

I. В. Лінський, В. В. Задорожний, М. П. Юрченко

ВМІСТ ГЛЮКОЗИ У СПИННОМОЗКОВІЙ РІДИНІ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ ДЕЛІРІЙ З КОГНІТИВНИМИ ПОРУШЕННЯМИ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ВИРАЗНОСТІ

I. V. Linskiy, V. V. Zadorozhnyi, M. P. Yurchenko

THE CONTENT OF GLUCOSE IN THE CEREBROSPINAL FLUID IN PATIENTS WITH DELIRIUM TREMENS WITH COGNITIVE IMPAIRMENTS OF VARYING SEVERITY

Ключові слова: *алкогольний делірій, когнітивні порушення, вміст глюкози в спинномозковій рідині*

Key words: *delirium tremens, cognitive impairments, glucose content in cerebrospinal fluid*

Мета роботи — визначення вмісту глюкози в спинномозковій рідині (СМР) та оцінка стану гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) у хворих на алкогольний делірій (АлД) з когнітивними порушеннями (КП) різного ступеня виразності.

Проліковано 182 чоловіки у гострому періоді АлД. Вік хворих був у межах від 22 до 70 років. У всіх пацієнтів були прояви КП. З хворих на АлД були сформовані дві групи спостережень: з помірно вираженими КП (104 особи) та зі значно вираженими КП (78 осіб). В обидві групи входили хворі як із проявами «класичного» АлД (шифр діагнозу за МКБ-10 F10.4), так і з ознаками різних варіантів важкого АлД (F10.43).

Для характеристики клінічних проявів АлД використовували шкалу DRS R-98 — Delirium Rating Scale-Revised-98. Додатково оцінювали тривалість періоду психічних розладів. СМР отримували за процедурою люмбальної пункції. Концентрацію глюкози в крові та СМР визначали глюкозооксидазним методом. Для хворих на АлД типовим є тимчасове підвищення рівня глюкози в крові, тому як граничний верхній рівень глюкози крові в дослідженні вибраний 7,8 ммоль/л. Стан ГЕБ оцінювали одночасним порівнянням двох показників, а саме — вмісту креатиніну в СМР та його вмісту в крові, а також вмісту сечовини в СМР та її вмісту в крові. Отримані дані обробляли методами математичної статистики за допомогою обчислювальних таблиць Excel 2016.

Встановлено, що у хворих на АлД збільшення виразності КП супроводжується відносним підвищенням концентрації глюкози в СМР, яке не виходить за межі референсних значень. Стан ГЕБ оцінений як задовільний. Підвищення концентрації глюкози в СМР у хворих на АлД корелює з посиленням характерної біоритмологічної мінливості КП. Зареєстровано наявність невідомої раніше невеликої когорти хворих на АлД з найбільш виразними КП, у яких рівень глюкози в СМР перевершує такий у крові.

The purpose of the work is to determine the glucose content in the cerebrospinal fluid (CSF) and assess the state of the blood-brain barrier (BBB) in patients with delirium tremens (DT) with cognitive impairments (CI) of varying severity.

182 men in the acute period of DT were treated. The age of the patients ranged from 22 to 70 years. All patients had manifestations of CI. Two observation groups were formed from patients with DT: with moderately pronounced CI (104 people) and with significantly pronounced CI (78 people). Both groups included patients with manifestations of "classic" DT (diagnosis code according to ICD-10 F10.4) and with signs of various variants of severe DT (F10.43). The DRS R-98 — Delirium Rating Scale — Revised-98 were used to characterize the clinical manifestations of white fever. The duration of the period of mental disorders was additionally assessed. CSF was obtained by lumbar puncture. The concentration of glucose in blood and CSF was determined by the glucose oxidase method. A temporary increase in the level of glucose in the blood is typical for patients with DT, so 7.8 mmol/l was chosen as the upper limit of blood glucose in the study. The state of the BBB was assessed by the simultaneous use of two indicators, namely, the proportion of creatinine content in the CSF relative to its content in the blood, as well as the proportion of urea content in the CSF relative to its content in the blood. The obtained data were processed by the methods of mathematical statistics using Excel 2016 spreadsheets.

It was established that in patients with DT, an increase in the expressiveness of CI is accompanied by a relative increase in the concentration of glucose in the CSF, which does not go beyond the reference values. The condition of the BBB is assessed as satisfactory. An increase in the concentration of glucose in the CSF in patients with DT correlates with an increase in the characteristic biorhythmic variability of CI. The existence of a previously unknown small cohort of patients with DT with the most pronounced CI, in which the level of glucose in the CSF exceeds that in the blood, has been registered.

Когнітивні порушення (КП) в гострому періоді хвороби є невід'ємним складником клінічних проявів алкогольного делірію (АлД). Вони спостерігаються і при «класичному» перебігу захворювання,

але у найбільш розгорнутому вигляді виявляються при різних варіантах важкого АлД та можуть бути виражені грубими розладами уваги, мислення, зниженням пам'яті з розладами фіксації та репродукції. Таким хворим властиві дезорієнтування в місці, часі, ситуації, зниження або втрата критичної оцінки

власного стану. Особливо виразні та клінічно показові порушення розуміння та моторики продукції мовлення, що іноді супроводжуються персевераціями. В типових випадках важкого АлД мовний контакт з хворим здебільшого грубо порушується, а на деякий час стає і зовсім неможливим.

У DSM-IV, на відміну від МКБ-10, спеціально наголошено на обов'язковості та діагностичній значущості наявності КП в гострому періоді АлД. Додатково зроблено принципове застереження — «Когнітивні порушення, які не можна пояснити вже встановленою деменцією». Цим констатується, що певні КП у пацієнтів могли бути ще до розвитку цього, можливо не першого АлД, а сама симптоматика у клінічному та патогенетичному значенні багато в чому схожа на таку при деменціях. КП у хворих на АлД є динамічною симптоматикою, і лише в несприятливих випадках вони набувають стійкого характеру, не зникають за період реабілітації та надалі стають причиною інвалідизації. На відміну від цього при деменціях різного походження та хворобі Альцгеймера КП становлять незмінну «серцевину» клінічних проявів, неухильно прогресують і визначають прогноз захворювання [1—5].

Вміст глюкози в спинномозковій рідині (СМР) — це гомеостатично добре контрольований, консервативний лабораторний показник. В клінічній лікворології відомо всього декілька ситуацій, коли вміст глюкози в СМР істотно змінюється. Гіпоглікозахія — зниження концентрації глюкози в СМР — властива хворим на туберкульозний менінгіт, на пізніх стадіях бактеріальних або грибкових менінгітів. Гіперглікозахія — підвищення рівня глюкози в СМР вище норми — найчастіше спостерігається при менінгітах вірусного походження, а також при внутрішньомозкових або субарахноїдальних крововиливах. Деякі інші клінічні ситуації, коли є коливання концентрації глюкози в СМР, менш показові та виразні. На склад СМР суттєво впливають особливості функціонування гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ). Вважається, що при нормальному стані ГЕБ рівень глюкози в СМР має становити близько 60 % від тако-го в крові [6; 7].

Однією з сучасних гіпотез патогенезу деменцій та хвороби Альцгеймера є припущення про порушення засвоєння глюкози патологічно зміненою — внаслідок амілоїдного перетворювання або інших причин — мозковою тканиною. Згідно з цими міркуваннями, глюкоза, яка надходить до головного мозку, частково може залишатися не використаною і накопичуватися в СМР [8].

Клінічна та патогенетична спорідненість КП у осіб з деменціями, хворобою Альцгеймера та АлД порушує питання про перевірку справедливості подібної робочої гіпотези, а саме про можливе збільшення рівня глюкози в СМР у хворих з АлД у разі виникнення КП.

Метою дослідження є визначення вмісту глюкози в СМР та оцінка стану ГЕБ у хворих на АлД з КП різного ступеня виразності.

Дослідження виконано у Центрі невідкладної психіатрії Обласної клінічної психіатричної лікарні № 3 м. Харкова. У спеціалізованому відділенні інтенсивної терапії проліковано 182 чоловіки у гострому періоді АлД. Вік хворих був у межах від 22 до 70 років. У всіх хворих, залучених у дослідження, були прояви КП. Відповідно до ступеня виразності КП, з хворих на АлД були сформовані дві групи спостережень.

Група 1: хворі на АлД з помірно вираженими КП (104 особи). У пацієнтів цієї групи КП стосувалися однієї чи кількох сфер діяльності, частіше пам'яті. Протягом доби спостерігалися нетривалі періоди дезорієнтації у місці та часі. Розлади мови включали порушення її розуміння та — меншою мірою — моторики; мовний контакт можливий, проте його продуктивність була знижена.

В цій групі вижили 95 осіб, 9 хворих вмерли.

Група 2: хворі на АлД зі значно вираженими КП (78 осіб). У осіб цієї групи КП стосувалися всіх сфер діяльності. Спостерігалось повне дезорієнтування в місці та часі. Пам'ять була суттєво порушена. Спостерігалися грубі розлади мовлення, зокрема і персеверації та різні варіанти афазії. Продуктивний контакт був неможливий.

В цій групі вижили 44 пацієнта, 34 хворих вмерло.

В обидві групи 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 було 15 пацієнтів з «класичним» АлД, і 89 хворих з важким АлД. У другій групі лише у трьох осіб клінічні прояви розцінювали як «класичний» АлД, а у 75 були кваліфіковані як важкий АлД.

Для характеристики клінічних проявів АлД використовували шкалу DRS-R-98 — Delirium Rating Scale-Revised-98 [9; 10]. За її допомогою кількісно оцінено загальну виразність клінічних проявів АлД. У шкалу DRS складником входить субшкала, призначена для оцінки КП; її використовували для кількісного оцінювання виразності КП у осіб обох груп. Крім того, опитувальник DRS включає субшкалу, яка враховує варіабельність психопатологічних симптомів протягом доби та дає змогу отримати її кількісну оцінку; ці дані використовували під час проведення кореляційного аналізу.

Оскільки шкала DRS тривалість періоду психічних розладів у хворих на АлД в явному вигляді не оцінює, цей показник визначали з використанням запропонованої нами шкали (табл. 1) [11].

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

Опис ознаки	Оцінка, бали
Психотичних 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

Вживаність хворих обчислювали як відношення кількості пацієнтів, виписаних із стаціонару живими, до загальної кількості пролікованих за цей час хворих відповідно для кожної з досліджуваних груп; у процентах.

Збір крові для лабораторного вивчення зазвичай виконувався першим. Проміжок часу між заборою венозної крові для лабораторного дослідження та проведенням люмбальної пункції міг коливатися та становив від кількох годин до двох діб.

СМР отримували за процедурою люмбальної пункції відповідно до загальноприйнятої методики. Звертали увагу на те, щоб вона була виконана технічно якісно, а отримана СМР візуально була прозора та без кольору. В крові вміст глюкози та білка набагато більший, ніж в СМР, а тому навіть незначна домішка «шляхової» крові суттєво завищує результат для цих показників в СМР. Наявність «шляхової» крові в пробі СМР була критерієм виключення відповідних пацієнтів з дослідження.

Другим критерієм виключення був підвищений рівень глюкози в крові внаслідок цукрового діабету; таких осіб із дослідження виключали. Для хворих на АлД в період найбільш важкого психічного та соматичного стану типовим є тимчасове підвищення рівня глюкози в крові — як внаслідок прямого ураження підшлункової залози, так і під впливом чисельних метаболічних розладів іншого походження [12; 13]. Тому як граничний верхній рівень глюкози крові у хворих на АлД був вибраний показник 7,8 ммоль/л. Пацієнтів з АлД з рівнем глюкози в крові вище за цей рівень у дослідження не залучали.

Під час лабораторного вивчення СМР проводили мікроскопічне досліджування забарвлених мазків у лічильній камері з ручним підрахунком клітин. Концентрацію глюкози в крові та СМР визначали глюкозооксидазним методом, рівень загального білку в СМР — колориметричним фотометричним методом. Кількісне визначення сечовини в СМР проводили уреазним методом, визначення креатиніну — за допомогою реакції Яффе. Результати біохімічного дослідження виражали у системі одиниць SI. Референсні значення вмісту глюкози в СМР становлять 2,3—3,9 ммоль/л. Нормальною вважається концентрація сечовини в СМР в межах 1,0—5,5 ммоль/л, а креатиніну — від 44,2 до 94,5 мкмоль/л [14—17].

Стан ГЕБ у хворих на АлД оцінювали порівнянням двох незалежних, але близьких за змістом показників, а саме — частки вмісту креатиніну в СМР щодо його вмісту в крові, а також частки вмісту сечовини в СМР щодо її вмісту в крові. Ці показники звичайно виражають у процентах. І креатинін, і сечовина — низькомолекулярні «безпорогові» речовини, які вільно проникають через біологічні мембрани, зокрема і через ГЕБ. «Дублювання» методів оцінювання стану ГЕБ мало на меті підвищення надійності отриманого результату. Показником задовільного функціонального стану ГЕБ слід вважати близький до 100 % вміст цих речовин в СМР щодо їх концентрації в крові [6; 15; 17].

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

Усі залучені в дослідження хворі на АлД мали виразну психопатологічну симптоматику, серед якої велику частину становили прояви саме КП, та досить важкий клінічний перебіг. Дані про основні клінічні показники у хворих на АлД залежно від виразності КП наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Клінічні показники у хворих на алкогольний делірій залежно від виразності когнітивних порушень

Назва показника	Виразність КП	
	помірна	значна
Оцінка виразності КП за субшкалою DRS, бали	2,78 ± 0,04	4,00 ± 0,00
Загальна оцінка за шкалою DRS, бали	22,83 ± 0,14	25,35 ± 0,15
Тривалість періоду психічних розладів, бали	2,06 ± 0,06	2,42 ± 0,08
Вживаність хворих, %	91,00 ± 2,80	56,00 ± 5,70

Якщо у пацієнтів групи 1 виразність КП коливалась між індивідуальними оцінками в 2 або 3 бали за відповідною субшкалою DRS, то у осіб групи 2 вона набувала виключно найвищого бала цієї шкали, а саме 4 бали. Різниця в середніх оцінках виразності КП у хворих на АлД вивчених груп істотна та високодостовірна ($p < 0,001$). Статистично значуща різниця виявилася також між загальною оцінкою клінічних проявів АлД за шкалою DRS у хворих цих груп. Виразність КП достовірно впливала на загальну тривалість періоду психічних розладів у осіб з АлД. Встановлено, що виразність КП до того ж значною мірою співвідноситься з вживаністю хворих на АлД. Якщо у пацієнтів групи 1 вживаність — типова для АлД та становить 91 ± 2,8 %, то в осіб групи 2 вона катастрофічно низька — 56 ± 5,7 %. Когнітивні порушення, безумовно, заслуговують на статус одного з найбільш клінічно значущих «маркерів» важкості стану хворих на АлД.

У хворих на АлД простежені зміни у внутрішньому середовищі організму залежно від виразності у них КП за біохімічними показниками крові (табл. 3).

На відміну від клінічних проявів, вивчені біохімічні параметри крові осіб з АлД виявилися такими, що не «відреагували» на зміни виразності КП, zostалися майже незмінними та вкладалися в межі референсних значень. Пацієнти обох груп за простеженими біохімічними показниками крові в межах статистичної похибки виявилися практично ідентичними.

Таблиця 3. Біохімічний склад крові у хворих на алкогольний делірій з різною виразністю когнітивних порушень

Назва показника	Виразність КП	
	помірна	значна
Загальний білок крові, г/л	79,55 ± 1,15	78,94 ± 0,39
Глюкоза в сироватці крові, ммоль/л	5,35 ± 0,09	5,46 ± 0,10
Сечовина в сироватці крові, ммоль/л	6,09 ± 0,80	6,29 ± 0,22
Креатинін в сироватці крові, мкмоль/л	76,68 ± 6,39	82,12 ± 2,64

Також ми вивчили склад СМР хворих на АлД з різною виразністю КП. Серед взятих до уваги параметрів як рутинні показники клінічної лікворограми, так і біохімічні дані про концентрації «безпорогових» низькомолекулярних азотистих речовин — креатиніну та сечовини (табл. 4).

Хворим на АлД притаманний невисокий рівень цитозу СМР; таким він і виявився в осіб обох груп; різниці в рівні цитозу не спостерігалось. Загальний білок СМР у обстежених хворих на АлД був на верхній межі лікворологічної норми або дещо її перевищував, причому в межах статистичної похибки не виявилось різниці між порівнюваними групами.

Таблиця 4. Склад СМР у хворих на алкогольний делірій залежно від виразності когнітивних порушень

Назва показника	Виразність КП		p
	помірна	значна	
Цитоз, клітин/мкл	1,17 ± 0,04	1,20 ± 0,07	—
Загальний білок, г/л	0,31 ± 0,02	0,50 ± 0,13	—
Глюкоза, ммоль/л	2,94 ± 0,05	3,39 ± 0,13	< 0,01
Сечовина, ммоль/л	5,94 ± 0,48	6,74 ± 0,81	—
Креатинін, мкмоль/л	85,91 ± 6,24	84,98 ± 4,61	—

Примітка: p — достовірність відмінностей між порівнюваними групами

Середні концентрації сечовини та креатиніну в СМР хворих на АлД з різною виразністю КП достовірно не відрізнялися. Рівень глюкози в СМР у хворих на АлД групи 1 коливався від 2,200 до 4,400 ммоль/л, стандартне відхилення — 0,4687. У пацієнтів групи 2 коливання рівня глюкози в СМР були в межах від 2,200 до 8,900 ммоль/л, стандартне відхилення — 1,1310. Середній рівень глюкози в СМР хворих на АлД зі значною виразністю КП був достовірно вищим, ніж у осіб з помірними проявами цих розладів (табл. 4). Вміст глюкози в СМР виявився таким біохімічним показником, що явно вирізняється, бо всі інші вивчені параметри СМР та крові не показали залежності від виразності КП.

В дослідженні зроблена спроба оцінити стан ГЕБ у хворих на АлД з різною виразністю КП. Дані про частки вмісту глюкози, сечовини та креатиніну в СМР щодо їх вмісту в крові у хворих на АлД залежно від виразності КП наведені в таблиці 5.

Встановлено, що у хворих на АлД частка вмісту креатиніну в СМР щодо його вмісту в крові, а також

частка вмісту сечовини в СМР щодо його вмісту в крові не залежать від виразності КП; обидва біохімічні показники в межах статистичної похибки близькі до 100 %. Це означає, що у хворих на АлД обох груп креатинін та сечовина як «безпорогові» речовини мають можливість, — як це і має бути, — вільно та без перешкод проникати через ГЕБ. Такі дані свідчать про достатньо задовільний стан ГЕБ у хворих на АлД з КП.

Таблиця 5. Частки вмісту глюкози, сечовини та креатиніну в СМР щодо їх вмісту в крові у хворих на алкогольний делірій залежно від виразності когнітивних порушень

Назва показника	Виразність КП		p
	помірна	значна	
Глюкоза, %	56,26 ± 1,22	63,74 ± 2,61	< 0,05
Креатинін, %	97,86 ± 6,38	92,97 ± 8,73	—
Сечовина, %	93,57 ± 4,06	104,41 ± 16,39	—

Примітка. Відмінності між порівнюваними групами достовірні при p < 0,05

Що стосується частки вмісту глюкози в СМР щодо її вмісту в крові, то цей параметр підпадає під дію інших фізіологічних закономірностей. Переміщення глюкози через ГЕБ здійснюється за використанням також і активних механізмів транспорту. Частка вмісту глюкози в СМР щодо її вмісту в крові у хворих на АлД зі значною виразністю КП виявилася достовірно вищою, ніж у пацієнтів із помірними проявами цих розладів (див. табл. 5). Це може бути наслідком тонких «налаштувань» функціонального стану ГЕБ залежно від виразності КП. За відносною величиною обидва показники близькі до рівня 60 %; це підтверджує раніше зроблений висновок про достатньо задовільний стан ГЕБ у хворих на АлД з різною виразністю КП.

У хворих на АлД психічні порушення, зокрема когнітивні, мають тенденцію до коливання протягом доби з явним погіршенням в нічний час; ця закономірність настільки специфічна, що спеціально зазначена в DSM-IV як додатковий діагностичний критерій. В нашому дослідженні виявлено, що варіабельність психічних проявів у хворих на АлД протягом доби має достовірну пряму кореляцію з рівнем глюкози в СМР; сила цієї кореляції за шкалою Чеддока становить +0,196 (p < 0,05). Підвищенню концентрації глюкози в СМР у осіб з АлД відповідає збільшення біоритмологічної варіабельності психічних проявів хвороби.

Відомо, що вміст глюкози в СМР в умовах норми та при патології закономірно нижчий проти концентрації глюкози в крові. Це правило виконується для переважної кількості індивідуальних спостережень хворих на АлД з КП в обох досліджуваних групах. Але виявилось, що для чотирьох пацієнтів це не так — у них рівень глюкози в СМР був вищим, ніж в крові. Дані про такі аномальні спостереження складу СМР у хворих на АлД з КП наведені в таблиці 6.

Таблиця 6. Порівняння показників хворих на алкогольний делірій з когнітивними порушеннями, у яких рівень глюкози в спинномозковій рідині перевищував рівень глюкози в крові

Дані про хворого	Рівень глюкози в СМР, ммоль/л	Рівень глюкози в крові, ммоль/л	Абсолютна різниця між вмістом глюкози в СМР та в крові, ммоль/л	Відносне перевищення рівня глюкози в СМР над вмістом її в крові, %
Хворий С., 34 роки	5,0	4,7	0,3	+6,38
Хворий Д., 63 роки	5,0	3,8	1,2	+31,58
Хворий Ч., 40 років	7,2	5,7	1,5	+26,32
Хворий Н., 52 роки	8,9	4,9	4,0	+81,63

Це були найважчі за психічним та соматичним станом хворі; троє з них померли. Всі ці хворі на АлД належали до групи зі значною виразністю КП. В більшій за чисельністю групі пацієнтів з помірною виразністю КП таких випадків не було. В доступній літературі ми не знайшли інформації про клінічні спостереження, де б виявлявся більш високий рівень глюкози в СМР проти цього показника в крові.

Конкретні механізми перевищення рівня глюкози в СМР над вмістом її в крові у хворих на АлД зі значною виразністю КП не з'ясовано. Попередньо може бути запропонований такий варіант пояснення цього явища. Відомо, що у людини СМР протягом доби замінюється 5—6 разів, а природне співвідношення між рівнем глюкози в крові та в СМР встановлюється за 3—5 годин [6; 15; 17]. Якщо у хворого на АлД з КП розвинулося стрімке клінічне погіршення, то це майже завжди супроводжується виразними розладами гомеостазу зі «стрибком вгору» рівня глюкози крові. Проведена через кілька годин після цього моменту діагностична люмбальна пункція зареєструє високий рівень глюкози в СМР, не сумірний з її рівнем в крові, вимірним у попередньому, відносно стабільному клінічному періоді. Ключовими моментами тут слід вважати динамічність коливань та високу абсолютну величину збільшення рівня глюкози в крові у хворих на АлД з КП, а також поступовість та відстроченість відповідних змін в СМР. Зважаючи на те, що дослідження в обох групах спостережень виконували методично однаково, а феномен зареєстрований тільки в одній з них, поява такої неординарної ситуації може відображати певні особливості патогенезу КП у хворих на АлД.

Останніми роками пошук гіпотетичного «надлишку» глюкози в СМР спричинив стрімке зростання інтересу до прямого вивчення складу цієї рідини, а також встановлення особливостей функціонування ГЕБ, у осіб з деменціями та хворобою Альцгеймера [18—20]. Однак аналіз даних літератури показує, що навіть в разі цілеспрямованого пошуку не вдалося виявити «надлишок» не використаної глюкози у вигляді підвищення її концентрації в СМР у осіб з цією патологією [21]. У такій констатації, зробленій прихильниками робочої гіпотези, відчувається певне розчарування, бо технічний прогрес зробив можливим кількісне визначення рівня глюкози в мозковій паренхімі та навколишній СМР методами нейровізуалізації (за допомогою позитронно-емісійної томографії або магнітно-резонансної томографії

з динамічним підсиленням глюкози). Такий необтяжливий неінвазійний тест у пацієнтів з хворобою Альцгеймера та деменціями міг би бути цінним доповненням до методів ранньої верифікації цих тяжких захворювань [22; 23].

Результати проведеного дослідження дали змогу дійти таких висновків.

Отже, встановлено, що у хворих на АлД збільшення виразності КП супроводжується відносним підвищенням концентрації глюкози в СМР, яке не виходить за межі референсних значень для цього показника. Підвищення концентрації глюкози в СМР у хворих на АлД корелює з посиленням характерної біоритмологічної мінливості КП. Зареєстровано наявність невідомої раніше невеликої когорти хворих на АлД з найвиразнішими КП, у яких рівень глюкози в СМР перевершує такий у крові. У хворих на АлД з КП та у осіб з деменціями різного походження або хворобою Альцгеймера внесок окремих механізмів регуляції метаболізму глюкози в СМР та в цілому результат суттєво розрізняються. У хворих на АлД, на нашу думку, вирішальну роль відіграють механізми транспорту глюкози через достатньо збережений ГЕБ; підвищення концентрації глюкози в СМР у випадках виразних КП може бути зумовлене диспропорцією між динамічними варіаціями вмісту глюкози в крові та досить тривалим періодом встановлення аналогічного показника в СМР. Певне значення можуть мати «тонкі налаштування» активного транспорту глюкози через ГЕБ відповідно до змін клінічного стану. Не можна також повністю виключити зменшення метаболічних можливостей самої мозкової тканини та накопичення глюкози в СМР в разі розвитку виразних КП у хворих на АлД.

Список літератури

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2000. 943 p. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349>.
2. Адрианова Е. Д., Дамулин И. В., Сиволап Ю. П. Когнитивные расстройства при алкоголизме // Наркология. 2013. Т. 12, № 6. С. 79—85.
3. Гофман А. Г., Кожинова Т. А., Орлова М. А. Алкогольные психозы и их классификация в МКБ-10 // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, вып. 3. С. 25—30. URL: https://psychiatr.ru/files/magazines/2014_09_scp_775.pdf.

4. Bernardin F, Maheut-Bosser A, Paille F. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects // *Front Psychiatry*. 2014. Vol. 16 (5). P. 78. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00078.
5. ICD-10: History and Context / Hirsch J. A., Nicola G., McGinty G. [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016. Vol. 37(4). P. 596—599. DOI: 10.3174/ajnr.A4696.
6. Цветанова Е. М. Ликворология / пер. с болгарского. Киев : Здоров'я, 1986. 273 с.
7. Nigrovic L. E., Kimia A. A., Shah S. S., Neuman M. I. Relationship between Cerebrospinal Fluid Glucose and Serum Glucose // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 366. P. 576—578. DOI: 10.1056/NEJMc1111080.
8. Mosconi L., Pupi A., De Leon M. J. Brain glucose hypo-metabolism and oxidative stress in preclinical Alzheimer's disease// *Ann N Y Acad Sci*. 2008. Vol. 1147. P. 180—195. DOI: 10.1196/annals.1427.007.
9. Trzepacz P. T., Baker R. W., Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium // *Psychiatry Res*. 1988. Vol. 23(1). P. 89—97. DOI: 10.1016/0165-1781(88)90037-6.
10. 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. Vol. 13(2). P. 229—42. DOI: 10.1176/jnp.13.2.229. Erratum in: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001 Summer; 13(3): 433. PMID: 11449030.
11. Задорожний В. В. Шкала оценок длительности алкогольного делирия. В зб.: Матеріали XVIII Української наук.-практ. конф. «Довженківські читання». Харків : Пляда, 2018. С. 51—52.
12. Leggio L., Ray L. A., Kenna G. A., Swift R. M. Blood glucose level, alcohol heavy drinking, and alcohol craving during treatment for alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) Study // *Alcohol Clin Exp Res*. 2009. Vol. 33(9). P. 1539—1544. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.00982.x.
13. Abnormal glucose metabolism in men with alcohol withdrawal syndrome / Pach D., Radomska M., Groszek B. [et al.] // *Przegl Lek*. 2014. Vol. 71(9). P. 469—474. PMID: 25632784.
14. EFNS Task Force. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force / Deisenhammer F., Bartos A., Egg R. [et al.] // *Eur J Neurol*. 2006. Vol. 13 (9) P. 913—922. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01493.x.
15. 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;jsessionid=2628AB90BB3B8E1850FB76E55F2AF359.
16. Долгов В. В., Меньшиков В. В. Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство. В 2 томах. Том 1 / под ред. В. В. Долгова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 808 с. (Серия «Национальные руководства»).
17. 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.
18. Current Challenges for the Early Detection of Alzheimer's Disease: Brain Imaging and CSF Studies / Mistur, Rachel & Mosconi, Lisa & De Santi, Susan [et al.] // *Journal of clinical neurology* (Seoul, Korea). 2009. Vol. 5(4). P. 153—66. DOI: 10.3988/jcn.2009.5.4.153.
19. CSF A β_{1-42} levels and glucose metabolism in Alzheimer's disease / Dumurgier J, Paquet C, Peoc'h K. [et al.] // *J Alzheimers Dis*. 2011. Vol. 27(4). P. 845—851. DOI: 10.3233/JAD-2011-111007.
20. Imaging blood-brain barrier dysfunction: A state-of-the-art review from a clinical perspective / Moyaert P., Padrela B. E., Morgan C. A. [et al.] // *Front Aging Neurosci*. 2023 Apr 17;15:1132077. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1132077.
21. Cerebrospinal fluid glucose is not altered in patients with dementia / Jensen C. S., Gleerup H. S., Musaeus Ch. S. [et al.] // *Clin. Biochem.*, 2023. Vol. 112. P. 1—5. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2022.12.005.
22. Altered D-glucose in brain parenchyma and cerebrospinal fluid of early Alzheimer's disease detected by dynamic glucose-enhanced MRI / Huang J., van Zijl PCM, Han X. [et al.] // *Sci. Adv*. 6 (20):eaba3884(2020). DOI: 10.1126/sciadv.aba3884.
23. Mosconi L. Glucose metabolism in normal aging and Alzheimer's disease: Methodological and physiological considerations for PET studies // *Clin Transl Imaging*. 2013. 1(4):10.1007/s40336-013-0026-y. DOI: 10.1007/s40336-013-0026-y.

References

1. American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington DC: American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349>.
2. Adrianova E. D., Damulin I.V., Sivolap Yu.P. Kognitivnyye rasstroystva pri alkogolizme [Cognitive dysfunctions during alcoholism]. *Narkologiya [Narkology]*. 2013. Vol. 12(6). P. 79—85. (In Russian).
3. Gofman A. G., Kozhinova T. A., Orlova M. A. Alkogolnyye psikhozy i ikh klassifikatsiya v MKB-10. *Sotsialnaya i klinicheskaya psikhatriya [Social and clinical psychiatry]*. 2014. Vol. 24(3). P. 25—30. https://psychiatr.ru/files/magazines/2014_09_scp_775.pdf. (In Russian).
4. Bernardin F, Maheut-Bosser A, Paille F. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Front Psychiatry*. 2014 Jul 16;5:78. doi: 10.3389/fpsy.2014.00078. PMID: 25076914; PMCID: PMC4099962.
5. Hirsch JA, Nicola G, McGinty G, Liu RW, Barr RM, Chittle MD, Manchikanti L. ICD-10: History and Context. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Apr;37(4):596-9. doi: 10.3174/ajnr.A4696. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26822730; PMCID: PMC7960170.
6. Tsvetanova E. M. *Likvorologiya* / per. s bolgarskogo. Kiyev : Zdorov'ya, 1986. 273 с. (In Russian).
7. Nigrovic LE, Kimia AA, Shah SS, Neuman MI. Relationship between cerebrospinal fluid glucose and serum glucose. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):576-8. doi: 10.1056/NEJMc1111080. PMID: 22316468.
8. Mosconi L, Pupi A, De Leon MJ. Brain glucose hypo-metabolism and oxidative stress in preclinical Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Dec;1147:180-95. doi: 10.1196/annals.1427.007. PMID: 19076441; PMCID: PMC2661241.
9. Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res*. 1988 Jan;23(1):89-97. doi: 10.1016/0165-1781(88)90037-6. PMID: 3363018.
10. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Canary 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.

11. Zadorozhnyy V. V. Shkala otsenki dlitelnosti alkogolnogo deliriya. *Materialy XVIII Ukrainkoi nauk.-prakt. konf. "Dovzhenskivski chytannia"*. Kharkiv : Pleiada, 2018. S. 51—52. (In Russian).

12. Leggio L, Ray LA, Kenna GA, Swift RM. Blood glucose level, alcohol heavy drinking, and alcohol craving during treatment for alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Sep;33(9):1539-44. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.00982.x. Epub 2009 May 26. PMID: 19485973; PMCID: PMC2955866.

13. Pach D, Radomska M, Groszek B, Hydzik P, Gilis-Januszevska A, Pach J. Abnormal glucose metabolism in men with alcohol withdrawal syndrome. *Przegl Lek*. 2014;71(9):469-74. PMID: 25632784.

14. 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.

15. Malakhov V. O., Potapov O. O., Lychko V. S. *Osnovy klinichnoi likvorolohii : navchalnyi posibnyk*. Sumy : Sumskiy derzhavnyi universytet, 2016. S. 9, 11-18. https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/44968/1/navch_Lychko.pdf;jsessionid=2628AB90BB3B8E1850FB76E55F2AF359. (In Ukrainian).

16. Dolgov V. V., Menshikov V. V. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: natsionalnoye rukovodstvo [Clinical laboratory diagnostics: national guidelines]*. V 2 tomakh. Tom 1. M.: GEOTAR-Media, 2012. 808 s. (Seriya "Natsionalnyye rukovodstva"). (In Russian).

17. *Paraklinichni metody doslidzhennia v psykhii: metodychni vkazivky dlia pidhotovky likariv-interniv do praktychnykh zaniat [Paraclinical methods of investigation in psychiatry: methodical instructions for training interns to take practical positions] / uporiad. H. M. Kozhyna, L. M. Haichuk, K. O. Zelenska*. Kharkiv : KhNMU, 2018. 20 s. (In Ukrainian).

18. Mistur Rachel & Mosconi, Lisa & De Santi, Susan & Guzman, Marla & Li, Yi & Tsui, Wai & de Leon, Mony. (2009). Current Challenges for the Early Detection of Alzheimer's Disease: Brain Imaging and CSF Studies. *Journal of clinical neurology* (Seoul, Korea). 5. 153-66. 10.3988/jcn.2009.5.4.153.

19. Dumurgier J, Paquet C, Peoc'h K, Lapalus P, Mouton-Liger F, Benisty S, Chasseigneaux S, Chabriat H, Hugon J. CSF Aβ₁₋₄₂ levels and glucose metabolism in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;27(4):845-51. doi: 10.3233/JAD-2011-111007. PMID: 21897007.

20. Moyaert P, Padrela BE, Morgan CA, Petr J, Versijpt J, Barkhof F, Jurkiewicz MT, Shao X, Oyeniran O, Manson T, Wan DJJ, Günther M, Achten E, Mutsaerts HJMM, Anazodo UC. Imaging blood-brain barrier dysfunction: A state-of-the-art review from a clinical perspective. *Front Aging Neurosci*. 2023

Apr 17;15:1132077. doi: 10.3389/fnagi.2023.1132077. PMID: 37139088; PMCID: PMC10150073.

21. Jensen CS, Gleeup HS, Musaeus CS, Hasselbalch SG, Høgh P, Waldemar G, Simonsen AH. Cerebrospinal fluid glucose is not altered in patients with dementia. *Clin Biochem*. 2023 Feb;112:1-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2022.12.005. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36502885.

22. Huang J, van Zijl PCM, Han X, Dong CM, Cheng GWY, Tse KH, Knutsson L, Chen L, Lai JHC, Wu EX, Xu J, Chan KKY. Altered D-glucose in brain parenchyma and cerebrospinal fluid of early Alzheimer's disease detected by dynamic glucose-enhanced MRI. *Sci Adv*. 2020 May 13;6(20):eaba3884. doi: 10.1126/sciadv.aba3884. PMID: 32426510; PMCID: PMC7220384.

23. Mosconi L. Glucose metabolism in normal aging and Alzheimer's disease: Methodological and physiological considerations for PET studies. *Clin Transl Imaging*. 2013 Aug;1(4):10.1007/s40336-013-0026-y. doi: 10.1007/s40336-013-0026-y. PMID: 24409422; PMCID: PMC3881550.

Надійшла до редакції 20.11.2023

ЛІНСЬКИЙ Ігор Володимирович, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, науковий керівник 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

ЗАДОРОВНИЙ 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

ЮРЧЕНКО Микола Павлович, лікар-психіатр вищої категорії, завідувач відділення «Центр невідкладної психіатрії» Харківської обласної клінічної психіатричної лікарні № 3, м. Харків, Україна; e-mail: mykyur@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

YURCHENKO Mykola, Physician-psychiatrist of the Highest Category, Head of the "Center for Emergency Psychiatry" Department of the Kharkiv Regional Clinical Psychiatric Hospital No. 3, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mykyur@ukr.net