DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-16

УДК: 616-001-031.14-089-085-099;616.366-089.86.168

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ НЕЙРОСПЕЦИФІЧНИХ АУТОІМУННИХ ПОРУШЕНЬ ТА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ ТА СТАНОМ ВІДМІНИ АЛКОГОЛЮ, УСКЛАДНЕНИМ АЛКОГОЛЬНИМ ДЕЛІРІЄМ

Волкова Ю. В., Дубівська С. С., Омельченко-Селюкова А. В., Білецький О. В.

Харківський національний медичний університет (просп. Науки 4, м. Харків, Україна, 61022)

Відповідальний за листування:
e-mail: anna.omelcenkokh@gmail.com

Статтю отримано 19 серпня 2021 р.; прийнято до друку 27 вересня 2021 р.

Анотація. Політравма залишається основною причиною смерті серед людей у віці до 45 років. З числа постраждалих з поєднаною травмою 15-20% регулярно вживають алкоголь, близько 32% пацієнтів, що надійшли у відділення інтенсивної терапії, знаходяться у стані відміни алкоголю (СВА), а у 5-20% стан відміни прогресує до алкогольного делірію. Метою дослідження виступає аналіз динаміки показників аутоімунної відповіді організму на маркери нейродеструкції у крові пацієнтів з політравмою середньої тяжкості та зі станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм та оцінка когнітивних функцій залежно від способу седації. У дослідження включено 80 пацієнтів з полісистемною травмою середньої тяжкості та зі станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм (АД). Медіана віку склала 45 років (39-54). Пацієнтам групи 1 (n=40) в якості методу седації вводили дексметомедин, у групі 2 (n=40) використовували седацію діазепамом за симптом-тригерним протоколом. Вміст антитіл до нейронспецифічної енолази (НСЕ), основного білка мієліну (ОБМ), загального людського мозкового антигену (ЗЛМА), а також білка S-100B визначали методом імуноферментного аналізу на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту добу після маніфестації делірію та виражали в умовних одиницях. Оцінку стану когнітивних функцій проводили (після виведення зі стану седації за її наявності) при надходженні, на 4 та 14 добу за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (МоСа). Математичну обробку отриманих результатів проводили відповідно до загальноприйнятої методики статистичного аналізу. Критичне значення рівня значущості (p) приймалося $\leq 5\%$. Ознаки, розподіл яких відрізнявся від нормального, представлені у вигляді Me (медіана), довірчий інтервал у межах першого та третього квартилю [Q1 - Q3]. Для оцінки причинної ролі різних факторів у розвитку уражень використали χ^2 -квдрат з включенням поправки Йейтса та співвідношення шансів. У перші 24 години після маніфестації АД рівні аутоантитіл у двох групах пацієнтів достовірно не відрізнялися від рівня здорових добровольців. Оцінка рівня антитіл до білка S-100B показала, що у групі 1 цей показник зріс максимально на 24,4% і становив 15,8 [14,7 - 17,6], тоді як у групі 2 збільшився на 32,6% і став 17,5 [15,3 - 19,7]. Починаючи з 7-ї доби кількість антитіл почала зменшуватись в обох групах і становила 15,6 [13,6 - 16,8] у групі 1 та 16,3 [14,1 - 19,2] у групі 2 на 7-й день і 14,0 [11,6 - 15,3] і 15,2 [13,1 - 18,3] відповідно на 14-й день після госпіталізації у ВІТ. Рівень антитіл до НСЕ був максимальним на 3-ю добу дослідження і становив 29,8 [28,4 - 31,8] у хворих групи 1, що більше початкового рівня на 26,8%, а у хворих групи 2 становив 31,6 [29,5 - 33,2], що перевищує вихідний рівень на 33,9% ($p=0,0114$ між групою 1 і 2). У подальшому спостерігалось зниження рівня антитіл до НСЕ на 7-у та 14-у добу після прояву АД зі збереженням достовірної різниці між групами порівняння. Антитіла до ОБМ не відрізнялись між групами до 3-ї доби включно, але були достовірно вищими за показники здорових добровольців. На 7-у добу рівень антитіл до ОБМ у групі 1 склав 26,8 [24,4 - 28,8], що відповідало значенням контрольної групи, а у групі 2 був 29,3 [27,7 - 31,5], що достовірно більше показників групи 1 ($p=0,0017$). При дослідженні на 14 добу ця тенденція зберігалась: рівень антитіл до ОБМ серед пацієнтів 2 групи становив 28,6 [27,0 - 30,8], тоді як в групі 1 він був 26,2 [23,7 - 28,2]. Рівні антитіл до ЗЛМА на 3-у добу були достовірно вищими за вихідні значення та становили 30,8 [28,4 - 34,5] у групі 1 і 32,7 [30,6 - 36,1] у групі 2 ($p=0,0056$). На 7-у добу і 14-у добу кількість антитіл у пацієнтів групи 1 не достовірно відрізнялась від показників контрольної групи, тоді як у хворих групи 2 вони були достовірно вищими на 7 добу - 31,5 [29,4 - 34,9] і нормалізувались на 14 добу. При аналізі результатів МоСа-тесту після усунення основних проявів синдрому відміни алкоголю (на 4 добу від надходження до ВІТ) кількість балів у досліджуваних групах була істотно нижчою за контрольні значення: у групі 1 в 1,3 рази ($p<0,0001$), у групі 2 - в 1,6 рази ($p<0,0001$). Відмінності між досліджуваними групами пацієнтів значущі ($p=0,00087$). Отже, використання дексметомедину задля седації пацієнтів з АД та політравмою зменшує аутоімунну нейродеструкцію, що покращує прогнози щодо відновлення когнітивної функції.

Ключові слова: алкогольний делірій, політравма, дексметомедин, антитіла, нейронспецифічна енолаза, основний білок мієліну, загальний людський мозковий антиген, S-100B.

Вступ

Травма є однією з провідних причин смерті в усіх вікових групах у всьому світі. Незважаючи на значні вдосконалення хірургічних стратегій, а також інтенсивної терапії пацієнтів із політравмами, показники смертності та інвалідності все ще залишаються високими [7, 11]. Підвищений рівень алкоголю в крові пов'язаний майже

з усіма видами та механізмами травм, включаючи падіння, аварії на велосипеді, автотранспортні аварії, травми голови [8]. Згідно з іншими даними, від 25% до 85% пацієнтів перебувають у стані алкогольної інтоксикації під час госпіталізації до відділення травми та політравми, а від 16 до 42% госпіталізованих у лікарні загально-

го профілю пацієнтів та близько 32% пацієнтів, що надійшли у відділення інтенсивної терапії, знаходяться у стані відміни алкоголю, а у 5-20% стан відміни прогресує до алкогольного делірію [2, 5, 9]. Політравма досить часто супроводжується вираженою системною запальною відповіддю. У свою чергу, при тривалому вживанні алкоголю формується аутоімунний стан, що супроводжується викидом нейроантитіл у відповідь на появу аутоантителів, що утворились у результаті деструкції тканин мозку [10]. Методи електрофізіологічного обстеження та нейровізуалізації виступають стандартом діагностики станів, що пов'язані з ушкодженням тканин мозку, однак мають низку обмежень. Останнім часом все більше уваги приділяється лабораторній діагностиці, що вміщує визначення нейроспецифічних білків та антитіл до них. За допомогою цих показників можна виявити процеси запалення, деградації білку, некроз і апоптоз, пошкодження цитоскелету, функціональні та ендотеліальні зміни, етапи репарації нервових клітин [3]. Крім того, вони дозволяють проводити оцінку перебігу та прогнозу захворювання.

Метою нашої роботи був аналіз динаміки показників аутоімунної відповіді організму на маркери нейродеструкції у крові пацієнтів з політравмою середньої тяжкості та зі станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм та оцінка когнітивної функції залежно від способу седації.

Матеріали та методи

У дослідження включено 80 пацієнтів з політравмою середньої тяжкості та зі станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм (АД), які перебували на лікуванні у 2016-2018 роках на базі відділення політравми та анестезіології на 12 ліжок для інтенсивної терапії хворих зі сполученою травмою КЗОЗ "ХМКЛШНМД ім. проф. О. І. Мещанінова". Контрольну групу становили 20 здорових добровольців віком від 20 до 48 років. Критерії включення пацієнтів: вік від 19-60 років, наявність пошкоджень у двох і більше анатомо-функціональних областях, ступінь тяжкості травматичного пошкодження за шкалою ISS 9-15 балів (середня тяжкість), тяжкість стану постраждалих за шкалою APACHE II 7-14 балів, стан хронічної алкогольної інтоксикації (ХАІ), виявлений при кількості балів ≥ 7 у модифікованому тесті "Сітка LeGo", 3 і більше позитивні відповіді в опитувальнику "CAGE", встановлений АД (збудження за шкалою RASS $\geq +2$; галюцинації; судоми та наявність АД за шкалою CAM-ICU). До дослідження не входили пацієнти, які мали необхідність проведення загальної анестезії, важку супутню патологію (черепно-мозкова травма; декомпенсації будь-якої супутньої патології на момент отримання травми, хвороб крові, онкологічних захворювань, гостре порушення мозкового кровообігу; психічні захворювання, вживання будь-яких наркотичних речовин, окрім алкоголю), шок. Усім 80 хворим у стаціонарі проводили обстеження, згідно з медико-економічним стан-

дартам надання медичної допомоги.

Для забезпечення виконання завдань дослідження пацієнти були розділені на 2 групи, виходячи з методів седації. Для розподілу пацієнтів використовували фіксовану просту рандомізацію із застосуванням методу випадкових чисел.

Група 1 (n=40), що включала пацієнтів з політравмою та важким станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, яким проводилась седація дексметомідіном. Початкову швидкість інфузії встановлювали на рівні 0,7 мкг/кг/год. та коригували в межах 0,2-1,4 мкг/кг/год. залежно від досягнення цілей седації (-2 до 0 за Шкалою RASS) і оцінка CIWA-Ar < 15 .

Група 2 (n=40), що включала пацієнтів з політравмою та важким станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, яким проводили седацію діазепамом за симптом-тригерним протоколом. Діазепам вводили кожні 30 хвилин у міру необхідності, щоб контролювати активні симптоми відміни.

Вміст антитіл до нейронспецифічної енолази (NSE), основного білка мієліну (ОБМ), загального людського мозкового антигену (ЗЛМА), а також білка S-100B визначали методом імуноферментного аналізу на 1-шу, 3-тю, 7-му, 7-му, 14-ту добу після маніфестації делірію та виражали в умовних одиницях.

Оцінку стану когнітивних функцій проводили (після виведення зі стану седації за її наявності) при надходженні, на 4 та 14 добу за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCa).

Дослідження проводилося згідно з принципами Гельсінської декларації Світової медичної асоціації "Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів" (змінена в жовтні 2013 року). Письмова інформована згода була отримана від усіх хворих, які брали участь у дослідженні.

Статистичний аналіз проводили з використанням пакета прикладних програм для статистичної обробки даних STATISTICA 7.0 for WINDOWS, (StatSoft Inc., США) та MICROSOFT EXCEL 2010, призначених для вирішення медико-біологічних задач. Математичну обробку отриманих результатів проводили відповідно до загальноприйнятої методики статистичного аналізу. Критичне значення рівня значущості (p) приймали за $\leq 5\%$. Ознаки, розподіл яких відрізнявся від нормального, представлені у вигляді Me (медіана), довірчий інтервал у межах першого та третього квартилю [QI - QIII]. Для оцінки причинної ролі різних факторів у розвитку уражень використали χ^2 -квадрат з включенням поправки Йейтса та співвідношення шансів.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідницької роботи кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету МОЗ України "Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді" (№ державної реєстрації 0199U001773).

Результати. Обговорення

За статтю, віком, механізмом травми, локалізацією пошкоджених анатомо-фізіологічних областей, тяжкістю травми, група 1 і 2 не відрізнялись між собою.

Для визначення контрольних значень рівнів нейротител у сироватці крові нами була досліджена кров 20 здорових добровольців. У таблиці 1 наведені дані, які відображають динаміку рівнів антитіл до нейроспецифічних білків.

У перші 24 години після маніфестації АД рівні аутоантител у двох групах пацієнтів достовірно не відрізнялися від рівня здорових добровольців. Можливо, ми отримали такі дані, у зв'язку з тим, що вироблення аутоантител до нейроспецифічних білків у постраждалих потребує часу.

Оцінка рівня антитіл до білка S-100В показала, що його значення на 3 добу АД серед пацієнтів усіх груп було значно ($p < 0,001$) вище за контрольний рівень. Так, у групі 1 цей показник зріс максимально на 24,4% і становив 15,8 [14,7 - 17,6], тоді як у другій групі збільшився на 32,6% і став 17,5 [15,3 - 19,7]. Починаючи з 7-ї доби кількість антитіл почала зменшуватись в обох групах і становила 15,6 [13,6 - 16,8] у групі 1 та 16,3 [14,1 - 19,2] у групі 2 на 7-й день та 14,0 [11,6 - 15,3] і 15,2 [13,1 - 18,3] відповідно на 14-й день після госпіталізації у ВІТ. Отже можна відзначити, підвищення аутоантител до S-100В у хворих з АД свідчить про перебіг у них активного аутоімунного процесу нейродеструкції [4, 6, 10]. Також виявлено, що рівень антитіл до S-100 в крові у пацієнтів, яким для забезпечення седації використовували дексмедетомідин, був достовірно нижчим протягом усього терміну спостереження в порівнянні зі стандартним протоколом лікування. У процесі кореляційного аналізу було виявлено помірний негативний зв'язок середнього ступеня значущості між погіршенням когнітивних функцій і рівнем антитіл до білку S-100 на 14 добу г-Спірмена = -0,39 при $p = 0,024$.

Рівень антитіл до НСЕ був максимальним на 3-у добу дослідження і становив 29,8 [28,4 - 31,8] у хворих групи 1, що більше початкового рівня на 26,8%, а у хворих групи 2 становив 31,6 [29,5 - 33,2], що перевищує вихідний рівень на 33,9% ($p = 0,0114$ між групою 1 і 2). У подальшому спостерігалось зниження рівня антитіл до НСЕ на 7-у та 14-у добу після прояву АД зі збереженням достовірної різниці між групами порівняння. У рамках дослідження встановлено помірний негативний зв'язок середнього ступеня значущості між зниженням балів за MoCa - тестом на 14 день та рівнем антитіл до НСЕ на 7-у добу г-Спірмена = -0,32 при $p = 0,033$. Виявлене збільшення концентрації в крові антитіл до НСЕ може свідчити про підвищену проникність гематоенцефалічного бар'єру у пацієнтів з АД, що призводить до формування великої кількості антитіл до НСЕ [1, 6].

При вивченні показників імунної відповіді до ОБМ було виявлено, що вони не відрізнялись між групами до 3-ї доби включно, але були достовірно вищими за показники здорових добровольців. На 7-у добу рівень антитіл до ОБМ у групі 1 склав 26,8 [24,4 - 28,8], що відповідало значенням контрольної групи, а у групі 2 був 29,3 [27,7 - 31,5], що достовірно більше показників пер-

томідин, був достовірно нижчим протягом усього терміну спостереження в порівнянні зі стандартним протоколом лікування. У процесі кореляційного аналізу було виявлено помірний негативний зв'язок середнього ступеня значущості між погіршенням когнітивних функцій і рівнем антитіл до білку S-100 на 14 добу г-Спірмена = -0,39 при $p = 0,024$.

Таблиця 1. Динаміка рівнів антитіл до нейроспецифічних білків у досліджуваних групах (М [QI-QIII]).

Показник	Група 1	Група 2	Контроль
1 доба делірію А/т S-100	12,7[11,2 - 14,5]	13,2[11,6 - 15,3]	12,6 [11,9 -13,1]
1 доба делірію А/т НСЭ	23,5 [22,1 - 25,6]	23,6 [22,2 - 26,8]	23,1 [22,6 -23,7]
1 доба делірію А/Т ОБМ	26,6 [23,9 - 28,6]	27,8 [26,1 - 29,1]	26,1 [24,6-27,8]
1 доба делірію А/Т ЗЛМА	28,6 [28,4 - 32,3]	29,2 [27,6 - 32,7]	29,0 [27,4-31,4]
3 доба делірію А/т S-100	15,8 [14,7 - 17,6]*	17,5 [15,3 -19,7]*#	12,6 [11,9 -13,1]
3 доба делірію А/т НСЭ	29,8 [28,4 - 31,8]*	31,6 [29,5 -33,2]*#	23,1 [22,6 -23,7]
3 доба делірію А/Т ОБМ	31,3 [28,5 - 33,3]*	32,6 [30,8 -35,1]*	26,1 [24,6-27,8]
3 доба делірію А/Т ЗЛМА	30,8 [28,4 - 34,5]*	32,7 [30,6 - 36,1]*#	29,0 [27,4-31,4]
7 доба делірію А/т S-100	15,6 [13,6 - 16,8]*	16,3 [14,1- 19,2]*#	12,6 [11,9 -13,1]
7 доба делірію А/т НСЭ	26,4 [24,9 - 28,6]*	28,3 [26,3 - 30,8]*#	23,1 [22,6 -23,7]
7 доба делірію А/Т ОБМ	26,8 [24,4 - 28,8]	29,3 [27,7 - 31,5]*#	26,1 [24,6-27,8]
7 доба делірію А/Т ЗЛМА	29,6 [27,2 - 33,3]	31,5 [29,4 - 34,9]*#	29,0 [27,4-31,4]
14 доба делірію А/т S-100	14,0 [11,6 - 15,3]*	15,2 [13,1 - 18,3]*#	12,6 [11,9 -13,1]
14 доба делірію А/т НСЭ	24,8 [23,5 - 26,8]*	26,2 [24,3 - 28,6]*#	23,1 [22,6 -23,7]
14 доба делірію А/Т ОБМ	26,2 [23,7 - 28,2]	28,6 [27,0 - 30,8]*#	26,1 [24,6-27,8]
14 доба делірію А/Т ЗЛМА	30,2 [28,0 - 33,9]	30,5 [27,9 - 34,0]	29,0 [27,4-31,4]

Примітки: * - відмінність статистично значуща ($p < 0,05$ за U - критерієм Манна-Уїтні) порівняно з відповідним значенням групи "Контроль"; # - відмінність статистично значуща ($p < 0,05$ за U - критерієм Манна-Уїтні) порівняно з відповідним значенням групи 1.

Рис. 1. Результати МоСа-тесту на 4-добу лікування АД у пацієнтів з політравмою в залежності від методу седатції.

Рис. 2. Результати МоСа-тесту на 14-добу лікування АД у пацієнтів з політравмою в залежності від методу седатції.

шої групи ($p=0,0017$). При дослідженні на 14 добу ця тенденція зберігалась: рівень антитіл до ОБМ серед пацієнтів 2 групи склав 28,6 [27,0 - 30,8], тоді як в групі 1 він був 26,2 [23,7 - 28,2]. При пошуку кореляційних зв'язків було виявлено, що між погіршенням когнітивних функцій і рівнем антитіл до ОБМ на 14 добу існує слабкий негативний зв'язок середнього ступеня значущості з r -Спірмена = -0,28 при $p=0,046$.

Рівні антитіл до ЗМАГ на 3-у добу були достовірно вищими за вихідні значення та склали 30,8 [28,4 - 34,5] у групі 1 і 32,7 [30,6 - 36,1] у групі 2 ($p=0,0056$). На 7-у добу і 14-у добу кількість антитіл у пацієнтів групи 1 недостовірно відрізнялась від показників контрольної групи, тоді як у хворих групи 2 вони були достовірно вищими на 7 добу - 31,5 [29,4 - 34,9] і нормалізувались на 14 добу. Привертає увагу той факт, що виявлено помірний позитивний зв'язок середнього ступеня значущості між рівнем антитіл до ЗМАГ на 7-у добу та часом перебування у ВІТ з r -Спірмена = 0,54 при $p=0,038$.

Таким чином, результати роботи свідчать про

збільшення вмісту в крові хворих на алкогольний делірій антитіл до нейроспецифічних білків (S-100B, НСЕ, ОБМ, ЗМАГ), що підтверджує роль аутоімунних механізмів у патогенезі нейродеструктивних процесів при алкогольному делірії та можливість дексметометидину впливати на ці процеси.

Нами показано, що АД чинить серйозний деструктивний вплив на мозкову тканину. Більше того, клітини головного мозку є вкрай чутливими до дії алкоголю, що може призводити до порушення неврологічних та вищих психічних функцій. При аналізі результатів МоСа-тесту після усунення основних проявів синдрому відміни алкоголю (на 4 добу від надходження до ВІТ) кількість балів у досліджуваних групах була істотно нижчою за контрольні значення: у групі 1 - в 1,3 рази ($p<0,0001$), у групі 2 - в 1,6 рази ($p<0,0001$). Відмінності між досліджуваними групами пацієнтів значущі ($p=0,000087$) і зображені на рисунку 1.

На 14-у добу лікування показники когнітивних функцій дещо покращились і становили у групі 1 26 [23 - 28] та 24 [21-26] балів у групі 2 ($p=0,000035$), але були достовірно менше за показники здорових добровольців. Дані наведені на рисунку 2.

При вивченні кількості пацієнтів з проявами когнітивної дисфункції в обох групах виявлено, що пацієнти групи 2 мали достовірно більші шанси зазнати когнітивних порушень, тобто отримати кількість балів <26 у МоСа-тесті, OR - 7,429, 95% CI 2,703; 20,419.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Виявлене у дослідженні збільшення кількості антитіл до нейроспецифічних білків дозволяє припустити порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру та свідчить про перебіг активного аутоімунного процесу під час алкогольного делірію. Отримані результати підтверджують роль імунної системи в активації процесів деструкції мозкових клітин у хворих з політравмою та АД, що необхідно враховувати в лікувальній тактиці.

2. Наявність статистично значущої різниці у рівні антитіл до білка S100, НСЕ, ОБМ, ЗМАГ у групах порівняння може свідчити про нейропротекторні властивості дексметометидину у пацієнтів з політравмою та алкогольним делірієм.

3. У хворих, які перенесли АД є виражені когнітивні порушення, які в процесі терапії покращуються, але все одно не досягають контрольних значень. При цьому когнітивний дефіцит у пацієнтів, яким проводили седатцію діазепамом за симптом-тригерним протоколом, більш виражений, що, найімовірніше, пов'язано з більш істотними аутоімунними процесами у головному мозку.

Дослідження будуть продовжені у напрямку вивчення впливу седатції дексметометидином на стан оксидантно-антиоксидантної системи в ході лікування пацієнтів з поєднаною травмою та синдромом відміни алкоголю.

Список посилань - References

- [1] Chu, C.-L., Liang, C.-K., & Lin, Y.-T. (2011). Biomarkers of delirium: well evidenced or not? *J Clin Gerontol Geriatr.*, 2(4), 100-104. doi:10.1016/j.jcgg.2011.11.005
- [2] De Wit, M., Jones, D. G., Sessler, C. N., Zilberberg, M. D., & Weaver, M. F. (2010). Alcohol-use disorders in the critically ill patient. *Chest*, 138(4), 994-1003. DOI: 10.1378/chest.09-1425
- [3] Fraser, G. L., Devlin, J. W., & Worby, C. P. (2013). Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.*, 41(9, 1), 30-38. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a16898
- [4] Grandi, C., Tomasi, C. D., & Fernandes, K. (2011). Brain-derived neurotrophic factor and neuron-specific enolase, but not S100 β , levels are associated to the occurrence of delirium in intensive care unit patients. *J Crit Care*, 26(2), 133-137. doi:10.1016/j.jcrr.2010.10.006
- [5] Grover, S., & Ghosh, A. (2018). Delirium Tremens: Assessment and Management. *J Clin Exp Hepatol.*, 8(4), 460-470. doi: 10.1016/j.jceh.2018.04.012
- [6] Li, Y., Yu, Z. X., Ji, M. S., Yan, J., Cai, Y., Liu, J., ... & Jin, Z. C. (2019). A Pilot Study of the Use of Dexmedetomidine for the Control of Delirium by Reducing the Serum Concentrations of Brain-Derived Neurotrophic Factor, Neuron-Specific Enolase, and S100 β in Polytrauma Patients. *J Intensive Care Med.*, 34(8), 674-681. doi: 10.1177/0885066617710643
- [7] Relja, B., Yang, B., Bundkirchen, K., Xu, B., Kohler, K., & Neunaber, C. (2020). Different experimental multiple trauma models induce comparable inflammation and organ injury. *Sci Rep.*, 10(1), 20185. doi: 10.1038/s41598-020-76499-z
- [8] Riittanen, A., Jantti, S. J., & Mattila, V. M. (2020). Alcohol use in severely injured trauma patients. *Sci Rep.*, 10(1), 17891. doi: 10.1038/s41598-020-74753-y
- [9] Schmidt, K. J., Doshi, M. R., Holzhausen, J. M., Nativio, A., Cadiz, M., & Winegardner, J. E. (2016). Treatment of Severe Alcohol Withdrawal. *Ann Pharmacother.*, 50(5), 389-401. doi: 10.1177/1060028016629161
- [10] Schubert, S. (1990). Alcohol withdrawal syndrome--an autoimmune disease? A neuroimmunologic model for pathogenesis of alcohol withdrawal symptoms. *Med Hypotheses.*, 32(4), 261-7. doi: 10.1016/0306-9877(90)90103-I
- [11] Tranca, S. D., Petrisor, C. L., & Hagau, N. (2014). Biomarkers in polytrauma induced systemic inflammatory response syndrome and sepsis - a narrative review. *Rom J Anaesth Intensive Care*, 21(2), 118-122. PMID: 28913443.

DYNAMICS OF NEUROSPECIFIC AUTOIMMUNE DISORDERS AND COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA AND ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME COMPLICATED BY ALCOHOL DELIRIUM

Volkova Y. V., Dubivska S. S., Omelchenko-Seliukova A. V., Biletskyi O. V.

Annotation. Polytrauma is considered the main cause of death among people younger 45 years. Among trauma patients 15-20% regularly take alcohol, close to 32% of patients who needed intensive therapy to alcohol withdrawal syndrome (AWS), and 5-20% of the progressed to alcohol delirium. The aim of the study is to analyze the dynamics of autoimmune response to markers of neurodestruction in the blood of patients with moderate polytrauma and alcohol withdrawal, complicated by alcohol delirium and assessment of cognitive functions depending on the method of sedation. The study involved 80 patients with moderate polytrauma with alcohol withdrawal, complicated by alcohol delirium. The median age was 45 years (39-54). Patients in Group 1 (n=40) were given dexmedetomidine as a sedation method, and in Group 2 (n=40) diazepam sedation was used according to the symptom-trigger protocol. The content of antibodies to neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP), total human brain antigen (THBA), S-100 calcium were determined by enzyme-linked immunosorbent assay on days 1, 3, 7 and 14 after alcohol delirium. Assessment of cognitive function was performed (after withdrawal from sedation if present) on days 4 and 14 using the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCa). Mathematical processing of the obtained results was performed in accordance with the generally accepted methods of statistical analysis. The critical value of the significance level (p) was taken as $\leq 5\%$. Signs, the distribution of which differed from normal, are presented in the form of Me (median), the confidence interval within the first and third quarters [QI - QIII]. To assess the causal role of various factors in the development of lesions used χ^2 -square with the inclusion of the Yates correction and the odds ratio. In the first 24 hours after the manifestation of AD, the levels of autoantibodies in the two groups of patients did not differ significantly from the level of healthy volunteers. Estimation of the level of antibodies to the S-100B protein showed that in group 1 this indicator increased by a maximum of 24.4% and amounted to 15.8 [14.7 - 17.6], while in the second group increased by 32.6% and became 17.5 [15.3 - 19.7]. From the 7th day, the number of antibodies began to decrease in both groups and was 15.6 [13.6 - 16.8] in group 1 and 16.3 [14.1-19.2] in group 2 on the 7th day, and 14.0 [11.6 - 15.3] and 15.2 [13.1 - 18.3], respectively, on the 14th day after hospitalization in ICU. The level of antibodies to NSE was maximum on the 3rd day of the study and was 29.8 [28.4 - 31.8] in patients of group 1, which is higher than the initial level by 26.8%, and in patients of group 2 was 31.6 [29.5 - 33.2], which exceeds baseline by 33.9% ($p=0.0114$ between groups 1 and 2). Subsequently, there was a decrease in the level of antibodies to NSE on the 7th and 14th day after the onset of AD, while maintaining a significant difference between the comparison groups. Antibodies to MBP did not differ between groups up to and including day 3, but were significantly higher than in healthy volunteers. On the 7th day, the level of antibodies to MBP in group 1 was 26.8 [24.4 - 28.8], which corresponded to the values of the control group, and in group 2 was 29.3 [27.7 - 31.5], which is significantly more than the first group ($p = 0.0017$). In the study on day 14, this trend was maintained: the level of antibodies to MBP among patients in group 2 was 28.6 [27.0 - 30.8], while in group 1 it was 26.2 [23.7 - 28.2]. Antibody levels to THBA on day 3 were significantly higher than baseline and were 30.8 [28.4 - 34.5] in group 1 and 32.7 [30.6 - 36.1] in group 2 ($p=0.0056$). On day 7 and day 14, the number of antibodies THBA in patients of group 1 did not differ significantly from the control group, while in patients of group 2 they were significantly higher on day 7 - 31.5 [29.4 - 34.9] and normalized on day 14. When analyzing the results of the MoCa test after eliminating the main manifestations of alcohol withdrawal syndrome (4 days after admission to ICU), the number of points in the study groups was significantly lower than the control values: in group 1 1.3 times ($p < 0.0001$), in group 2 - 1.6 times ($p < 0.0001$). The differences between the studied groups of patients are significant ($p = 0.000087$). Thus, the use of dexmedetomidine for the sedation of patients with hypertension and polytrauma reduces autumnal neurodestruction, which improves the prognosis for the restoration of cognitive function.

Keywords: alcohol delirium, polytrauma, dexmedetomidine, antigen, neuron-specific enolase, myelin basic protein, total human brain