



Прогностическая модель риска развития энцефалопатии у пациентов с алиментарным панкреонекрозом

В. С. МИХИН, Н. Ш. БУРЧУЛАДЗЕ, А. С. ПОПОВ, М. И. ТУРОВЕЦ, И. В. МИХИН, А. В. КИТАЕВА

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: разработать прогностическую модель оценки риска развития энцефалопатии (ЭП) у пациентов с алиментарным панкреонекрозом.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование на базе клиники факультетской хирургии ВолгГМУ за период с 2010 по 2020 г. Для построения модели прогнозирования риска развития панкреатической ЭП использовали логистический регрессионный анализ.

Результаты. Всего в исследование включено 429 пациентов. Определено, что у большинства больных ЭП манифестировала в 1-е, 2-е или 3-и сут после госпитализации. Статистически значимая прогностическая модель зависимости риска развития ЭП от клинично-демографических переменных показала, что увеличение тяжести состояния пациентов (по шкале SOFA) на 1 балл повышало риск в 1,9 раза, а повышение уровней билирубина на 1 мкмоль/л и мочевины на 1 ммоль/л увеличивало риск ЭП на 8 и 28% соответственно. При неалкогольном панкреонекрозе, по сравнению с алкогольным генезом заболевания, и при использовании раннего (до 3 сут) энтерального питания наблюдали статистически значимое снижение риска развития ЭП на 175,5 и 137% случаев. Специфичность и чувствительность модели составили 78,7 и 82,8% соответственно.

Выводы. При алиментарном панкреонекрозе усугубление тяжести состояния пациента, алкогольный генез заболевания, прогрессирование признаков печеночной и почечной недостаточности статистически значимо увеличивали риск развития ЭП. В то же время раннее энтеральное питание способствовало значимому снижению риска этого осложнения. Представленная прогностическая модель рекомендуется к применению в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: алиментарный панкреонекроз, энцефалопатия панкреатическая, прогностическая модель, факторы риска панкреатической энцефалопатии

Для цитирования: Михин В. С., Бурчуладзе Н. Ш., Попов А. С., Туровец М. И., Михин И. В., Китаева А. В. Прогностическая модель риска развития энцефалопатии у пациентов с алиментарным панкреонекрозом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 22-30. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-22-30

Predictive Risk Model for the Development of Encephalopathy in Patients with Nutritional Pancreatic Necrosis

V. S. MIKHIN, N. SH. BURCHULADZE, A. S. POPOV, M. I. TUROVETS, I. V. MIKHIN, A. V. KITAEVA

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

ABSTRACT

The objective: to develop a predictive model for assessing the risk of developing encephalopathy (EP) in patients with nutritional pancreatic necrosis.

Subjects and Methods. A single-center prospective cohort study was conducted at Faculty Surgery Clinic of Volgograd State Medical University from 2010 to 2020. Logistic regression analysis was used to build a model for predicting the risk of developing EP.

Results. A total of 429 patients were included in the study. It was determined that in the majority of patients EP manifested in the first three days after hospitalization. A statistically significant predictive model of correlation of the risk to develop EP with clinical and demographic variables showed that an increase in the severity of the patient's condition (according to the SOFA scale) by 1 point increased the risk by 1.9 times, and an increase in bilirubin levels by 1 $\mu\text{mol/l}$, and urea by 1 mmol/l increased the risk of AED by 8.0% and 28.0%, respectively. In non-alcoholic pancreatic necrosis, compared with the alcoholic genesis of the disease, and when using early (before day 3) enteral nutrition, there was a significant reduction in the risk of developing EP by 175.5% and 137% of cases. The specificity and sensitivity of the model were 78.7% and 82.8%, respectively.

Conclusions. In nutritional pancreatic necrosis, an increase in the severity of the patient's condition, alcoholic genesis of the disease, progression of signs of liver and kidney failure significantly increased the risk of developing EP. At the same time, early enteral nutrition contributed to a significant reduction in the risk of this complication. The presented predictive model is recommended to be used in routine clinical practice.

Key words: nutritional pancreatic necrosis, encephalopathy, predictive model, risk factors for pancreatogenic encephalopathy

For citations: Mikhin V. S., Burchuladze N. Sh., Popov A. S., Turovets M. I., Mikhin I. V., Kitaeva A. V. Predictive risk model for the development of encephalopathy in patients with nutritional pancreatic necrosis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 22-30. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-22-30

Для корреспонденции:
Туровец Михаил Иванович
E-mail: turovets_aro@mail.ru

Correspondence:
Mikhail I. Turovets
Email: turovets_aro@mail.ru

Энцефалопатия (ЭП) панкреатическая – грозное осложнение деструктивного панкреатита, частота встречаемости которого, по данным некоторых авторов, достигает до 35% случаев, а смертность при развитии этого состояния может возрастать до 70% [2, 6, 16]. Однако, несмотря на высокую клиническую значимость и актуальность проблемы, в настоящее время нет разработанных алгоритмов

диагностики и прогнозирования этого состояния. В 1923 г. Э. Л. Лоуэлл описал ЭП как отклонение психического статуса у пациентов с острым панкреатитом. Н. О. Ротермих в 1941 г. связывал нарушения ментального статуса, такие как пространственная дезориентация, транс, возбуждение с бредом и галлюцинации у пациента с острым панкреатитом, с присоединением панкреатической ЭП.

Ряд авторов описывают ЭП как осложнение деструктивного панкреатита, которое проявляется различными симптомами поражения центральной нервной системы как в фазу токсемии, так и на более поздних сроках, на фоне энзимемии. В патогенезе ЭП ведущую роль играют выброс в кровь активированных панкреатогенных ферментов и явления вторичной массивной цитокинемии [2, 3, 17].

Разнообразие клинической симптоматики и отсутствие достоверных лабораторно-инструментальных маркеров ЭП значительно затрудняют возможности диагностики и предупреждения развития этого грозного осложнения и в значительной степени влияют на отрицательные исходы панкреонекроза (ПН). Вместе с тем в настоящий момент в доступных источниках литературы тема раскрыта недостаточно, отсутствуют серьезные клинические исследования, а публикации в большинстве случаев представлены в виде описаний отдельных клинических примеров или испытаний на животных [11, 12, 14, 18].

Цель исследования: разработка прогностической модели оценки риска развития ЭП у пациентов с алиментарным ПН.

Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование на базе клиники факультетской хирургии ВолгГМУ за период с 2010 по 2020 г. Проанализированы результаты лечения 507 пациентов от 18 до 94 лет, у которых был диагностирован ПН. У всех больных получено информированное согласие на включение их в эксперимент и публикацию полученных результатов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ВолгГМУ (протокол № 031 – 2010 от 06.02.2010 г., экспертное заключение № 031/6).

Дизайн исследования представлен на рис.

Критерии включения: возраст более 18 лет, доказанные случаи алиментарного ПН. Критерии исключения: больные с ПН другой этиологии, пациенты с хронической ишемией головного мозга III степени, больные с фатальным исходом от синдрома ранней полиорганной/органной недостаточности (панкреатогенный шок), острого инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения в первую фазу заболевания, а также отказ пациента от участия в исследовании.

Из исследования исключены 69 пациентов с признаками, соответствующими критериям исключения: у 19 больных ПН был следствием холедохолитиаза (вклинения камня в большой дуоденальный сосочек), у 29 – послеоперационный ПН, у 15 – ПН диагностирован после эндоскопических транспапиллярных вмешательств, у 2 – ПН был посттравматической этиологии, у 4 пациентов выявлены клинические признаки хронической ишемии головного мозга III степени. Также из исследования исключены 9 пациентов с летальным исходом



Рис. Диаграмма распределения пациентов

Fig. Patients distribution chart

до 3-х сут после госпитализации на фоне развития ранней полиорганной/органной недостаточности.

В итоге проанализированы результаты лечения 429 больных. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от причины возникновения панкреатита: в основную группу включили пациентов с алкоголь-ассоциированным ПН (ААПН-группа, $n = 170$), в контрольную группу – пациентов с неалкогольным ПН (НАПН-группа, $n = 259$).

При поступлении пациентов в стационар учитывали демографические показатели: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ); сопутствующую патологию (ишемическую болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), перманентную форму фибрилляции предсердий (ФП), гипертоническую болезнь (ГБ), сахарный диабет 2-го типа (СД), хроническую обструктивную болезнь легких, ожирение, холелитиаз, желтуху). Также определяли индекс коморбидности Чарльсона [7]. Исследовали исходные лабораторные показатели: гематокрит, уровень гемоглобина, лейкоцитов, креатинина, мочевины, билирубина крови. Оценивали количество и характер выполненных оперативных вмешательств, длительность госпитализации и уровень госпитальной летальности.

Исходя из определения, любые проявления психопатологической продукции (дезориентация в месте, времени и собственной личности) у пациентов с ПН мы расценивали как ЭП.

Стратификацию в подгруппы с ЭП и без наличия этого осложнения у пациентов с делириозоподобными состояниями проводили с помощью шкалы САМ-ICU как наиболее простой в использовании и часто применяемой в отделениях интенсивной тера-

пии [8, 9]. Изменение уровня сознания пациентов, верифицированное при использовании Glasgow Coma Scale, считали проявлением ЭП только при исключении иных причин церебральных нарушений [15].

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corporation, USA). Все переменные проверялись на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для описательной и сравнительной статистики переменных, отвечающих закону нормального распределения, применяли параметры среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$), при ином распределении – медиану с межквартильным интервалом [Me (IQR)]. При сравнении количественных переменных несвязанных групп использовали U-критерий Манна – Уитни (при отклонении от Гаусса распределения вероятностей) и t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении переменных). Для сравнительного анализа качественных данных несвязанных групп применяли точный критерий Фишера или отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95%-ным ДИ). Достоверность изме-

нений переменных связанных групп проверяли критерием Вилкоксона. С целью обнаружения вероятности возникновения какого-то события на фоне сочетания нескольких количественных или категориальных ковариат применяли логистический регрессионный анализ. Статистически значимым различием считали значения $p < 0,05$ или 95%-ный ДИ, не включающий в себя 1,0.

Результаты

Клинико-демографические переменные групп исследования, характер сопутствующей патологии, лабораторные показатели на момент поступления в стационар представлены в табл. 1. В основной группе женщин было значительно меньше, чем мужчин: 19 (11,2%) против 151 (88,8%) больного (ОШ = 0,09, 95%-ный ДИ 0,05–0,16, $p < 0,001$), что объясняется гендерными различиями распространения хронического алкоголизма.

Средний возраст пациентов в основной группе также был значимо ниже, чем в контрольной ($40,5 \pm 0,92$ против $56,60 \pm 1,06$, $p < 0,001$). В связи с наличием в НАПН-группе более возрастных пациентов статистически значимо чаще выявляли ИБС (ОШ = 3,0,

Таблица 1. Клинико-демографические переменные групп исследования

Table 1. Clinical and demographic variables of study groups

Переменная	Основная группа, $M \pm SD$ ($n = 170$)	Контрольная группа, $M \pm SD$ ($n = 259$)	p
Женщины, n (%)	19 (11,2)	149 (57,5)	< 0,001**
Мужчины, n (%)	151 (88,8)	110 (42,5)	
Возраст, лет	$40,5 \pm 0,9$	$56,6 \pm 1,1$	< 0,001*
До 40 лет, n (%)	90 (52,9)	43 (16,6)	< 0,001**
41–60 лет, n (%)	70 (41,2)	110 (42,5)	0,842**
Более 60 лет, n (%)	10 (5,9)	106 (40,9)	< 0,001**
ИМТ, кг/м ²	$27,9 \pm 1,7$	$27,0 \pm 0,9$	0,721*
SOFA, баллы	$10,3 \pm 0,2$	$10,2 \pm 0,2$	1,000*
Коморбидность			
Индекс коморбидности Чарльсона, у. е.	$1,86 \pm 0,10$	$3,41 \pm 0,10$	< 0,001*
ИБС, n (%)	31 (18,2)	107 (41,3)	< 0,001**
ПИКС, n (%)	3 (1,8)	19 (7,3)	0,012**
ФП, n (%)	4 (2,4)	16 (6,2)	0,099**
ГБ, n (%)	55 (32,4)	152 (58,7)	< 0,001**
СД, n (%)	10 (5,9)	25 (9,7)	0,207**
ХОБЛ, n (%)	25 (14,7)	30 (11,6)	0,377**
Хронический гепатит, n (%)	23 (13,5)	13 (5,0)	0,002**
Ожирение, n (%)	9 (5,3)	28 (10,8)	0,053**
Холелитиаз, n (%)	16 (9,4)	116 (44,8)	< 0,001**
Желтуха, n (%)	23 (13,5)	52 (20,1)	0,092**
Лабораторные показатели при госпитализации			
Гемоглобин, г/л	$136,60 \pm 2,67$	$138,20 \pm 1,57$	0,751*
Гематокрит, у. е.	$40,80 \pm 0,93$	$41,50 \pm 0,52$	0,698*
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$11,20 \pm 0,55$	$12,3 \pm 0,4$	0,062*
Креатинин, мкмоль/л	$122,3 \pm 12,1$	$93,9 \pm 3,4$	0,163*

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Переменная	Основная группа, М ± SD (n = 170)	Контрольная группа, М ± SD (n = 259)	p
Мочевина, ммоль/л	6,5 ± 0,4	6,1 ± 0,3	0,372*
Билирубин, мкмоль/л	26,5 ± 4,5	27,4 ± 2,2	0,383*
Нойко-день, сут	30,1 ± 2,3	28,4 ± 1,5	0,791*
Энцефалопатия			
Частота развития, n (%)	54 (31,8)	48 (18,5)	0,003**
Дебют ЭП, сут	3,0 ± 3,1	3,9 ± 5,1	0,259*
Длительность ЭП	6,5 ± 5,0	9,9 ± 20,3	0,240*
Летальность, n (%)	19 (11,2)	26 (10,0)	0,748**

Примечание: * – t-критерий Стьюдента; ** – точный критерий Фишера; SOFA – шкала тяжести состояния; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – постоянная форма фибрилляция предсердий; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет 2-го типа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЭП – энцефалопатия

95%-ный ДИ 1,91–4,84, $p < 0,001$), ПИКС (ОШ = 4,4, 95%-ный ДИ 1,27–15,35, $p = 0,012$), ГБ (ОШ = 3,0, 95%-ный ДИ 1,97–4,48, $p < 0,001$) и холелитиаз (ОШ = 7,8, 95%-ный ДИ 4,39–13,91, $p < 0,001$), что объясняет статистически значимо более высокий индекс коморбидности Чарльсона ($3,41 \pm 0,12$ против $1,86 \pm 0,13$ у. е., $p < 0,001$). Статистически значимых различий в лабораторных показателях на момент поступления не было.

Диагностировали ЭП статистически значимо чаще в ААПН-группе (ОШ = 2,05, 95%-ный ДИ 1,30–3,23, $p = 0,003$), при этом у всех пациентов дебют этого осложнения наблюдался на 3–4-е сут госпитализации. Длительность психопродукции в группах сравнения была соизмерима ($p = 0,240$).

У 334 пациентов (из которых у 268 больных – в первые 3 сут), вошедших в исследование, было

выполнено 634 различных оперативных вмешательств: в основной группе – 272, в контрольной – 362 (табл. 2). Их проводили как в асептическую фазу болезни, так и в фазу гнойно-септических осложнений. Число и характер анестезий, а также частота применения некоторых методов интенсивной терапии также приведены в табл. 2.

Статистически значимых различий в характере оперативных манипуляций не выявлено ($p = 0,131–0,855$). Вместе с тем в основной группе значимо чаще применяли методику комбинированной анестезии (в 59,2% против 49,2% случаев, ОШ = 1,5, 95%-ный ДИ 1,09–2,07, $p = 0,012$), а в контрольной группе чаще использовали тотальную внутривенную анестезию (в 3,6% против 1,1% наблюдений, ОШ = 3,3, 95%-ный ДИ 0,93–12,01, $p = 0,088$). В послеоперационном периоде потребность в прод-

Таблица 2. Характер оперативных вмешательств, анестезий и примененных методов интенсивной терапии в исследовательских группах

Table 2. The nature of surgical interventions and anesthesiology and resuscitation benefits in patients of study groups

Переменная	ААПН-группа, n (%) (n = 272)	НАПН-группа, n (%) (n = 362)	p**
Оперативные вмешательства			
Санационная лапароскопия	128 (47,1)	173 (47,8)	0,855
ЛХС	23 (8,5)	42 (11,6)	0,196
ЛХЭ	6 (2,2)	13 (3,6)	0,311
Лапаротомия	27 (9,9)	24 (6,6)	0,131
Лапаротомия из мини-доступа	28 (10,3)	44 (12,2)	0,465
Секвестрэктомия	60 (22,0)	66 (18,2)	0,232
Анестезиологические и реанимационные пособия			
Анестезиологическое пособие (на одного пациента), Ме (IQR)	1,6 (0,8; 3,9)	1,4 (0,6; 4,1)	0,340*
Комбинированная анестезия	161 (59,2)	178 (49,2)	0,012
Тотальная внутривенная анестезия	3 (1,1)	13 (3,6)	0,088
Сочетанная анестезия	2 (0,7)	4 (1,1)	0,634
Седация и наркотические анальгетики	47 (17,3)	90 (24,8)	0,022
Эпидуральная анальгезия	59 (21,7)	77 (21,3)	0,898
Длительность ЭА, ч, Ме (IQR)	77,3 (71,2; 84,1)	85,9 (79,8; 91,9)	0,337*

Таблица 2. Окончание
Table 2. Ending

Переменная	ААПН-группа, n (%) (n = 272)	НАПН-группа, n (%) (n = 362)	p**
Продленная ИВЛ	22 (12,9)	14 (5,4)	0,007
Длительность ИВЛ, ч, Ме (IQR)	43,7 (29,1; 57,9)	60,0 (44,6; 76,4)	0,163*

Примечание: * – U-критерий Манна – Уитни; ** – точный критерий Фишера; Ме – медиана; IQR – межквартильный интервал; ЛХС – лапароскопическая холецистостомия; ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЭА – эпидуральная анальгезия

ленной искусственной вентиляции легких была статистически значимо выше в ААПН-группе (в 12,9% против 5,4% случаев, ОШ = 2,2, 95%-ный ДИ 1,09–4,39, $p = 0,007$). Сильнодействующие вещества (седативные препараты и наркотические анальгетики) значимо чаще применяли в группе пациентов с НАПН (у 90 (24,8%) против 47 (17,3%) больных ААПН-группы, ОШ = 1,6, 95%-ный ДИ 1,06–2,36, $p = 0,022$). Факторы риска развития ЭП отражены в табл. 3.

Чаще, но статистически незначимо, ЭП диагностировали у пациентов старше 60 лет (по сравнению с больными до 40 лет, ОШ = 1,55, 95%-ный ДИ 0,87–2,76, $p = 0,097$) и у женщин (ОШ = 1,05,

95%-ный ДИ 0,67–1,67, $p = 0,817$). Время госпитализации от начала заболевания также не влияло на инцидентность панкреатической ЭП ($p = 0,821$). На частоту развития этого осложнения не оказывало и применение ЭА до 3-х сут после поступления в стационар ($p = 0,821$), но использование эпидуральной анальгезии с 1-х сут госпитализации способствовало снижению риска ЭП с 24,7 до 21,1% случаев (ОШ = 0,81, 95%-ный ДИ 0,32–2,06, $p = 0,819$). Использование хирургических методов лечения в первые 3 сут пребывания в стационаре повысило риск развития ЭП с 20,5 до 25,7% случаев (ОШ = 1,34, 95%-ный ДИ 0,84–2,16, $p = 0,242$), при этом характер оперативного вмешательства не

Таблица 3. Факторы риска развития энцефалопатии при панкреатите
Table 3. Risk factors for the development of EP

Фактор	Частота развития ЭП, n/N (%)	p*
Пациент-зависимый фактор		
Возраст		
До 40 лет	29/133 (21,8)	
41–60 лет	38/180 (21,1)	0,890 (с «до 40 лет»)
Более 60 лет	35/116 (30,2)	0,147 (с «до 40 лет»); 0,097 (с «41–60 лет»)
Пол		
Женщины, n (%)	41/168 (24,4)	0,817
Мужчины, n (%)	61/261 (23,4)	
Время госпитализации от начала заболевания		
До 24 ч	51/219 (23,3)	0,821
Более 24 ч	51/210 (24,3)	
Процедурозависимый фактор (первые 3 сут)		
Эпидуральная анальгезия		
Да	29/123 (23,6)	1,000
Нет	73/306 (23,9)	
С 1-х сут	8/38 (21,1)	0,819
Со 2–3 сут	21/85 (24,7)	
Энтеральное питание		
Да	19/211 (9,0)	< 0,001
Нет	83/218 (38,1)	
Оперативное вмешательство		
Да	69/268 (25,7)	0,242
Нет	33/161 (20,5)	
Лапароскопия	65/252 (25,8)	1,000
Лапаротомия	4/16 (25,0)	

Примечание: * – точный критерий Фишера

имел существенного значения. Доказано статистически значимое снижение риска панкреатической ЭП у больных, у которых использовали раннее (до 3-х сут) энтеральное питание: до 9,0% против 38,1% пациентов, у которых энтеральную нутритивную поддержку проводили в более поздние сроки (ОШ = 0,16, 95%-ный ДИ 0,09–0,28, $p < 0,001$).

Также был проведен сравнительный анализ 3-дневной динамики лабораторных показателей (табл. 4).

Динамика большинства изученных лабораторных показателей у пациентов, у которых ПН осложнилась развитием ЭП, и больных без этого осложнения значимо не отличалась. В обеих группах до 3-х сут наблюдалось значимое снижение уровней гемоглобина, гематокрита, лейкоцитемии и общего белка ($p < 0,05$).

Оценить зависимость степени риска развития ЭП по отдельным ковариатам не представлялось возможным, поэтому было решено выполнить логистический регрессионный анализ (табл. 5). Для построения прогностической модели использовали следующие параметры: пол, возраст, ИМТ, этиология ПН (алкогольный, неалкогольный), количество суток до поступления в стационар, индекс коморбидности Чарльсона, динамика лабораторных показателей за 3 сут (гематокрита, гемоглобина, лейкоцитемии, уровней креатинина, мочевины, билирубина плазмы крови), наличие холелитиаза, применение грудной эпидуральной анальгезии.

Выявлено, что риск развития ЭП значимо зависит от клинико-демографических переменных, которые можно описать уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \text{ где } z = -6,09 - 1,75 \times X_{\text{НАПН}} + 0,08 \times X_{\text{Билирубин}} + 0,28 \times X_{\text{Мочевина}} + 0,64 \times X_{\text{SOFA}} - 1,37 \times X_{\text{РЭП}} [p - \text{вероятность развития ЭП (\%)}, X_{\text{НАПН}} - \text{неалкогольный панкреонекроз}, X_{\text{РЭП}} - \text{раннее энтеральное питание (да = 1, нет = 0)}].$$

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель определяет 56,9% дисперсии вероятности развития ЭП. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такие факторы, как уровни мочевины, билирубина и тяжесть состояния пациента, имеют прямую связь с вероятностью развития ЭП. Увеличение уровня билирубина на 1 мкмоль/л и мочевины на 1 ммоль/л повышало шансы развития ЭП на 8 и 28% соответственно, а повышение тяжести состояния больных (по шкале SOFA) – в 1,9 раза. При ПН, не связанном с алкогольным эксцессом, по сравнению с алкоголь-ассоциированным ПН, риск развития ЭП снижался на 175%. Раннее энтеральное питание также способствовало снижению этого риска на 137%. Специфичность и чувствительность модели составили 78,7 и 82,8% соответственно. Из прогностической модели исключены статистически незначимые переменные.

По полученным данным, развитие ЭП значимо не влияло на среднее время госпитализации [$28,8 \pm 2,5$ против $29,2 \pm 1,5$ сут – у пациентов без ЭП ($p = 0,981$)], но при развитии этого осложнения статистически значимо повысились длительность нахождения в палатах интенсивной терапии с $3,5 \pm 0,3$ (у больных без ЭП) до $5,3 \pm 0,4$ сут ($p < 0,001$) и летальность с 4,3% (14/327) до 30,4%

Таблица 4. Трехдневная динамика лабораторных показателей у больных с ЭП и у пациентов без этого осложнения

Table 4. Three-day changes of laboratory parameters in patients with EP and in patients without this complication

Группа	Лабораторный показатель	1-е сут, Ме (IQR)	3-и сут, Ме (IQR)	p^*
Пациенты без ЭП	Гемоглобин, г/л	140 (125; 152)	128 (116; 140)	$< 0,001$
	Гематокрит, %	41 (37; 45)	38 (34; 42)	$< 0,001$
	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,4 (8,2; 14,3)	9,5 (6,8; 12,5)	$< 0,001$
	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	197 (148; 250)	187 (132; 247)	0,260
	АЧТВ, с	32 (27; 36)	34 (29; 40)	0,068
	Билирубин, мкмоль/л	17,0 (12; 33,5)	15,0 (10; 27,3)	$< 0,001$
	Креатинин, мкмоль/л	87,0 (70; 102)	89,0 (74; 107)	0,176
	Мочевина, ммоль/л	5,0 (4; 7)	5,0 (3,7; 7)	0,454
	Белок, г/л	69 (61; 76)	60 (55; 67)	$< 0,001$
Пациенты с ЭП	Гемоглобин, г/л	140 (120; 150)	127,5 (116; 144)	$< 0,001$
	Гематокрит, %	42 (36; 44,5)	39 (32; 43)	$< 0,001$
	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,9 (8,5; 16,2)	9,4 (7,4; 11,8)	0,003
	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	189 (130; 287)	170 (120; 213)	0,042
	АЧТВ, с	32 (26,5; 42,5)	35 (31; 38)	0,242
	Билирубин, мкмоль/л	17,5 (11,3; 17,5)	14,5 (10; 21)	0,112
	Креатинин, мкмоль/л	105,0 (82; 146)	92 (72,5; 130,5)	0,026
	Мочевина, ммоль/л	6,5 (5; 10,3)	7,0 (4,6; 11)	0,335
	Белок, г/л	62 (57,3; 73,5)	58,5 (52; 65)	0,008

Примечание: * – критерий знаковых рангов Вилкоксона

Таблица 5. Прогностическая модель зависимости риска развития ЭП от клинико-демографических переменных (логистическая регрессия)

Table 5. The predictive model of the dependence of the risk of developing EP on clinical and demographic variables (logistic regression)

Риск развития ЭП	Переменные в уравнении						
	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95%-ный ДИ для Exp (B)
	НАПН	-1,750	0,645	7,350	0,007	0,174	0,05–0,62
	Билирубин	0,080	0,026	9,164	0,002	1,083	1,03–1,14
	Мочевина	0,278	0,114	5,947	0,015	1,320	1,06–1,65
	SOFA	0,644	0,172	14,095	0,000	1,905	1,36–2,67
	РЭП	-1,370	0,679	4,077	0,043	0,254	0,07–0,96
	Константа	-6,095	1,857	10,769	0,001	0,002	
	Сводка для модели						
	Модель	-2 Log		R ^{2a}		R ^{2b}	
		66,078 ^b		0,407		0,569	

Примечание: НАПН – неалкогольный панкреонекроз; РЭП – раннее энтеральное питание; B – коэффициент регрессии; R^{2a} – R-квадрат Кокса и Снелла; R^{2b} – R-квадрат Найджелкерка

(31/102) наблюдений ($p < 0,001$), что имеет большое клиническое значение.

Обсуждение

К настоящему времени отсутствует четкий диагностический алгоритм для верификации ЭП. Необходимость в ранней дифференциации этого осложнения с иными состояниями, вызывающими неврологическую симптоматику (ЭП Вернике, алкогольный делирий, синдром задней обратимой ЭП – PRES-синдром, печеночная ЭП), для улучшения клинического исхода не вызывает сомнения [1, 5, 6, 13].

В доступной литературе сведений о крупных исследованиях на данную тематику нет, а публикации, посвященные ЭП, являются либо описанием клинических случаев, либо данными о результатах опытов на животных. Это вызывает определенную стагнацию в дальнейшем изучении церебральных нарушений при ПН. Вместе с тем есть ряд публикаций, в которых авторы представляют данные о поиске различных биохимических маркеров ЭП.

Группа авторов во главе с W. B. Xu (2019) сообщает о значительном повышении концентрации фибриноген-подобного белка 2 в сыворотке крови пациентов с церебральными нарушениями на фоне острого панкреатита. Чувствительность и специфичность теста были достаточно высоки – 79,6 и 66,7% соответственно [16]. В различных российских и зарубежных источниках показана роль фосфолипазы A2 (ФЛА2) как энзима, играющего главную роль в патогенезе ЭП. Активная форма этого фермента при выбросе в кровь влияет на различные звенья патогенеза панкреатогенной ЭП: нарушает высвобождение ацетилхолина и, как следствие, снижает проводимость нервных импульсов, вызывает вторичную гипоксемию посредством нарушения выработки сурфактанта в легких, активируя тромбоциты и лейкоциты, участвует в формировании

капилляростаза, имеет прямое повреждающее действие на миелин, вызывает повреждение гематоэнцефалического барьера и отек мозга [4, 10].

Цитокиновый каскад, развивающийся при ПН, вызывает повреждение миелина и вторичный отек головного мозга. При этом основными провоспалительными цитокинами являются ФНО-α и ИЛ-1β. Причем ФНО-α, помимо прямого повреждающего действия на гематоэнцефалический барьер, вызывает активацию ФЛА2, тем самым дополнительно усугубляя патогенез ЭП [3, 4, 17].

Вместе с тем представленные в приведенных публикациях возможные маркеры и предикторы развития ЭП не всегда доступны для лабораторной оценки в общеклинической практике ввиду высокой стоимости или невозможности проведения рутинного лабораторного скрининга из-за отсутствия необходимого оборудования. Поэтому в нашем исследовании мы предприняли попытку сделать акцент на доступных повсеместно клинических показателях и разработали модель расчета риска развития панкреатогенных церебральных расстройств, которую могут применять в практике клиницисты.

В связи с этим, по результатам проведенного исследования, для предупреждения развития панкреатогенных церебральных нарушений у пациентов высокого риска мы рекомендуем начинать энтеральное питание как можно раньше, а также рассмотреть возможность применения эпидуральной анальгезии с 1-х сут после госпитализации в стационар.

Вместе с тем это исследование имеет свои ограничения. Во-первых, в него были включены пациенты только с алиментарным ПН. У больных с ПН другой этиологии (послеоперационный, посттравматический или билиарный) может быть смещение прогностических критериев риска развития ЭП. Во-вторых, эта работа основана на анализе данных одной лечебной базы. Для подтверждения полученных результатов и повышения уровня доказа-

тельности необходимо провести многоцентровое рандомизированное исследование.

Выводы

Риск развития ЭП возрастает при алкогольном генезе ПН, увеличении показателей билирубина и мочевины, а также повышении тяжести состояния

пациентов по интегральной балльной шкале SOFA в течение 3 сут после госпитализации.

Применение раннего энтерального питания в комплексной терапии ПН значительно снижает риск развития ЭП.

Представленная прогностическая модель рекомендуется к применению в рутинной клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельх Л. С., Никитина Е. В., Страх О. П. и др. Верификация и коррекция печеночной энцефалопатии у больных с острым панкреатитом // World Science. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 38–43.
2. Дамулин И. В., Струценко А. А., Огурцов П. П. и др. Панкреатическая энцефалопатия: клинико-патогенетические и диагностические аспекты // Вестник Клуба панкреатологов. – 2017. – Т. 37, № 4. – С. 33–39. doi.org/10.33149/vkp.2017.04.05.
3. Agarwal N., Dabria T. Intracerebral hemorrhage in the setting of acute pancreatitis // J. Adv. Med. Dent. Sci. Res. – 2019. – Vol. 12, № 7. – P. 64–65.
4. Akwe J. A., Westney G. E., Fongeh T. S. Pancreatic encephalopathy // Am. J. Case Rep. – 2008. – № 9. – P. 399–403.
5. Bouchaala K., Bahloul M., Bradii S. et al. Acute pancreatitis induced by diabetic ketoacidosis with major hypertriglyceridemia: report of four cases // Case Rep. Crit. Care. – 2020. – № 2020. – 7653730. https://doi.org/10.1155/2020/7653730.
6. Butt I., Ulloa N., Surapaneni B. K. et al. Refeeding syndrome and non-alcoholic wernicke's encephalopathy in a middle-aged male initially presenting with gallstone pancreatitis: a clinical challenge // Cureus. – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. e5156. doi.org/10.7759/cureus.5156.
7. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J. Chron Dis. – 1987. – № 40. – P. 373–383.
8. Dong Z., Song J., Ge M. et al. Effectiveness of a multidisciplinary comprehensive intervention model based on the Hospital Elderly Life Program to prevent delirium in patients with severe acute pancreatitis // Ann. Palliat. Med. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 2221–2228. doi.org/10.21037/apm-20-913.
9. Ely E. W., Margolin R., Francis J. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29, № 7. – P. 1370–1379.
10. Gill D., Sheikh N., Shah A. et al. Diffuse cerebral edema from acute pancreatitis induced by hypertriglyceridemia // Am. J. Med. – 2017. – Vol. 130, № 5. – P. e211–e212. doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.11.047.
11. Karademir M., Gonul Y., Simsek N. et al. The neuroprotective effects of 2-APB in rats with experimentally-induced severe acute pancreatitis // Bratisl. Lek. Listy. – 2018. – Vol. 119, № 12. – P. 752–756. doi.org/10.4149/BLL_2018_137.
12. Lin R., Li M., Luo M. et al. Mesenchymal stem cells decrease blood-brain barrier permeability in rats with severe acute pancreatitis // Cell. Mol. Biol. Lett. – 2019. – № 24. – P. 43. doi.org/10.1186/s11658-019-0167-8.
13. Luo J., Zhan Y. J., Hu Z. P. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a woman with pancreatitis // Chin. Med. J. (Engl.). – 2019. – Vol. 132, № 18. – P. 2265–2267. doi.org/10.1097/CM9.0000000000000431.
14. Minhas P., Brown B. Pancreatic encephalopathy and cerebral hemorrhage in patient with several acute pancreatitis // Chest. – 2020. – № 158 (4 Suppl.). – P. A758. doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.707.
15. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale // Lancet. – 1974. – Vol. 2, № 7872. – P. 81–84. doi:10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
16. Xu W. B., Hu Q. H., Wu C. N. et al. Serum soluble fibrinogen-like protein 2 concentration predicts delirium after acute pancreatitis // Brain. Behav. – 2019. – Vol. 9, № 4. – P. e01261. doi.org/10.1002/brb3.1261.

REFERENCES

1. Belykh L.S., Nikitina E.V., Strakh O.P. et al. Verification and management of hepatic encephalopathy in patients with acute pancreatitis. *World Science*, 2017, vol. 11, no. 4, pp. 38–43. (In Russ.)
2. Damulin I.V., Strutsenko A.A., Ogurtsov P.P. et al. Pancreatic encephalopathy: clinical, pathogenetic and diagnostic aspects. *Vestnik Kluba Pankreatologov*, 2017, vol. 37, no. 4, pp. 33–39. (In Russ.) doi.org/10.33149/vkp.2017.04.05.
3. Agarwal N., Dabria T. Intracerebral hemorrhage in the setting of acute pancreatitis. *J. Adv. Med. Dent. Sci. Res.*, 2019, vol. 12, no. 7, pp. 64–65.
4. Akwe J.A., Westney G.E., Fongeh T.S. Pancreatic encephalopathy. *Am. J. Case Rep.*, 2008, no. 9, pp. 399–403.
5. Bouchaala K., Bahloul M., Bradii S. et al. Acute pancreatitis induced by diabetic ketoacidosis with major hypertriglyceridemia: report of four cases. *Case Rep. Crit. Care*, 2020, no. 2020, 7653730. https://doi.org/10.1155/2020/7653730.
6. Butt I., Ulloa N., Surapaneni B.K. et al. Refeeding syndrome and non-alcoholic wernicke's encephalopathy in a middle-aged male initially presenting with gallstone pancreatitis: a clinical challenge. *Cureus*, 2019, vol. 11, no. 7, pp. e5156. doi.org/10.7759/cureus.5156.
7. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.*, 1987, no. 40, pp. 373–383.
8. Dong Z., Song J., Ge M. et al. Effectiveness of a multidisciplinary comprehensive intervention model based on the Hospital Elderly Life Program to prevent delirium in patients with severe acute pancreatitis. *Ann. Palliat. Med.*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 2221–2228. doi.org/10.21037/apm-20-913.
9. Ely E.W., Margolin R., Francis J. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.*, 2001, vol. 29, no. 7, pp. 1370–1379.
10. Gill D., Sheikh N., Shah A. et al. Diffuse cerebral edema from acute pancreatitis induced by hypertriglyceridemia. *Am. J. Med.*, 2017, vol. 130, no. 5, pp. e211–e212. doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.11.047.
11. Karademir M., Gonul Y., Simsek N. et al. The neuroprotective effects of 2-APB in rats with experimentally-induced severe acute pancreatitis. *Bratisl. Lek. Listy*, 2018, vol. 119, no. 12, pp. 752–756. doi.org/10.4149/BLL_2018_137.
12. Lin R., Li M., Luo M. et al. Mesenchymal stem cells decrease blood-brain barrier permeability in rats with severe acute pancreatitis. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2019, no. 24, pp. 43. doi.org/10.1186/s11658-019-0167-8.
13. Luo J., Zhan Y.J., Hu Z.P. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a woman with pancreatitis. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2019, vol. 132, no. 18, pp. 2265–2267. doi.org/10.1097/CM9.0000000000000431.
14. Minhas P., Brown B. Pancreatic encephalopathy and cerebral hemorrhage in patient with several acute pancreatitis. *Chest*, 2020, no. 158 (suppl. 4), pp. A758. doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.707.
15. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 1974, vol. 2, no. 7872, pp. 81–84. doi:10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
16. Xu W.B., Hu Q.H., Wu C.N. et al. Serum soluble fibrinogen-like protein 2 concentration predicts delirium after acute pancreatitis. *Brain. Behav.*, 2019, vol. 9, no. 4, pp. e01261. doi.org/10.1002/brb3.1261.

17. Zhang X. P., Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2007. – Vol. 6, № 2. – P. 134–140.
18. Zhong X., Gong S. Fatal cerebral hemorrhage associated with acute pancreatitis: A case report // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 50. – P. e8984. doi.org/10.1097/MD.00000000000008984.
17. Zhang X.P., Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, 2007, vol. 6, no. 2, pp. 134-140.
18. Zhong X., Gong S. Fatal cerebral hemorrhage associated with acute pancreatitis: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 96, no. 50, pp. e8984. doi.org/10.1097/MD.00000000000008984.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.
Тел.: +7 (8442) 38–50–05.

Михин Виктор Сергеевич

соискатель кафедры факультетской хирургии.
E-mail: mvs310386@yandex.ru

Бурчуладзе Нато Шакроевна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской хирургии.
E-mail: bur-nato@mail.ru

Попов Александр Сергеевич

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии,
трансфузиологии и скорой медицинской помощи
Института НМФО.
Тел.: +7 (8442) 58–30–50.
E-mail: airvma@yandex.ru

Туровец Михаил Иванович

доктор медицинских наук,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии,
трансфузиологии и скорой медицинской помощи
Института НМФО.
Тел.: +7 (8442) 58–30–50.
E-mail: turovets_aro@mail.ru

Михин Игорь Викторович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской хирургии.
E-mail: docmikh@mail.ru

Китаева Анастасия Владимировна

специалист по учебно-методической работе кафедры
факультетской хирургии.
E-mail: a-kitaeva-72-77@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq.,
Volgograd, 400131.
Phone: +7 (8442) 38–50–05.

Viktor S. Mikhin

Competitor of Faculty Surgery Department.
Email: mvs310386@yandex.ru

Nato Sh. Burchuladze

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Surgery Department.
Email: bur-nato@mail.ru

Aleksandr S. Popov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of
Department of Anesthesiology, Intensive Care, Transfusiology
and Emergency Medicine, Institute for Continuing Medical and
Pharmaceutical Education.
Phone: +7 (8442) 58–30–50.
Email: airvma@yandex.ru

Mikhail I. Turovets

Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of
Anesthesiology, Intensive Care, Transfusiology and Emergency
Medicine, Institute for Continuing Medical and Pharmaceutical
Education.
Phone: +7 (8442) 58–30–50.
Email: turovets_aro@mail.ru

Igor V. Mikhin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Faculty Surgery
Department.
Email: docmikh@mail.ru

Anastasia V. Kitaeva

Specialist in Educational and Methodical Activities of Faculty
Surgery Department.
E-mail: a-kitaeva-72-77@mail.ru