

*I. В. Лінський, В. В. Задорожний***ЗМІНИ СПИННОМОЗКОВОЇ РІДИНИ ПРИ РОЗВИТКУ ГАЛЮЦИНАТОРНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ ДЕЛІРІЙ***I. V. Linskiy, V. V. Zadorozhnyi***CHANGES IN THE CEREBROSPINAL FLUID DURING THE DEVELOPMENT OF HALLUCINATORY DISORDERS IN PATIENTS WITH DELIRIUM TREMENS**

**Ключові слова:** алкогольний делірій, галюцинаторний синдром, склад спинномозкової рідини, набряк головного мозку

Метою роботи було вивчення у хворих на алкогольний делірій (АлД) в гострому періоді захворювання під час маніфестації галюцинацій складу спинномозкової рідини (СМР) — клінічних показників лікворограми, концентрації у СМР креатиніну та сечовини, а також вмісту в ній неіонних осмотично активних речовин. В дослідження залучено 518 чоловіків у гострому періоді АлД. Вік хворих — у межах від 20 до 75 років. Хворі були як із проявами «класичного» АлД (шифр діагнозу за МКБ-10 — F10.4), так і з ознаками різних варіантів важкого АлД (F10.43). Усі пацієнти мали прояви галюцинаторного синдрому. Відповідно до ступеня виразності галюцинаторних розладів з хворих на АлД були сформовані дві групи спостережень. Група 1: помірно виражений галюцинаторний синдром (63 особи). До цієї групи відносили хворих на АлД, у яких прояви галюцинацій виявляли як при безпосередньому огляді, так і з їх повідомлень. Спостерігалися нетривалі періоди зорових галюцинацій, в деяких випадках у поєднанні зі слуховими галюцинаціями; водночас іноді частково зберігалось критичне ставлення до них. Група 2: значно виражений галюцинаторний синдром (455 осіб). У хворих цієї групи галюцинаторні розлади виявляли при безпосередньому огляді, спостерігалися тривалі періоди виражених зорових галюцинацій, нерідко в поєднанні з тактильними, нюховими або слуховими галюцинаціями; критика до переживаних відчуттів була повністю втрачена. У хворих на АлД при значній виразності галюцинаторного синдрому виявлені характерні зміни в складі СМР: відносно підвищення цитозу на 24 %, помірне підвищення рівня загального білка, а також концентрацій сечовини та креатиніну. Рівень глюкози в СМР не залежав від виразності галюцинацій. Відзначено відносно підвищення рівня неіонних осмотично активних речовин в спинномозковій рідині при значній виразності галюцинаторного синдрому. Зміни клітинного та біохімічного складу СМР у хворих на АлД при значній виразності галюцинаторного синдрому можуть відображати перебудову водно-осмотичного стану в порожнині черепа з розвитком набряку головного мозку.

**Keywords:** delirium tremens, hallucinatory syndrome, composition of cerebrospinal fluid, cerebral edema

The aim of the work was to study in patients with delirium tremens (DT) in the acute period of the disease during the manifestation of hallucinations of the composition of the cerebrospinal fluid (CSF) — the clinical parameters of the CSF, the concentration of creatinine and urea in the CSF, as well as the content of non-ionic osmotically active substances in it. The study included 518 men in the acute period of DT. The age of the patients ranged from 20 to 75 years. The patients had both manifestations of "classic" DT (diagnosis code according to ICD-10 F10.4) and signs of different variants of severe DT (F10.43). All patients had manifestations of hallucinatory syndrome. According to the severity of hallucinatory disorders, 2 groups of observations were formed from patients with DT. Group 1: moderately pronounced hallucinatory syndrome (63 people). This group included patients with DT, in which manifestations of hallucinations were manifested both during direct examination and from their reports. There were short periods of visual hallucinations, in some cases in combination with auditory hallucinations; at the same time, a critical attitude towards them was sometimes partially preserved. Group 2: significantly pronounced hallucinatory syndrome (455 people). In patients of this group, hallucinatory disorders were detected during direct examination, there were long periods of pronounced visual hallucinations, often in combination with tactile, olfactory or auditory hallucinations; criticism of the experienced sensations was completely lost. In patients with DT with a significant severity of the hallucinatory syndrome, characteristic changes in the composition of the CSF were found: a relative increase in cytosol by 24 %, a moderate increase in total protein, as well as concentrations of urea and creatinine. The level of glucose in the CSF did not depend on the severity of hallucinations. A relative increase in the level of non-ionic osmotically active substances in the CSF was noted with a significant severity of the hallucinatory syndrome. Changes in the cellular and biochemical composition of the CSF in patients with DT with a significant severity of the hallucinatory syndrome may reflect a restructuring of the water-osmotic state in the cranial cavity with the development of cerebral edema.

Увага до властивостей спинномозкової рідини (СМР) у психічно хворих є постійною та періодично поживається з виникненням нових концепцій

щодо походження чи особливостей патогенезу цієї патології. До вивчення СМР стимулює усвідомлення того, що найближче навколишнє середовище мозку не може не нести інформації про важливі процеси в цьому складному органі.

У деяких спеціальних дослідженнях обговорюються знахідки в СМР у пацієнтів з психотичними розладами, що включають галюцинації (у хворих на шизофренію, афективну патологію, психози при органічних та аутоімунних захворюваннях); переважно йдеться про виявлення в СМР різних активних метаболітів, прозапальних субстанцій, антитіл до нейронів та гліальних клітин. Загалом роботи, що описують зміни СМР при психічних захворюваннях, широко розкидані в інтервалі часу і відносно нечисленні [1—8].

Великим є також інтерес до вивчення стану СМР у хворих з алкогольною патологією. Виявлені біохімічні зміни в СМР після перенесених судомних нападів в стані відміни алкоголю у вигляді порушення кислотно-лужного балансу. У хворих на алкогольний делірій (АлД) та у осіб з клозапин-індукованою маревною реакцією під час вивчення патогенезу були виявлені паралелі між особливостями обміну серотоніну та його метаболітів у СМР та в артеріальній крові [9—11].

Що стосується стандартного лабораторного дослідження СМР у хворих на АлД, то його результати на перший погляд видаються неінформативними та малозначущими. Вміст клітин у СМР (цитоз) — невеликий, близько до нижньої межі лікворологічної норми. Рівень загального білка у СМР цих пацієнтів є у межах норми чи трохи перевищує її. Вміст глюкози в СМР у більшості хворих на АлД — в межах норми. Що ж до кінцевих продуктів білкового обміну (сечовини і креатиніну), то вони є «безпороговими» речовинами, здатними вільно проникати через біологічні мембрани організму; ці метаболіти у певному співвідношенні до концентрації у сироватці крові завжди визначають і в СМР [12]. Результати лабораторного дослідження СМР у психічно хворих, у осіб в стані відміни алкоголю та з проявами АлД привертають увагу фахівців з клінічної неврології та психіатрії та добре їм відомі [13; 14].

Метою роботи є вивчення у хворих на АлД в гострому періоді захворювання під час маніфестації галюцинацій складу СМР — клінічних показників лікворограми, концентрацій у СМР креатиніну та сечовини, а також вмісту в ній неіонних осмотично активних речовин.

Дослідження виконано у клініці Центру невідкладної психіатрії Обласної клінічної психіатричної лікарні № 3 м. Харкова. Обстежено 518 чоловіків у гострому періоді АлД, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні інтенсивної терапії. Вік хворих був у межах від 20 до 75 років. В усіх хворих, залучених у дослідження, були прояви галюцинаторного синдрому. Відповідно до ступеня виразності галюцинаторних розладів з хворих на АлД сформовані дві групи спостережень:

Група 1: помірно виражений галюцинаторний синдром (63 особи). До цієї групи відносили хворих на АлД, у яких прояви галюцинацій виявляли як під час безпосереднього огляду, так і з їх повідомлень. Спостерігалися нетривалі періоди зорових

галюцинацій, в деяких випадках у поєднанні зі слуховими галюцинаціями; водночас іноді частково зберігалось критичне ставлення до них.

Група 2: значно виражений галюцинаторний синдром (455 осіб). У хворих цієї групи галюцинаторні розлади виявляли під час безпосереднього огляду, спостерігалися тривалі періоди виражених зорових галюцинацій, нерідко в поєднанні з тактильними, нюховими або слуховими галюцинаціями; критика до переживаних відчуттів була повністю втрачена.

У обидві групи спостережень входили хворі як із проявами «класичного» АлД (шифр діагнозу за МКБ-10 — F10.4), так і з ознаками різних варіантів важкого АлД (F10.43). У першій групі спостережень було 33 пацієнти з «класичним» АлД, і 30 хворих з важким АлД. У другій групі спостережень у 149 осіб клінічні прояви розцінювали як «класичний» АлД, а у 306 були кваліфіковані як важкий АлД.

Для кількісної характеристики клінічних проявів АлД використовували шкалу DRS-R-98 — Delirium Rating Scale-Revised-98 (Trzepacz P. T. et al., 2001) [15]. Оскільки шкала DRS тривалість періоду психічних розладів у явному вигляді не оцінює, цей показник визначали з використанням запропонованої нами шкали [16], яку наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Шкала оцінки тривалості періоду психічних порушень у хворих на алкогольний делірій

Опис ознаки	Оцінка, бали
Психічних порушень не спостерігалось	0
Тривалість психотичного стану до 3 діб включно	1
Тривалість періоду психічних порушень від 4 до 7 діб включно	2
Тривалість періоду психічних порушень 8 діб або більше	3

Виживаність хворих розраховували як відношення кількості пацієнтів, виписаних із стаціонару живими, до загальної кількості пролікованих за цей час хворих відповідно для кожної з досліджуваних груп; визначали у відсотках.

СМР отримували у процесі люмбальної пункції за загальноприйнятною методикою. Звертали увагу на те, щоб процедура люмбальної пункції була проведена технічно якісно, а в отриманій СМР не було домішок «шляхової» крові. Під час лабораторного вивчення проводили мікроскопічне досліджування забарвлених мазків СМР у лічильній камері з ручним методом підрахунку клітин. Концентрацію глюкози в СМР визначали глюкозооксидазним методом, загального білка — за методом Брандеберга — Робертса — Стальникова. Кількісне визначення сечовини в СМР проводили уреазним методом, визначення креатиніну — за допомогою реакції Яффе [17; 18]. Результати біохімічного дослідження виражали у системі одиниць SI. Нормальною вважається концентрація сечовини у СМР в межах 1,0—5,5 ммоль/л, креатиніну — в межах 44,2—94,5 мкмоль/л.

Вміст неіонних осмотично активних речовин у СМР визначали сумою концентрацій сечовини та глюкози.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням електронної таблиці Excel з програмного пакету MS Office. Для оцінки достовірності відмінностей між середніми величинами застосовували точний метод Фішера. Кореляції між змінними величинами, якщо хоча б одна з них мала ранговий характер, розраховували за методом Спірмена. Силу кореляцій оцінювали за шкалою Чеддока. Визначали також рівень достовірності кореляцій. Статистичні показники вважали значущими при  $p < 0,05$ .

Попередньо ми оцінювали найважливіші клінічні особливості сформованих груп дослідження. Середній вік хворих у групах 1 та 2 статистично значуще не відрізнявся (відповідно  $42,32 \pm 1,43$  та  $44,61 \pm 0,56$  років). Тривалість періоду зловживання алкоголем та тривалість стану відміни алкоголю у пацієнтів порівнюваних груп також майже не відрізнялись. Відповідно до якісного складу груп сумарна оцінка клінічних проявів делірії за шкалою DRS була достовірно вищою у хворих з виразними проявами галюцинаторного синдрому —  $23,15 \pm 0,086$  балів, проти  $20,62 \pm 0,24$  бали у осіб з помірною виразністю цих розладів ( $p < 0,01$ ). Дещо тривалішим у них був і період психічних порушень —  $1,83 \pm 0,035$  балів в групі 2 як порівняти з групою 1 ( $1,46 \pm 0,084$  бали,  $p < 0,01$ ). Достовірно відрізнявся і важливий клінічний показник, як-от виживаність хворих; в групі 1 вона становила  $98 \pm 1,6$  %, а в групі 2 —  $85 \pm 1,7$  % ( $p < 0,01$ ).

Усі отримані дані свідчать про важкий клінічний перебіг захворювання у пацієнтів з АлД з виразними проявами галюцинаторного синдрому.

Кореляційний аналіз показав досить міцний зв'язок між сумарною оцінкою проявів делірії за шкалою DRS та виразністю галюцинаторних проявів (коефіцієнт кореляції —  $0,388$ , достовірність кореляції —  $p < 0,01$ ). Менш сильний, але високо достовірний зв'язок виявляється між тривалістю періоду психічних розладів та виразністю галюцинаторного синдрому (коефіцієнт кореляції —  $0,172$ ,  $p < 0,01$ ), а також між виживаністю та виразністю галюцинаторних проявів (коефіцієнт кореляції —  $0,127$ ,  $p < 0,01$ ). З цих даних виходить, що галюцинаторний синдром у хворих на АлД є не тільки однією з найбільш властивих та яскравих ознак психотичного стану, але й одним із значущих складників, який саме і зумовлює важкість клінічних проявів та певною мірою — вихід захворювання. Все це вказує на принципову неможливість створити із хворих на АлД клінічні групи спостережень з порівняними за важкістю клінічними проявами, але різною виразністю галюцинаторних проявів. Тому вважаємо застосований дизайн дослідження прийнятним для вирішення поставленої мети.

Відомо, що є глибокий зв'язок між складом крові та СМР. Тому увага була зосереджена на порівнянні складу крові та встановленні функціональних особливостей гематоенцефалічного бар'єра у хворих на АлД досліджуваних груп. Для відстеження особливостей проникнення азотистих метаболітів через гематоенцефалічний бар'єр вивчено співвідношення концентрацій сечовини в крові та СМР, а також аналогічний показник для креатиніну в осіб обох груп. Біохімічний склад крові, співвідношення сечовини та креатиніну в крові та СМР у хворих на АлД залежно від виразності галюцинаторного синдрому наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Біохімічний склад крові, співвідношення сечовини та креатиніну в крові та спинномозковій рідині у хворих на алкогольний делірій залежно від виразності галюцинаторного синдрому

Назва показника	Виразність галюцинаторного синдрому	
	помірна	значна
Загальний білок крові, г/л	$79,55 \pm 1,15$	$78,94 \pm 0,39$
Глюкоза в сироватці крові, ммоль/л	$5,64 \pm 0,24$	$5,87 \pm 0,084$
Сечовина в сироватці крові, ммоль/л	$6,09 \pm 0,80$	$6,29 \pm 0,22$
Креатинін в сироватці крові, мкмоль/л	$76,68 \pm 6,39$	$82,12 \pm 2,64$
Співвідношення концентрацій сечовини в крові та СМР, одиниць	$1,16 \pm 0,11$	$1,17 \pm 0,042$
Співвідношення концентрацій креатиніну в крові та СМР, одиниць	$1,32 \pm 0,13$	$1,25 \pm 0,077$

Для хворих на АлД типовими є порушення обміну білкових речовин. Проте, загальний білок крові у пацієнтів обох вивчених груп був у межах референсних значень та між ними не було статистично значущої різниці. Рівень глюкози крові у хворих груп 1 та 2 теж був в рамках норми та майже не відрізнявся. Рівні сечовини в сироватці крові хворих обох груп були у межах норми та майже не відрізнялись за значеннями. Концентрації креатиніну крові у осіб обох досліджуваних груп були в межах рефе-

ренсних показників, достовірної різниці між ними не виявлено.

Встановлено, що немає статистично значущої різниці між співвідношенням концентрацій сечовини, а також креатиніну в крові та СМР у хворих з помірною та значною виразністю галюцинацій. Більш того, співвідношення концентрацій в крові та СМР для сечовини і креатиніну — дуже близькі. Вважаємо, що це свідчить про майже ідентичний функціональний стан гематоенцефалічного бар'єра

у хворих на АлД з різною виразністю галюцинаторного синдрому.

Хоча при формуванні з хворих на АлД досліджуваних груп не вживали будь-яких спеціальних заходів для відбору осіб за лабораторними даними, за всіма взятими до уваги біохімічними показниками крові вивчені групи є майже ідентичні. Можна також стверджувати, що у хворих на АлД досліджуваних груп не виявлено таких особливостей гематоенцефалічного бар'єра, які могли б суттєво вплинути на виникнення різниці в складі СМР.

Отримана у хворих на АлД обох досліджуваних груп спинномозкова рідина візуально була прозора, без забарвлення та підлягала лабораторному вивченню. До уваги брали основні компоненти класичного клінічного аналізу СМР, а також відповідні біохімічні показники. Дані про склад СМР у хворих

на АлД залежно від виразності галюцинаторного синдрому наведені в таблиці 3.

Цитоз СМР у осіб обох досліджуваних груп був низьким, близько до нижньої межі норми. У групі пацієнтів з помірною виразністю галюцинаторних розладів в усіх досліджуваних він становив 1 клітину на мікролітр, що найчастіше і спостерігається у хворих на АлД. Це відповідає вмісту 1000 клітин на 1 мл СМР, а якщо врахувати середню місткість ліквороносних просторів головного та спинного мозку (близько 140 мл), то загальна кількість клітин в СМР кожного пацієнта становитиме величину приблизно 140 тисяч клітин. У хворих на АлД зі значною виразністю галюцинаторних проявів цитоз був достовірно вищим —  $1,24 \pm 0,045$  клітин на мікролітр; це відповідає відносному підвищенню цього показника на 24 % та становить 1240 клітин на 1 мл СМР.

Таблиця 3. Склад спинномозкової рідини у хворих на алкогольний делірій залежно від виразності галюцинаторного синдрому

Назва показника	Виразність галюцинаторного синдрому		Достовірність відмінностей, <i>p</i>
	помірна	значна	
Цитоз, клітин/мкл	$1,00 \pm 0,00$	$1,24 \pm 0,045$	< 0,01
Загальний білок, г/л	$0,29 \pm 0,025$	$0,38 \pm 0,045$	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	$3,35 \pm 0,43$	$3,03 \pm 0,057$	—
Сечовина, ммоль/л	$4,19 \pm 0,35$	$6,58 \pm 0,47$	< 0,05
Креатинін, мкмоль/л	$62,57 \pm 7,16$	$87,73 \pm 4,23$	< 0,05
Сумарна концентрація неіонних осмотично активних речовин, мОсм/кг	$7,02 \pm 0,35$	$9,55 \pm 0,46$	< 0,05

Патофізіологічне трактування змін в складі СМР у хворих на АлД є нетривіальним завданням. Дотепер немає загально визнаних критеріїв функціонального тлумачення перебудови СМР у цього контингенту осіб. Ми раніше спеціально розглядали причини підвищення концентрації клітин в СМР хворих на АлД та зробили висновок, що це пов'язано з розвитком набряку головного мозку [19]. Саме тоді, ґрунтуючись на результатах аналізу гістограми цитозу СМР у 502 хворих з важкими варіантами АлД, ми оцінювали середню частоту розвитку у них набряку головного мозку: вона виявилась відносно невисокою, близько 16 %, тобто в однієї особи з 5—6 пацієнтів стандартного реанімаційного відділення. Також було відзначено, що об'єм СМР у ліквороносних просторах при набряку мозку стає меншим, а кількість розчинених в ній компонентів залишається без змін, тобто концентрація клітин та розчинених речовин в СМР збільшується, причому однаково для різних компонентів; СМР при набряку мозку рівномірно «згущується».

Аналогічний методичний підхід вважаємо за можливе використати у хворих на АлД з наявними галюцинаторними розладами різного ступеня. Маючи на увазі, що загальна кількість клітин в СМР за час «розквіту» галюцинацій не змінилася, можна розрахувати об'єм ліквороносних просторів у хворих на АлД зі значною виразністю галюцинаторного синдрому:  $140\ 000$  (клітин) :  $1,24$  (кл./мкл) =  $112\ 903,22$  (мкл) ~

~  $112,9$  (мл). Це досить помітне зменшення їхнього об'єму, насамперед шлуночків мозку, і його можна виявити, застосовуючи сучасні методи нейровізуалізації. Те, що це — не лише умоглядне припущення, а цілком реальна клінічна можливість, демонструє робота, автори якої саме за даними магнітно-резонансної томографії з фіксацією розмірів мозкових шлуночків змогли виявити набряк головного мозку у близько 20 % осіб з важкими варіантами зловживання психоактивними речовинами [20].

Простежимо за рівнем загального білка в СМР у хворих на АлД. У осіб з помірною виразністю галюцинаторного синдрому він виявився таким, що вкладається в межі референсних значень. У пацієнтів зі значною виразністю галюцинаторних розладів рівень загального білка в СМР трохи перевищив верхню межу лікворологічної норми, що не є рідкістю у хворих на АлД. Проведений аналіз причин цього підвищення. Відношення значень цитозу та відношення рівнів загального білка в СМР у досліджуваних групах (відповідно  $1,24 \pm 0,045$  та  $1,31 \pm 0,20$ ) в межах статистичної похибки збігаються. Здається, що обидва показники змінювалися рівною мірою та внаслідок тієї самої причини — «згущення» СМР при набряку головного мозку.

Але подібні міркування не стосуються вмісту глюкози в СМР. Підтримання концентрації глюкози в СМР як важливого енергетичного субстрату є під більш жорстким та динамічним контролем,

ніж інших складників цієї рідини. Рівень глюкози в СМР у осіб з АлД обох груп виявився майже такий самий, у межах референсних значень, та залежав від виразності галюцинацій.

Визначення вмісту сечовини та креатиніну не входить до рутинного клінічного аналізу СМР, але контроль в ній вмісту цих речовин не є особливою рідкістю. Підвищення рівня однієї з них або одночасно обох відзначається при захворюваннях нирок з уремією, при деяких неврологічних захворюваннях (менінгококовому менінгіті, боковому аміотрофічному склерозі, певних нервово-м'язових хворобах) [12—14]. У хворих на АлД з виразними проявами галюцинаторного синдрому рівень сечовини в СМР виявився достовірно вищим, ніж у пацієнтів з помірною виразністю цього розладу. Якщо у осіб з АлД та помірною виразністю галюцинаторних проявів він вкладався в межі нормальних значень, то при значній виразності цього психічного розладу рівень сечовини в СМР був вище верхньої межі норми. У хворих на АлД з виразними проявами галюцинаторного синдрому рівень креатиніну в СМР також виявився достовірно вищим, ніж у пацієнтів з помірною виразністю цього розладу. Але на відміну від ситуації з рівнем сечовини, вміст креатиніну у осіб обох вивчених груп зостався в межах референсних значень.

Ми перевірили, наскільки процес «згущення» СМР внаслідок набряку мозку міг бути причиною підвищення рівня азотистих речовин в СМР у хворих на АлД зі значною виразністю галюцинаторних розладів. Виявилось, що дії цього механізму достатньо, щоб саме цим пояснити підвищення концентрації креатиніну в СМР в групі осіб з високою виразністю галюцинацій до рівня, який реально спостерігається. Але підвищення концентрації сечовини через «згущення» СМР у осіб з АлД цієї групи так само тлумачити вже неможливо, воно достовірно перевищує відповідну межу і потребує окремого розгляду.

Пояснити факт підвищення рівня сечовини в СМР у хворих з високою виразністю галюцинаторних розладів можна з урахуванням фізіологічної ролі сечовини в діяльності регуляторних систем водного обміну, які безпосередньо беруть участь в розвитку набряку мозку [21]. Сечовина — вкрай нетоксична, інертна речовина; не може бути мови про «отруєння» та порушення функцій мозку через її хімічну дію. Сечовина — це не просто непотрібний, «баластний» метаболіт; вона виконує унікальну роль у функціонуванні ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та натрійуретичних пептидів; це реалізується заміною іону натрію на молекулу сечовини або навпаки при діяльності цих регуляторних систем. Є спеціальний мозковий натрійуретичний пептид, здатний виконувати свою роль в місці виникнення. Водночас внаслідок гормональних змін та осмотичної перебудови з речовини мозку в СМР може активно виділятися сечовина. Зазначені патофізіологічні процеси у осіб з АлД відбуваються одночасно зі збільшенням виразності галюцинаторного синдрому та міцно корелюють з ним.

Неіонну осмотичну активність СМР спільно визначають глюкоза та сечовина. Креатинін є в СМР та в сироватці крові у набагато меншій кількості, ніж сечовина, і тому майже не впливає на осмотичні властивості цих біологічних рідин. При значній виразності галюцинаторного синдрому у хворих на АлД рівень неіонної осмотичної активності достовірно вищий, ніж при помірній. Це є прямим фізико-хімічним свідченням істотних змін водно-осмотичного стану у середовищі навколо мозку, що супроводжують розвиток галюцинаторних розладів.

Отже, встановлено, що наявні виразні галюцинаторні розлади у хворих на АлД супроводжуються характерними змінами в складі СМР. Вважаємо, що зміни клітинного та біохімічного складу СМР у хворих на АлД зі значною виразністю галюцинаторного синдрому можуть відображати перебудову водно-осмотичного стану в порожнині черепа з розвитком набряку головного мозку. АлД — це психоневрологічний розлад з багатьма проявами, і набряк головного мозку при ньому зазвичай завжди більше пов'язували з неврологічними проявами хвороби. Виявляється, що типова психічна патологія у хворих на АлД, крім всього іншого, має видимий та вагомий фізіологічний еквівалент у вигляді набряку головного мозку. Зрозуміло, що розвиток галюцинацій далеко не вичерпується набряком мозку, відбуваються інші складні нейрофізіологічні та нейрохімічні зміни. Важливо, що у хворих з «класичним» АлД та на початковому етапі важкого АлД саме з максимальною маніфестацією галюцинаторних розладів збігається найбільш виразний набряк головного мозку. Далі, при типовому клінічному перебігу важкого АлД, галюцинаторні прояви поступово згасають, їм на зміну приходять аменція або зниження рівня свідомості, а замість набряку мозку в порожнині черепа можливе виникнення інших варіантів розладів водного обміну. Залишається поки незрозумілим, чи характерні зміни складу СМР стосуються тільки галюцинаторних розладів при АлД, чи подібні перебудови складу рідини навколо мозку відбуваються в період розвитку галюцинацій при психозах іншого генезу.

#### Список літератури

1. Cerebral metabolites in cerebrospinal fluid as a biochemical approach to the brain / Moir A. T., Ashcroft G. W., Crawford T. B. [et al.] // *Brain*. 1970; 93(2): 357—68. DOI: 10.1093/brain/93.2.357.
2. Psychomotor activity and cerebrospinal fluid amine metabolites in affective illness / [Post R. M., Kotin J., Goodwin F. K., Gordon E. K.] // *Am J Psychiatry*. 1973 Jan; 130(1): 67—72. DOI: 10.1176/ajp.130.1.67.
3. Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia — significance for activation of the kynurenine pathway / Schwieler L., Larsson M. K., Skogh E. [et al.] // *J Psychiatry Neurosci*. 2015 Mar; 40(2): 126—33. DOI: 10.1503/jpn.140126.
4. Barker S. A. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function // *Front Neurosci*. 2018 Aug 6; 12: 536. DOI: 10.3389/fnins.2018.00536.

5. Systemic Lupus Erythematosus With Isolated Psychiatric Symptoms and Antinuclear Antibody Detection in the Cerebrospinal Fluid / Lungen E. M., Maier V., Venhoff N. [et al.] // *Front Psychiatry*. 2019 Apr 25; 10: 226. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00226.

6. Cerebrospinal fluid, antineuronal autoantibody, EEG, and MRI findings from 992 patients with schizophreniform and affective psychosis / Endres D., Meixensberger S., Dersch R. [et al.] // *Transl Psychiatry*. 2020 Aug 12; 10(1): 279. DOI: 10.1038/s41398-020-00967-3.

7. Cerebrospinal fluid findings in patients with psychotic symptoms — a retrospective analysis / Rattay T. W., Martin P., Vittore D. [et al.] // *Sci Rep*. 2021 Mar 30; 11(1): 7169. DOI: 10.1038/s41598-021-86170-w.

8. Psychopathology of psychiatric patients presenting autoantibodies against neuroglial antigens / Grenzer I. M., Juhl A. L., Teegen B. [et al.] // *Front Psychiatry*. 2022 Nov 10; 13: 945549. DOI: 10.3389/fpsy.2022.945549.

9. Brooks Benjamin Rix. Cerebrospinal fluid acid-base and lactate changes after seizures in unanesthetized man II. Alcohol withdrawal seizures / Benjamin Rix Brooks, Raymond D. Adams // *Neurology*. Oct 1975, 25 (10) 943—8. DOI: 10.1212/wnl.25.10.943.

10. Prolonged cerebrospinal fluid acidosis in recently abstinent chronic alcoholics // P. L. Carlen, B. Kapur, L. A. Huszar [et al.] // *Neurology* Sep 1980, 30 (9) 956—62. DOI: 10.1212/wnl.30.9.956.

11. Banki C. M. Comparative simultaneous measurement of cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid and blood serotonin levels in delirium tremens and clozapine-induced delirious reaction / C. M. Banki, M. Vojnik // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978 May; 41(5): 420—4. DOI: 10.1136/jnnp.41.5.420.

12. Ликворологія / Е. М. Цветанова ; пер. с болг. Київ : «Здоров'я», 1986. 370 с.

13. Малахов В. О. Основи клінічної лікворології : навчальний посібник / В. О. Малахов, О. О. Потапов, В. С. Личко. Суми : Сумський державний університет, 2016. С. 9; 11—18. URL: [https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/44968/1/navch\\_Lychko.pdf](https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/44968/1/navch_Lychko.pdf).

14. Параклінічні методи дослідження в психіатрії : методичні вказівки для підготовки лікарів-інтернів до практичних занять / упоряд. Г. М. Кожина, Л. М. Гайчук, К. О. Зеленська. Харків : ХНМУ, 2018. 20 с. URL: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/22192>.

15. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium / Trzepacz P. T., Mittal D., Torres R. [et al.] // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001 Spring; 13(2): 229—42. DOI: 10.1176/jnp.13.2.229. Erratum in: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001 Summer; 13(3):433. PMID: 11449030.

16. Задорожний В. В. Шкала оценок длительности алкогольного делирия. В зб.: Матеріали XVIII Української наук.-практ. конф. «Довженківські читання». Харків : Плеяда, 2018. С. 51—52.

17. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Меньшикова. Москва : Медицина, 1987. 368 с.

18. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force / Deisenhammer F., Bartos A., Egg R. [et al.] // *European Journal of Neurology*. 2006 Sep; 13(9): 913—22. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01493.x>.

19. Патент на корисну модель № 44632. Спосіб діагностики розладів водного обміну в порожнині черепа у хворих на гостру алкогольну енцефалопатію. Автор: Задорожний В. В.

(UA). Власник патенту: ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». Пріоритети: подання заявки 27.04. 2009 р.; публікація 12.10.2009 р. Бюл. № 19, 2009 р. URL: <https://iprop-ua.com/inv/pdf/jx79v1lt-pub-description.pdf>.

20. Darušić D. J. Cerebral edema in drug addicts / D. J. Darušić, D. M. Radulović, I. D. Radovanović // *Vojnosanit Pregl*. 2014; 71(6): 554—558. DOI: 10.2298/VSP1406554D.

21. Pathophysiology of Cerebral Edema — A Comprehensive Review / Dalby T., Wohl E., Dinsmore M. [et al.] // *J. Neuroanaesth. Crit. Care*. 2021; 08(03): 163—172. DOI: 10.1055/s-0040-1721165.

## References

1. Moir AT, Ashcroft GW, Crawford TB, Eccleston D, Guldborg HC. Cerebral metabolites in cerebrospinal fluid as a biochemical approach to the brain. *Brain*. 1970;93(2):357-68. doi: 10.1093/brain/93.2.357. PMID: 4912291.

2. Post RM, Kotin J, Goodwin FK, Gordon EK. Psychomotor activity and cerebrospinal fluid amine metabolites in affective illness. *Am J Psychiatry*. 1973 Jan;130(1):67-72. doi: 10.1176/ajp.130.1.67. PMID: 4682750.

3. Schwieler L, Larsson MK, Skogh E, Kegel ME, Orhan F, Abdelmoaty S, Finn A, Bhat M, Samuelsson M, Lundberg K, Dahl ML, Sellgren C, Schuppe-Koistinen I, Svensson C, Erhardt S, Engberg G. Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia—significance for activation of the kynurenine pathway. *J Psychiatry Neurosci*. 2015 Mar;40(2):126-33. doi: 10.1503/jpn.140126. PMID: 25455350; PMCID: PMC4354818.

4. Barker SA. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. *Front Neurosci*. 2018 Aug 6;12:536. doi: 10.3389/fnins.2018.00536. PMID: 30127713; PMCID: PMC6088236.

5. Lungen EM, Maier V, Venhoff N, Salzer U, Dersch R, Berger B, Riering AN, Nickel K, Fiebich BL, Süß P, Maier SJ, Egger K, Tebartz van Elst L, Endres D. Systemic Lupus Erythematosus With Isolated Psychiatric Symptoms and Antinuclear Antibody Detection in the Cerebrospinal Fluid. *Front Psychiatry*. 2019 Apr 25;10:226. doi: 10.3389/fpsy.2019.00226. PMID: 31105597; PMCID: PMC6494960.

6. Endres D, Meixensberger S, Dersch R, Feige B, Stich O, Venhoff N, Matysik M, Maier SJ, Michel M, Runge K, Nickel K, Urbach H, Domschke K, Prüss H, Tebartz van Elst L. Cerebrospinal fluid, antineuronal autoantibody, EEG, and MRI findings from 992 patients with schizophreniform and affective psychosis. *Transl Psychiatry*. 2020 Aug 12;10(1):279. doi: 10.1038/s41398-020-00967-3. PMID: 32782247; PMCID: PMC7419532.

7. Rattay TW, Martin P, Vittore D, Hengel H, Cebi I, Tünnerhoff J, Stefanou MI, Hoffmann JF, von der Ehe K, Klaus J, Vonderschmitt J, Herrmann ML, Bombach P, Al Barazi H, Zeltner L, Richter J, Hesse K, Eckstein KN, Klingberg S, Wildgruber D. Cerebrospinal fluid findings in patients with psychotic symptoms—a retrospective analysis. *Sci Rep*. 2021 Mar 30;11(1):7169. doi: 10.1038/s41598-021-86170-w. PMID: 33785807; PMCID: PMC8010098.

8. Grenzer IM, Juhl AL, Teegen B, Fitzner D, Wiltfang J, Hansen N. Psychopathology of psychiatric patients presenting autoantibodies against neuroglial antigens. *Front Psychiatry*. 2022 Nov 10;13:945549. doi: 10.3389/fpsy.2022.945549. PMID: 36440415; PMCID: PMC9685427.

9. Brooks BR, Adams RD. Cerebrospinal fluid acid-base and lactate changes after seizures in unanesthetized man II. Alcohol withdrawal seizures. *Neurology*. 1975 Oct;25(10):943-8. doi: 10.1212/wnl.25.10.943. PMID: 1237104.

10. Carlen PL, Kapur B, Huszar LA, Lee MA, Moddel G, Singh R, Wilkinson DA. Prolonged cerebrospinal fluid acidosis in recently abstinent chronic alcoholics. *Neurology*. 1980 May;30(9):956-62. doi: 10.1212/wnl.30.9.956. PMID: 6775249.

11. Banki CM, Vojnik M. Comparative simultaneous measurement of cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid and blood serotonin levels in delirium tremens and clozapine-induced delirious reaction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978 May;41(5):420-4. doi: 10.1136/jnnp.41.5.420. PMID: 660204; PMCID: PMC493048.

12. *Likvorologiya* / E. M. Czvetanova ; per. s bolg. Kiev : Zdorov'ia, 1986. 370 s. (In Russian).

13. Malakhov V. O., Potapov O. O., Lychko V. S. *Osnovy klinichnoi likvorologii: navchalnyi posibnyk*. Sumy : Sumskiy derzhavnyi universytet, 2016. S. 9, 11—18. URL: [https://esuuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/44968/1/navch\\_Lychko.pdf](https://esuuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/44968/1/navch_Lychko.pdf). (In Ukrainian).

14. *Paraklinichni metody doslidzhennia v psykhiatrii: Metodichni vzkazivky dlia pidhotovky likariv-interniv do praktychnykh zaniat / uporiad*. H. M. Kozhyna, L. M. Haichuk, K. O. Zelenska. Kharkiv : KhNMU, 2018. 20 s. (In Ukrainian).

15. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Kanary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001 Spring;13(2):229-42. doi: 10.1176/jnp.13.2.229. Erratum in: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001 Summer;13(3):433. PMID: 11449030.

16. Zadorozhnyi V. V. *Shkala otsenki dlitelnosti alkogolnogo delirija*. V zb.: *Materialy XVIII Ukrainскоi nauk.-prakt. konf. «Dovzhenkivski chytannia»*. Kharkiv : Pleyada, 2018. S. 51—52. (In Ukrainian).

17. *Laboratornyye metody issledovaniya v klinike : spravochnik / pod red. V. V. Menshikova*. Moskva : Meditsina, 1987. 368 s. (In Russian).

18. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, Sellebjerg F; EFNS Task Force. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2006 Sep;13(9):913-22. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01493.x. PMID: 16930354.

19. Patent na korysnu model № 44632. *Sposib diahnostryky rozladiv vodnoho obminu v porozhnyni cherepa u khvorykh*

*na hostru alkoholnu entsefalopatiuu*. Avtor: Zadorozhnyi V. V. (UA). Vlasnyk patentu: DU "Instytut nevrolohii, psykhatrii ta narkolohii NAMN Ukrainy". Priorytety: podannia zaiavky 27.04. 2009; publikatsiia 12.10.2009. Biul. № 19, 2009. URL: <https://iprop-ua.com/inv/pdf/jx79v1lt-pub-description.pdf>. (In Ukrainian).

20. Daruši D. J., Raduloviü D. M., Radovanoviü I. D. Cerebral edema in drug addicts. *Vojnosanit Pregl*. 2014; 71(6): 554–558. DOI: 10.2298/VSP1406554D.

21. Dalby T., Wohl E., Dinsmore M., Unger Z., Chowdhury T., Venkatraghavan L. Pathophysiology of Cerebral Edema — A Comprehensive Review. *J Neuroanaesth. Crit. Care*. 2021; 08(03): 163-172. DOI: 10.1055/s-0040-1721165.

Надійшла до редакції 8.04.2023

**ЛІНСЬКИЙ Ігор Володимирович**, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу невідкладної психіатрії та наркології, директор Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: i\_linskiy@yahoo.com

**ЗАДОРОЖНИЙ Володимир Володимирович**, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу невідкладної психіатрії і наркології ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: zadorozhnyi\_vladimir@ukr.net

**LINSKIY Igor**, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of emergency psychiatry and narcology, Director of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: i\_linskiy@yahoo.com

**ZADOROZHNYI Volodymyr**, MD, PhD, Leading Researcher of the Department Emergency Psychiatry and Narcology of the "INPN of NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: zadorozhnyi\_vladimir@ukr.net