Острый панкреатит. В кн: Савельев В.С., Кириенко А.И., ред. *Клиническая хирургия. Национальное руководство. Том II*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 196—228.
11. Скоромец А.А., ред. *Соматоневрология. Руководство для врачей*. СПб.: СпецЛит; 2009.
21. Алешина Е.Д., Коберская Н.Н., Дамулин И.В. Когнитивный вызванный потенциал P300: методика, опыт применения, клиническое значение. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2009; 109(8): 77—84.

### REFERENCES

1. Martynov Yu.S., Malkova E.V., Kuznetsov V.N. Neurological complications of pancreatitis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1974; 74(6): 852—9. (in Russian)

2. Akwe J.A., Westney G.E., Fongeh T.S. Pancreatic encephalopathy. *Am. J. Case Rep.* 2008; 9: 399—403.
3. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic pancreatitis. *Am. Fam. Physician.* 2007; 76(11): 1679—88.
4. 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 J. Gastroenterol.* 2006; 12(26): 4224—7.
5. Ruggieri R.M., Lupo L., Piccoli F. Pancreatic encephalopathy: a 7-year follow-up case report and review of the literature. *Neurol. Sci.* 2002; 23(4): 203—5.
6. Jin S.L., Song X.W., Gu H.G. 13 cases of severe acute pancreatitis complicated with pancreatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*. 2000; 8: 721—2.
7. Ohkubo T., Shiojiri T., Matsunaga T. Severe diffuse white matter lesions in a patient with pancreatic encephalopathy. *J. Neurol.* 2004; 251(4): 476—8.
8. Sharma V., Sharma R., Rana S.S., Bhasin D.K. Pancreatic encephalopathy: an unusual cause of asterixis. *JOP*. 2014; 15(4): 383—4.
9. Merzlikin N.V., Brazhnikova N.A., Tskhay V.F. *Pancreatitis [Pancreatit]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
10. Savel'ev V.S., Filimonov M.I., Burnevich S.Z. Acute pancreatitis. In: Savel'ev V.S., Kirienko A.I., eds. *Clinical Surgery. National Manual. Volume II [Klinicheskaya khirurgiya. Natsional'noe rukovodstvo. Tom II]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 196—228. (in Russian)
11. Skoromets A.A., ed. *Somatoneurology. A guide for Physicians [Somatonevrologiya. Rukovodstvo dlya vrachey]*. St.Petersburg: SpetsLit; 2009. (in Russian)
12. Arana-Guajardo A.C., Cámara-Lemarroy C.R., Rendón-Ramírez E.J., Jaquez-Quintana J.O., Góngora-Rivera J.F., Galarza-Delgado D.A. Wernicke encephalopathy presenting in a patient with severe acute pancreatitis. *JOP*. 2012; 13(1): 104—7.
13. Zhang X.P., Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2007; 6(2): 134—40.
14. Lekhra O.P., Maheshwari A., Rathore Y., Athale S. Page postpartum pancreatic encephalopathy — a rare case. *J. Med. Dent. Sci.* 2013; 6(2): 41—3.
15. Tenenbein M.S., Tenenbein M. Acute pancreatitis due to erythromycin overdose. *Pediatr. Emerg. Care.* 2005; 21(10): 675—6.
16. Raraty M.G., Murphy J.A., McLoughlin E., Smith D., Criddle D., Sutton R. Mechanisms of acinar cell injury in acute pancreatitis. *Scand. J. Surg.* 2005; 94(2): 89—96.
17. Pandol S.J. Acute pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2005; 21(5): 538—43.
18. Jiménez B., Montoliu C., MacIntyre D.A., Serra M.A., Wassel A., Jover M. et al. Serum metabolic signature of minimal hepatic encephalopathy by (1)H-nuclear magnetic resonance. *J. Proteome Res.* 2010; 9(10): 5180—7.
19. Neoptolemos J.P., Bhutani M.S. *Fast Facts: Diseases of the Pancreas and Biliary Tract*. Oxford: Health press; 2006.
20. Sharf B., Bental E. Pancreatic encephalopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1971; 34(3): 357—61.
21. Aleshina E.D., Koberskaya N.N., Damulin I.V. Cognitive evoked potential P300: a methodology and application, clinical value. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009; 109(8): 77—84. (in Russian)
22. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metabol. Brain Dis.* 2002; 17(4): 221—7.
23. Hollerbach S., Kullmann F., Fründ R., Lock G., Geissler A., Schölmacher J. et al. Auditory event-related cerebral potentials (P300) in hepatic encephalopathy-topographic distribution and correlation with clinical and psychometric assessment. *Hepatogastroenterology.* 1997; 44(16): 1002—12.
24. Ates F., Kosar F., Aksoy Y., Yildirim B., Sahin I., Hilmioğlu F. QT interval analysis in patients with acute biliary pancreatitis. *Pancreas.* 2005; 31(3): 238—41.
25. Ramanathan R.S., Ahluwalia T. Necrotizing pancreatitis leading to pancreatic encephalopathy in a patient undergoing long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J. Acad. Med. Sci.* 2012; 2(2): 85—7.