

- oral respiration in processes of miofacial correction. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2013; (3): 27—30. (in Russian)
11. Slabkovskaya A.B. *Transversal Abnormalities with Distal Occlusion. Etiology, Clinics, Diagnostics, Treatment: Diss.* Moscow; 2008. (in Russian)
 12. Ronkin K. New protocol of electromyography using and computer's recording of movements of lower jaw for objective diagnostics of optimal physiological occlusion. *Dental Market*. 2015; (2): 73—84. (in Russian)
 13. Lepilin A.V., Konnov V.V., Listopadov M.A., Arushanyan A.R. The changes of functional states of mastication muscles under the treatment with distal occlusion by the data of electromyography. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2010; (3): 671—4. (in Russian)
 14. Krechina E.K., Pogabalo I.V., Lisovskaya V.T. Electromiographical estimation of functional states of temporal and mastication muscles in patients with tight position of teeth under different occlusion. *Stomatologiya*. 2010; (3): 69—71. (in Russian)
 15. Belousova M.A., Goncharenko A.D., Ermol'ev S.N., Loginova N.K. The using of mild masticatory sample under the electromyography of masticatory muscles. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2014; (2): 56—60. (in Russian)
 16. Kameneva L.A. *The Optimization of Diagnostics and Treatment of Patients with Syndrome of Dysfunction of Temporomandibular Joint: Dis.* Samara; 2015. (in Russian)
 17. Persin L.S. *Orthodontics. [Ortodontiya]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (in Russian)
 18. Mingazova L.R. *Clinic-physiological Analysis and the Treatment of Myofascial Pain Syndromes of Face: Dis.* Moscow; 2005. (in Russian)
 19. Golubev V.L., ed. *Pain Syndromes in Neurological Practice. [Bolevye sindromy v nevrologicheskoy praktike]*. 4th ed. Moscow: Meditsina; 2010. (in Russian)
 20. Rybakov A.S. *The Peculiarities of Central Mechanisms of Afferentation under Trigeminal Neuralgia: Diss.* Moscow; 2007. (in Russian)
 21. Sharov M.N. *Chronic Prozokranialgii: Dis.* Moscow; 2005. (in Russian)
 22. Latysheva N.V., Filatova E.G. Central sensitization in patients with chronic headache. *Prakticheskaya nevrologiya i neyroreabilitatsiya*. 2008; (3): 29—35. (in Russian)
 23. Avakyan G.N., Abdukhakimova U.F. Electrophysiological and clinical significance of early and late components of blinking reflex and their role in diagnostics. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova*. 1988; 88 (3): 39—43. (in Russian)
 24. Medvedeva L.A., Syrovegin A.V., Avakyan G.N. Methodological studies of blinking reflex and its normal parameters. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova*. 2011; 111 (1): 62—6. (in Russian)
 25. Petrucci A., Sgolastra F., Gatto R., Mattei A., Monaco A. Effectiveness of low-level laser therapy in temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis. *J. Orofac. Pain*. 2011; 25 (4): 298—307.

Поступила 23.11.15
Принята к печати 22.12.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.831-036.11-02:616.37-002]-092-091

Струценко А.А.¹, Дамулин И.В.³, Мазурчик Н.В.², Огурцов П.П.²

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, ²Кафедра госпитальной терапии «Российский университет дружбы народов», 110000, г. Москва, ³Кафедра нервных болезней и нейрохирургии «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119435, г. Москва, Россия

♦ В обзорной статье рассматриваются некоторые аспекты эпидемиологии и патогенеза неврологических нарушений, выявляющихся у больных острым панкреатитом. Панкреатическая энцефалопатия, характеризующаяся разнообразной очаговой неврологической симптоматикой и иногда быстрым возникновением деменции, считается редким осложнением острого панкреатита, развивающимся у 9—35% пациентов с заболеваниями поджелудочной железы. Практически у каждого пациента с острым панкреатитом есть риск развития панкреатической энцефалопатии, которая существенно утяжеляет течение заболевания и повышает летальность. С учетом этого подчеркивается актуальность не только разработки диагностического алгоритма при панкреатической энцефалопатии, позволяющего максимально рано, возможно, на доклинической стадии, выявить данное осложнение острого панкреатита, но и углубленного изучения патогенеза панкреатической энцефалопатии с целью создания патогенетически обусловленного терапевтического алгоритма, учитывающего все звенья патогенеза.

Ключевые слова: обзор; панкреатическая энцефалопатия; патогенез; патоморфология.

Для цитирования: Струценко А.А., Дамулин И.В., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Эпидемиологические и патогенетические аспекты острой панкреатической энцефалопатии. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22 (2): 104—108.
DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-2-104-108

Для корреспонденции: Струценко Алла Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии «Российский университет дружбы народов», Москва, E-mail: doctoralla08@rambler.ru

Strutsenko A.A.¹, Damulin I.V.³, Mazurtchik N.V.², Ogurtsov P.P.²

THE EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOGENIC ASPECTS OF ACUTE PANCREATIC ENCEPHALOPATHY

¹The chair of diseases of nervous system, ²The chair of hospital therapy of The peoples' friendship university of Russia, 110000 Moscow, Russia; ³The chair of diseases of nervous system and neurosurgery of the I.M. Sechenov first Moscow state medical university of Minzdrav of Russia, 119435, Moscow, Russia

♦ The article considers particular aspects of epidemiology and pathogenesis of neurological disorders detected in patients with acute pancreatitis. The pancreatic encephalopathy characterizing by various focal neurological symptomatic and sometimes rapid 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 which significantly increases graveness of course and lethality of disease. Therefore, the emphasis is made on development of diagnostic algorithm under pancreatic encephalopathy permitting discovering this complication of acute pancreatitis at as much as possible early even possibly at pre-clinical stage. The comprehensive investigation of pathogenesis of pancreatic encephalopathy with the purpose of elaboration of pathogenetically conditioned therapeutic algorithm considering all parts of pathogenesis.

Keywords: review; pancreatic encephalopathy; pathogenesis; pathomorphology.

For citation: Strutsenko A.A., Damulin I.V., Mazurtchik N.V., Ogurtsov P.P. The epidemiological and pathogenic aspects of acute pancreatic encephalopathy. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal) 2016; 22 (2): 104—108. (In Russ.) DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-2-104-108.

For correspondence: Alla A. Strutsenko, MD, PhD. Professor of department neurology and neurosurgery «Russian University of friendship of peoples», Moscow, Russia, E-mail: doctoralla08@rambler.ru

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received 06.11.15

Accepted 24.11.15

Спектр неврологических расстройств, связанных с патологией гепатобилиарной системы и поджелудочной железы (ПЖ), достаточно широк [1]. И если некоторые варианты неврологических и психических расстройств, возникающих при заболеваниях печени, были описаны еще в конце XIX в., в частности, особое психотическое состояние — «la folie hepatique» или «печеночное помешательство», включающее агрессию, двигательное возбуждение, бредовые расстройства и преходящую фиксационную амнезию [2], то как в отечественной, так и в зарубежной литературе весьма скудно освещены вопросы патогенеза и клинических проявлений психоневрологических расстройств, возникающих на фоне поражений ПЖ.

Еще в первой половине XX в. была выделена группа гепатоцеребральных синдромов в виде энцефалопатии различной степени выраженности, а также довольно редко встречающейся ишемической миелопатии [3]. Описания различных вариантов неврологических и психических расстройств, развивающихся в рамках осложнений заболеваний ПЖ, также встречаются в довольно давних работах как отечественных, так и зарубежных неврологов (Вьясановский А.Ю., 1935 г.; Боголепов Н.К., 1962 г.; Lather K., Wilbur D., 1937 г.; Stovez S., Wangles P., Kennedy C., 1968 г.) [1, 3]. Собственно панкреатическая энцефалопатия (ПкрЭ) как отдельный синдром впервые была описана N. Rothermich и E. Von Naam в 1941 г. [4]. Но в целом данных литературы, посвященной этой проблеме, крайне мало. ПкрЭ, так же как и хорошо известная печеночная энцефалопатия (ПЭ), характеризуется весьма разнообразной очаговой неврологической симптоматикой и в ряде случаев довольно быстрым возникновением деменции [5]. ПкрЭ встречается как при острых, так и при хронических заболеваниях ПЖ, но в отличие от ПЭ традиционно считается редким осложнением острого панкреатита (ОП), хотя и развивается, по данным ряда авторов, у 9–35% пациентов с заболеваниями ПЖ [6, 7]. Развитие ПкрЭ существенно ухудшает прогноз ОП, повышая летальность до 57% [8].

Данных о том, насколько часто ПкрЭ развивается при хронических заболеваниях ПЖ, в литературе практически не встречается. Известно, что панкреонекроз, гнойный панкреатит, атеросклероз сосудов ПЖ, инсулинома, как правило, сопровождаются неврологическими симптомами в виде головной боли, головокружения, расстройств сознания, психомоторного возбуждения, расстройств поверхностной и глубокой чувствительности, центральных и периферических вегетативных нарушений, эпилептиформных припадков, амавроза и когнитивных нарушений [1, 6, 8]. Наличие столь разнообразной неврологической симптоматики сложно объяснить только проявлениями общего интоксикационного синдрома и, безусловно, свидетельствует о вовлечении в патологический процесс самых различных структур центральной и периферической нервной системы.

При поражении ПЖ можно выделить следующие синдромы: неврастенический синдром, острую и хроническую энцефалопатию, остро развившуюся деменцию, часто в сочетании с выраженной очаговой симптоматикой, энцефаломиелопатию и полиневропатию [1]. Развитие неврологических нарушений обычно происходит в течение первых 2 нед (чаще в первые 2—5 дней) от начала дебюта или обострения ОП вне зависимости от его этиологии, в том числе и алкогольной [9—12]. Начало ПкрЭ, как правило, острое и сменяется флюктуирующим течением с циклическим прогрессированием, когда периоды ремиссий чередуются с эпизодами обострений. В случае стабилизации и/или благоприятного исхода основного заболевания ПЖ отмечается регресс (иногда полный) неврологических симптомов. Однако в ряде случаев, особенно у пациентов старшей возрастной группы, даже после разрешения острого заболевания ПЖ может сохраняться стойкий когнитивный и очаговый неврологический дефицит [13]. При этом сам вопрос о существовании ПкрЭ как самостоятельного соматоневрологического синдрома, а также

особенности ее патогенеза и течения требуют дальнейшего изучения.

Причины панкреатической энцефалопатии

Несмотря на функциональную и анато-топографическую общность, а также на довольно частое комплексное вовлечение панкреатогепатобилиарной системы в патологический процесс, причины ПЭ и ПкрЭ разнятся. ОП, наиболее частая причина ПкрЭ, является ползистологическим заболеванием и нередко имеет вторичный характер. В настоящее время известно более 100 причин его развития, около 80% из них — это заболевания желчного пузыря и желчных протоков, сопровождающиеся билиарно-панкреатическим рефлюксом (БПР), а также алкогольная интоксикация [13]. Холедохолитиаз, стриктуры желчных протоков, опухоли большого дуоденального сосочка и головки ПЖ, микролитиаз билиарной системы, также способствующий посредством развития папиллоспазма и папиллостеноза БПР с развитием отека и последующего некроза ПЖ [14], провоцируют развитие ОП. Алкоголь и его суррогаты являются причиной развития ОП в 35% случаев в европейской и в 50% — в российской популяции [15]. В эндемичных районах, более половины которых приходится на территорию Российской Федерации, особую роль играет инвазия описторхисом, в 36% случаев сопровождающаяся развитием описторхозного ОП [17]. Симптомами энцефалопатии может сопровождаться лекарственный ОП, вызванный длительным, а нередко и бесконтрольным приемом ряда психотропных средств, например аминазина, некоторых цитостатиков, антибиотиков и сульфаниламидов [18—20]. Хорошо известно, что развитие ПЭ может быть связано с острым ишемическим гепатитом [20, 21]. Есть единичные сообщения о развитии ПкрЭ, причиной которой стал острый ишемический панкреатит, развившийся на фоне длительных травматических родов [22]. Фульминантная ПкрЭ развивается на фоне ОП, вызванного длительным голоданием [24]. Гипертонический криз, тромбоз брыжеечных сосудов, атеросклеротическая окклюзия чревного ствола, реже — расстройство кровообращения после операций при искусственном кровообращении, трансплантации печени, а также шок различной этиологии могут служить причинами ишемического ОП с последующим развитием ПкрЭ. Симптомы ПкрЭ также развиваются на фоне поврежденной паренхимы и протоков ПЖ, обусловленных тупой или проникающей травмой живота с нарушением кровообращения и повреждением паренхимы и протоков ПЖ, что приводит к выбросу большого количества протеолитических ферментов в окружающие ткани, иногда — после хирургических вмешательств на органах панкреатогепатобилиарной системы (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, эндоскопическая папиллосфинктеротомия) [14,17]. Особую роль в развитии ОП, потенциально опасного в отношении последующего возникновения неврологических осложнений, играет язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, особенно при локализации язвенного дефекта на задней стенке, с развитием пенетрации в головку ПЖ. Как и при ПЭ, ПкрЭ может быть следствием ОП на фоне болезни Вильсона—Коновалова, гемосидероза, других болезней накопления [24].

Патогенез панкреатической энцефалопатии

Учитывая общность развития, функционирования и вовлечения в патологический процесс структур гепатобилиарной системы и ПЖ, было бы логично предположить и общность патогенетических механизмов, приводящих к повреждению структур нервной системы при этих заболеваниях. Однако в доступной нам литературе упоминаний об общих механизмах их патогенеза практически не встречается.

Механизмы повреждения головного мозга при заболеваниях ПЖ существенно отличаются от таковых при болезнях печени.

Известно, что патогенез ПЭ определяется сочетанием дефицита веществ, необходимых для нормального функционирования головного мозга, который развивается из-за угнетения синтетической функции печени с интоксикацией нейротоксичными соединениями, синтезируемыми при гепатоцеллюлярной недостаточности, а также нейротоксичными метаболитами и их предшественниками, не до конца элиминирующимися в поврежденной печени [25, 26]. В развитии ПкРЭ ведущим механизмом традиционно считается сочетание ферментативной и гормональной дисфункции ПЖ. Выделение в системный кровоток большого количества протеолитических ферментов, а именно трипсина, химотрипсина, плазмина, кинина, калликреина, липазы, амилазы и других ферментов, обладающих липолитической функцией, оказывает непосредственное диффузное токсическое действие на миелин [27], приводя к распространенной демиелинизации белого вещества больших полушарий головного мозга [1, 6, 11, 27]. Следует заметить, что в случаях ОП на фоне тяжелого эксикоза или длительного голодания возможно развитие фульминантной ПкРЭ, одно из основных проявлений которой — остро развивающаяся деменция [31]. Выявляемые при МРТ гиперинтенсивные сигналы в перивентрикулярных областях, таламусе, маммиллярных телах и гиппокампе в сочетании с такими симптомами, как острая деменция, поражение глазодвигательных нервов и мозжечковые симптомы, позволяют предположить определенный вклад в патогенез дефицита тиамина и соответственно сочетание ПкРЭ и энцефалопатии Гайе-Вернике [27], что, по некоторым данным, встречается в 0,8% случаев всех неалкогольных ОП, обусловленных анорексией, рвотой беременных, послеоперационной рвотой, гемодиализом [27, 31].

В условиях повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) протеолитические ферменты повреждают не только паренхиму головного мозга, но и мозговые оболочки, в которых развивается асептическое воспаление. Кроме того, гиперферментемия в сочетании с дисбалансом инсулина приводит к изменениям водно-электролитного баланса, иногда и углеводного обмена в виде гипогликемии или гипергликемии. Часто сопровождающие ОП инфекционные осложнения приводят к нарастанию интоксикационного синдрома [5, 7, 11, 32]. Возможно, нейротоксичные агенты образуются при панкреатическом цитолизе, как и при цитолизе гепатоцитов. Панкреатический цитоллиз развивается вследствие нарушения проницаемости мембран ацинарных клеток, приводя 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 [14, 17, 33], что приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки, миграции лейкоцитов, локальному повреждению тканей и генерализации воспалительной реакции и в конечном итоге — к дополнительному, помимо прямого литического действия протеаз, воспалительному и аутоиммунному повреждению структур как центральной, так и периферической нервной системы [17, 34].

Несмотря на кажущуюся очевидность, предположение о роли панкреатического цитолиза требует более подробного изучения [36]. В основе психических нарушений, возможно, лежит прямое или опосредованное влияние цитокинов на нейротрансмиттерные механизмы, рецепторы глюкокортикоидов и серотонина 1A. 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, соответственно, к нейрональному энергетическому дефициту, стимулирующему процессы апоптоза. Несомненно, что в случае ОП через ГЭБ также проникают трипсин, липаза, фосфолипаза A2 (PLA2) и другие протеолитические ферменты. Некоторые липопротеин-ассоциированные фосфолипазы (PLA2) [37, 38] обладают тропностью к миелину, что, во-первых, приводит к дополнительному повышению проницаемости ГЭБ, во-вторых, они непосредственно повреждают фосфолипидные слои мембраны нейронов, провоцируя демиелинизацию и цитотоксический отек головного мозга. Кроме того, избыточная активация PLA2 нарушает высвобождение ацетилхолина из пресинаптических мембран, что в свою очередь приводит к нарушению передачи в синапсах. Повреждение ГЭБ помимо всего прочего приводит к проникновению в паренхиму мозга сенсibilизированных Т-лимфоцитов, что является дополнительным, уже аутоиммунным механизмом демиелинизации [12]. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов

ФНО α (фактора некроза опухоли), ИЛ-1 β и ИЛ-6 дополнительно стимулирует проницаемость ГЭБ и, соответственно, еще больше облегчает проникновение в ткани мозга протеаз и других эндотоксинов, замыкая порочный круг. В эксперименте было показано, что избыток ФНО α и ИЛ-1 β в крови не только повреждает ткани ЦНС, но и усиливает прогрессирование панкреатита, стимулируя воспалительные изменения в ацинарных клетках, замыкая, таким образом, очередной из порочных кругов [32, 35]. Активация PLA2 стимулирует активацию и адгезию лейкоцитов к эндотелиоцитам, что в свою очередь приводит к повреждению эндотелия и повышению проницаемости капиллярной стенки, а также стимулирует фактор активации тромбоцитов и, соответственно, агрегацию тромбоцитов, вызывая многочисленные капилляротромбозы. Кроме того, индукция лейкоцитарной активности приводит к прямому повреждению миелиновых оболочек. Активация PLA2 запускает еще ряд повреждающих механизмов, ингибируя высвобождение периферического ацетилхолина и таким образом нарушая нормальную синаптическую передачу; повышение концентрации PLA2 в крови приводит к уменьшению выработки сурфактанта, что сопровождается увеличением легочного альвеолярного поверхностного натяжения и уменьшением эластичности легких. Кроме того, протеолитические ферменты непосредственно повреждают паренхиму легких в виде потери сурфактанта, формирования базальных ателектазов и плеврального выпота, приводя к отеку легких и паренхиматозной острой дыхательной недостаточности, катастрофично усугубляющей ишемическое повреждение головного мозга [37, 38]. Действительно, в исследованиях было показано, что у 58% пациентов с тяжелым ОП в течение первых 48 ч развивается выраженная артериальная гипоксемия. Системная гипоксемия при ОП нарастает из-за гиповолемии, развивающейся по ряду причин, в том числе 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 [38]. 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 [6]. Гипоксия усугубляет и ишемическое повреждение ПЖ, приводя к дополнительному массивному выбросу в кровоток провоспалительных цитокинов, и в первую очередь ФНО, оказывающего не только нейротоксическое, но и кардиотоксическое действие, снижая сократимость миокарда [32, 35], что уже приводит к нарастанию гипоксии, замыкая очередной порочный круг.

Кроме диффузных, выявляются и локальные повреждения головного мозга, к которым в случае ОП приводят не только геморрагии и локальная демиелинизация, но и жировая эмболия, осложняющая ОП, что также подтверждается данными МРТ [23, 31]. Определенную роль в патогенезе ПкРЭ играют изменения метаболизма глюкозы, связанные с воздействием ряда факторов, в том числе вторичной гепатоцеллюлярной недостаточности. Во-первых, из-за массивного некроза гепатоцитов происходит снижение глюконеогенной функции печени, во-вторых, из-за нарушения клиренса инсулина в печени у больных развивается гиперинсулинемия, и как следствие усугубляется гипогликемия, оказывающая дополнительное повреждающее действие на структуры головного мозга. Панкреонекроз, приводящий к гибели островковых клеток и, соответственно, к резкому снижению уровня инсулина, напротив, провоцирует гипергликемию, нарастание периферической инсулинорезистентности и лактатацидоз [15, 29, 32]. Снижается активность пируватдегидрогеназы, способствующей переходу пировиноградной кислоты в ацетилкоэнзим А. 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 калия приводит к выходу калия из клетки 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 [32, 35, 37, 42]. Патогенез психических расстройств, существенно утяжеляющих прогноз при ПкРЭ, достаточно сложен и в значительной степени остается неясным. В эксперименте при индуцирован-

ном ОП в префронтальной коре, полосатом теле, гиппокампе, фронтотемпоральном дофаминергическом пути и мозжечке отмечаются изменения обмена катехоламинов, в первую очередь повышение концентрации дофамина, снижение концентрации моноаминоксидазы типа А и тирозингидроксилазы, что было показано при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии [29, 35, 39].

Патоморфологические изменения при острой панкреатической энцефалопатии

К. Istvan (1929) принадлежит первое клинико-анатомическое описание случая, который ретроспективно можно расценить как ПкРЭ [5]. У больного 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 был обнаружен выраженный отек и набухание головного мозга с наличием очагов деструкции в области лентиккулярных ядер и очаги некроза в поджелудочной железе. R. Johnson и Z. Tong описали жировую эмболию мозговых артерий у больного, погибшего от ПкРЭ, сопровождающейся демиелинизацией [23].

Макроскопически в головном и спинном мозге больных, умерших от ОП, выявляются неспецифичные изменения в виде выраженной атрофии коры и подкорковых образований больших полушарий и нередко мозжечка, грубого отека мозгового вещества, полнокровия сосудов венозного русла в сочетании с неравномерностью кровенаполнения артериально-капиллярного русла, очагов некроза коры головного мозга, обширных зон демиелинизации в области семиовального центра и диффузных кровоизлияний в белое вещество мозга [1, 6, 11]. Микроскопически определяются выраженные изменения сосудистого звена в виде плазморрагий и диапедезных кровоизлияний в пространстве Вирхова—Робена и в меньшей степени в 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 [1, 13, 25, 29]. Изменения нейронов заключаются в остром набухании, хроматолизе и цитолизе — в сочетании с деструкцией миелиновой оболочки [11]. При этом, несмотря на диффузную демиелинизацию белого вещества в сочетании с локальными геморрагическими некрозами, выявляемую на секции, прижизненная магнитно-резонансная томограмма у этих пациентов часто не изменена [9, 22, 31]. Выявляются сателлитоз (пролиферация перинейрональных олигодендроцитов), сморщивание нейронов с избыточным содержанием липофусцина, пролиферативно-дистрофические реакции глии не только головного, но и спинного мозга, преимущественно в нижнегрудном и верхнепоясничном отделах [11, 28]. 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 был выявлен повышенный уровень протеаз (на фоне высокой гиперферментемии) и в первую очередь липазы, жировая эмболия церебральных сосудов и, микроскопически, участки цитостеатонекроза [9, 10]. Аналогичная морфологическая картина была получена в эксперименте путем инъекции свиной панкреатической липазы в мозг кролика. Описаний типичной печеночной глии в виде астроцитов с резко увеличенным ядром, наполненным гранулами гликогена, окруженным небольшим ободком цитоплазмы, смещением хроматина к его периферии, в сочетании с распадом микрофиламентов и 3—4-кратным увеличением эндоплазматического ретикулума и числа митохондрий [43] в доступной нам литературе не встречалось. Остро развивающийся амарроз, по данным аутопсии, является следствием острого демиелинизирующего процесса в зрительном нерве и/или острой геморрагической ретинопатии [8].

Таким образом, практически каждый пациент с ОП имеет риск развития ПкРЭ, которая существенно утяжеляет течение и повышает летальность при ОП [8, 9]. Поэтому чрезвычайно актуальной становится не только разработка диагностического алгоритма ПкРЭ, позволяющего максимально рано, возможно, на доклинической стадии, выявить данное осложнение ОП, но и углубленное изучение патогенеза ПкРЭ с целью создания патогенетически обоснованного терапевтического алгоритма, учитывающего все звенья патогенеза ПкРЭ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 4—14, 16, 19—20, 22—25, 27—34, 36—45 см. References)

1. Мартынов Ю.С., Малкова Е.В., Кузнецов В.Н. Неврологические осложнения при панкреатитах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1974; 74 (6): 85—9.
3. Скоромец А.А., ред. *Соматоневрология*. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2009.
15. 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—229.
17. Моисеев В.С. *Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
18. Мерзлякин Н.В., Бражникова Н.А., Цхай В.Ф. *Панкреатит*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
21. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г., Коломейцев О.А. Гепатотоксичность лекарственных препаратов у онкологических больных. *Вестник интенсивной терапии*. 2004; 3: 1—6.
26. Маев И.В. *Хронический панкреатит*. Руководство. М.: Медицина; 2004.
35. Агапов К. В. *Диагностика и лечение панкреонекроза. Экономическое обоснование рациональной хирургической тактики: Дис. ... д-ра мед. наук*. М.; 2012.

REFERENCES

1. Martynov Yu.S., Malkova E.V., Kuznetsov V.N. Neurological complications of pancreatitis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1974; 74 (6): 85—9. (in Russian)
2. Georget E.J. *Physiologie du systeme nerveux et specialement du cerveau recherches sur les maladies nerveuses en general, et en particulier sur le siege, la nature et le traitement de l'hysterie, de l'hypochondrie, de l'epilepsie et de l'asthme convulsif*. Tome 2. Paris: J.B. Bailliere; 1821. (in French)
3. Skoromets A.A., ed. *Somatonevrologiya. [Somatonevrologiya]: Guide for Physicians*. St. Petersburg: SpetsLit; 2009. (in Russian)
4. Rothermich N.O., Von Haam E. Pancreatic encephalopathy. *J. Clin. Endocrinol.* 1941; 1: 872—3.
5. Sharf B., Bental E. Pancreatic encephalopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1971; 34 (3): 357—61.
6. Akwe J.A., Westney G.E., Fongeh T.S. Pancreatic encephalopathy. *Am. J. Case Rep.* 2008; 9: 399—403.
7. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic pancreatitis. *Am. Fam. Physician*. 2007; 76 (11): 1679—88.
8. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Ohkubo T., Shiojiri T., Matsunaga T. Severe diffuse white matter lesions in a patient with pancreatic encephalopathy. *J. Neurol.* 2004; 251: 476—8.
14. Sharma V., Sharma R., Rana S.S., Bhasin D.K. Pancreatic encephalopathy: an unusual cause of asterixis. *JOP*. 2014; 15 (4): 383—4.
15. Savel'ev V.S., Filimonov M.I., Burnevich S.Z. Acute pancreatitis. In: Savel'ev V.S., Kirienko A.I., eds. *Clinical Surgery: National Leadership. [Klinicheskaya khirurgiya: Natsional'noe rukovodstvo]*. Vol. II. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 196—229. (in Russian)
16. Neoptolemos J.P., Bhutani M.S. *Fast facts: Diseases of the pancreas and biliary tract*. Oxford: Health press; 2006.
17. Moiseev V.S. *Alcoholic Disease. The Defeat of the Internal Organs. [Alkohol'naya bolezni. Porazhenie vnutrennikh organov]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
18. Merzlikin N.V., Brazhnikova N.A., Tskhay V.F. *Pancreatitis. [Pancreatit]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)

19. Abraham C., Hart J., Locke S.M., Baker A.L. A case of indometacin-induced acute hepatitis developing into chronic autoimmune hepatitis. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 5 (3): 172—6.
20. Tenenbein M.S., Tenenbein M. Acute pancreatitis due to erythromycin overdose. *Pediatr. Emerg. Care.* 2005; 21 (10): 675—6.
21. Larionova V.B., Gorozhanskaya E.G., Kolomeytssev O.A. Hepatotoxicity drugs in cancer patients. *Vestnik intensivnoy terapii.* 2004; 3: 1—6. (in Russian)
22. Carnovale A., Rabitti P.G., Manes G., Esposito P., Pacelli L., Uomo G. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? *JOP.* 2005; 6 (5): 438—44.
23. Kullmann F., Hollerbach S., Holstege A., Schölmerich J. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J. Hepatol.* 1995; 22 (1): 101—10.
24. Tsai H.H., Hsieh C.H., Liou C.W., Chen S.D., Huang C.R., Chang W.N. Encephalopathy and acute axonal sensorimotor polyneuropathy following acute pancreatitis: a case report and review of the literature. *Pancreas.* 2005; 30 (3): 285—7.
25. Guardia S.N., Bilbao J.M., Murray D., Warren R.E., Sweet J. Fat embolism in acute pancreatitis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1989; 113 (5): 503—6.
26. Maev I.V. *Chronic Pancreatitis. [Khronicheskiy pankreatit]: Guide.* Moscow: Meditsina; 2004. (in Russian)
27. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metabol. Brain Dis.* 2002; 17 (4): 221—7.
28. 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.
29. Arana-Guajardo A.C., Cámara-Lemarroy C.R., Rendón-Ramírez E.J., Jaquez-Quintana J.O., Góngora-Rivera J.F., Galakza-Delgado D.A. Wernicke encephalopathy presenting in a patient with severe acute pancreatitis. *JOP.* 2012; 13 (1): 104—7.
30. Raraty M.G., Murphy J.A., McLoughlin E., Smith D., Criddle D., Sulton R. Mechanisms of acinar cell injury in acute pancreatitis. *Scand. J. Surg.* 2005; 94 (2): 89—96.
31. Farkas G., Marton J., Nagy Z., Mandi Y., Takacs T., Deli M.A. 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. *Neurosci. Lett.* 1998; 242 (3): 147—50.
32. Zhang X.P., Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2007; 6 (2): 134—40.
33. Lekhra O.P., Maheshwari A., Rathore Y., Athale S. Page postpartum pancreatic encephalopathy — a rare case. *J. Dent. Med. Sci.* 2013; 6 (2): 41—3.
34. 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.
35. Agapov K.V. *Diagnosis and Treatment of Pancreatic Necrosis. Economic Substantiation of Rational Surgical Tactics: Diss.* Moscow; 2012. (in Russian)
36. Banks P.A., Freeman M.L., Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (10): 2379—400.
37. Aufenanger J., Samman M., Quintel M., Fassbender K., Zimmer W., Bertsch T. Pancreatic phospholipase A2 activity in acute pancreatitis: a prognostic marker for early identification of patients at risk. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002; 40 (3): 293—7.
38. Li Z.Y., Hu Y.L., Zhao Y.R. Pancreatic encephalopathy. *Chin. J. Hepatobiliary Surg.* 1999; 5: 142—3.
39. Basit S., Elsas T., Kvistad K.A., Høsoien L.S. Wernicke's encephalopathy because of pancreatitis in a young boy. *Acta Ophthalmol.* 2011; 89 (8): e656—7.
40. Pandol S.J. Acute pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2005; 21 (5): 538—43.
41. Zhang X.P., Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2007; 6 (2): 134—40.
42. Shi X., Gao N.R., Guo Q.M., Yang Y.U., Huo M.D., Hu H.L. et al. Relationship between overexpression of NK-1R, NK-2R and intestinal mucosal damage in acute necrotizing pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9 (1): 160—4.
43. Kilian M., Gregor J.L., Heukamp I., Wagner G., Walz M.K., Schimke I. et al. Early inhibition of prostaglandin synthesis by n-3 fatty acids determinates histologic severity of necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 2009; 38 (4): 436—41.
44. Johnson C.D., Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut.* 2004; 53 (9): 1340—4.
45. Sole-Domenech S., Sjøvall P., Vukojevic V., Fernando R., Codita A., Bogdanovic N. et al. Localization of cholesterol, amyloid and glia in Alzheimer's disease transgenic mouse brain tissue using time-of-flight secondary ion mass spectrometry (ToF-SIMS) and immunofluorescence imaging. *Acta Neuropathol.* 2013; 125 (1): 145—57.

Поступила 06.11.15
Принята к печати 24.11.15