

В.Е. Аваков<sup>1</sup>, А.Э. Саттаров<sup>2</sup>, И.А. Шахова<sup>1</sup>

## Состояние свертывающей системы и кислотно-щелочного равновесия пациентов при неинвазивной гипотермии головного мозга

<sup>1</sup>Ташкентская медицинская академия, Ташкент

<sup>2</sup>Центральный военный клинический госпиталь, Ташкент

**Резюме.** Изучены параметры свертываемости и кислотно-щелочного состояния у больных с тяжелыми черепно-мозговыми травмами и политравмами при неинвазивном охлаждении головного мозга путем сочетания назофарингеального компонента с охлаждением свода черепа и проекции каротидной бифуркации. Установлено, что никаких воздействий локальной гипотермии головного мозга на коагуляцию и кислотно-щелочное состояние не происходит до тех пор, пока температура головного мозга  $\geq 35^{\circ}\text{C}$ . Пациентов с очень высоким риском кровотечения можно безопасно охлаждать до этой температуры, даже если у них ацидоз от умеренной степени до тяжелой. Это является большим преимуществом локальной гипотермии перед общей. При дальнейшем снижении температуры головного мозга также не отмечаются изменения в свертывающей системе крови. Возникают, однако, метаболические сдвиги в кислотно-щелочном состоянии. Приведены рекомендации по предупреждению этих метаболических расстройств.

**Ключевые слова:** свертывающая система, кислотно-щелочное состояние, краниоцеребральная гипотермия, общая гипотермия, ацидоз.

**Введение.** Влияние общей терапевтической гипотермии на свертывание крови у пациентов с острым повреждением мозга можно представить в виде «палки о двух концах». С одной стороны, торможение коагуляции может иметь положительные эффекты в виде улучшения микроциркуляции и подавления образования пагубных микротромбов в головном мозге [11]. С другой стороны, это может привести к увеличению риска кровотечения и, тем самым, причинить вред пациентам, особенно, если они перенесли травму или активное кровотечение по другим причинам.

Влияние гипотермии на коагуляцию было изучено, главным образом, в условиях *in vitro*. Мягкая гипотермия (температура до  $35^{\circ}\text{C}$ ) не влияет ни на какое звено коагуляционного каскада. Температура ниже  $35^{\circ}\text{C}$  в некоторых случаях может вызывать умеренную дисфункцию тромбоцитов и, иногда, незначительное снижение их количества. Некоторые этапы коагуляционного каскада, такие как синтез и кинетика свертывающих энзимов и ингибиторов активаторов плазминогена, могут быть затронуты при снижении температуры ниже  $33^{\circ}\text{C}$  [2, 9, 10, 12, 15].

J. Ruzicka [13] провел мониторинг данных тромбоэластограммы у волонтеров с общим температурным диапазоном от  $38^{\circ}\text{C}$  до  $12^{\circ}\text{C}$  и показал, что снижение температуры приводит к прогрессивной задержке начала формирования тромба, а также к снижению скорости создания сгустков и их роста. При этом значительное влияние гипотермии на эти параметры начинались лишь при  $30^{\circ}\text{C}$ , быстро прогрессируя ниже этого значения, и достигая статистической значимо-

сти только при  $24^{\circ}\text{C}$ . Кроме того, было замечено, что один раз формирование сгустка было завершено, но его стабильность не могла сохраняться под влиянием общей гипотермии. Только те сгустки, которые сформировались прежде, остаются стабильными независимо от температуры. Из вышесказанного видно, что существует значительная индивидуальная вариабельность свертывающих параметров в ответ на охлаждение.

В работе А.А. Hanke et al. [4] сообщается, что антикоагуляционный эффект гипотермии особенно высок в присутствии ацидоза; этот эффект можно купировать назначением тромбоцитов и фибриногена, которые, однако, «хорошо работают» при отсутствии ацидоза.

ПРЕЛИМИНАРНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ предлагают даже использовать гипотермию в сочетании с тромболитической терапией. Проведено проспективное контролируемое клиническое исследование у 58 пациентов с острым ишемическим инсультом, 28 из которых проводилась общая гипотермия ( $33^{\circ}\text{C}$ ) в сочетании с тромболитической терапией [5]. Обнаружено, что геморрагический риск не увеличивался у пациентов, получавших оба метода лечения по сравнению с пациентами, получавшими только тромболитическую терапию, кроме того, риск симптоматического внутричерепного кровотечения оказался ниже у охлажденных пациентов [5].

М.А. Tuma et al. [14] провели ретроспективный анализ пациентов с травмами, у которых развилась остановка кровообращения и которые получали гипотермическую терапию. Авторы не нашли у них

увеличения осложнений от общей гипотермии, в частности кровотечения. В этой связи W.Z. Martini et al. [7] указывают на то, что гипотермия «заработала» негативную репутацию в лечении мультитравматических пациентов, и рассматривается как один из факторов в «летальной триаде» шока, ацидоза и гипотермии. Несоответствие может объясняться взаимодействием между ацидозом и гипотермией; эффекты гипотермии на коагуляцию явные и сложно обратимые в случае, если одновременно присутствует ацидоз. Однако, в отсутствие ацидоза гипокоагуляционный эффект гипотермии становится менее явным, более управляемым и обратимым. Большинство пациентов, перенесших лечение умеренной общей гипотермией, не имеют тяжелого ацидоза и, поэтому, в данном случае, влияние гипотермии на коагуляцию будет минимальным.

**Цель исследования.** Определить влияние локального неинвазивного охлаждения головного мозга на коагуляционную систему и кислотно-щелочное состояние крови пациентов с синдромом острой ишемии мозга.

**Материалы и методы.** Обследовано 20 мужчин и 5 женщин в возрасте  $36,3 \pm 19,1$  лет, госпитализированных в отделения анестезии и реанимации Ташкентской медицинской академии и Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (Ташкент) за период с сентября 2011 г. по декабрь 2012 г., в связи с развитием у них синдрома острой ишемии мозга.

Оперативное вмешательство по поводу удаления обширной внутримозговой опухоли проведено 3 больным; 17 – по поводу удаления гематомы; 2 – гидромы, возникших вследствие тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ). 3 пациентам с ТЧМТ оперативное вмешательство показано не было. Охлаждение началось через 15 мин – 2 ч от момента госпитализации в стационар и проводилось в условиях нейровегетативной блокады. Всем пациентам в течение первых суток с момента поступления в отделение была проведена неинвазивная краниоцеребральная гипотермия путем сочетания назофарингеального охлаждения, охлаждения свода черепа и проекции каротидной бифуркации [1]. Длительность гипотермии составила 72 ч. По уровню целевой температуры все пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа – группа мягкой гипотермии (температура в наружном слуховом проходе у них снижалась до  $35^{\circ}\text{C}$ ), 2-я – группа умеренной гипотермии (температура в наружном слуховом проходе  $\leq 35^{\circ}\text{C}$ ).

Для контроля состояния свертывающей системы крови в начале и в конце гипотермии проводился мониторинг следующих показателей: время свертываемости крови, уровень фибриногена, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, этаноловый тест, тромботест, фибринолитическая активность, протромбиновый индекс, ретракция сгустка; для контроля кислотно-щелочного состояния организма в артериальной и венозной крови определялись показатели pH и BE

(сдвиг буферных оснований), парциальное давление кислорода ( $\text{O}_2$ ) и углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ). Образцами венозной крови являлась кровь, непосредственно оттекающая от головного мозга – из внутренней яремной вены или ее луковицы, забор артериальной крови производился из артерии предплечья.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением традиционных методов вариационной статистики, включающих расчеты числовых характеристик случайных величин, методы проверки статистических гипотез с помощью пакета программ Statistica 6.0.

Учитывая то, что общая гипотермия может давать больше шансов на снижение смертности, если охлаждение продолжается более 48 ч, длительность локальной гипотермии была определена нами в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой [2].

**Результаты и их обсуждение.** В таблицах 1 и 2 отражена динамика коагуляционных свойств, pH и газового состава крови в зависимости от уровня снижения температуры мозга путем использованной краниоцеребральной гипотермии. Показано, что проводимая гипотермия головного мозга у пациентов 1-й группы не вызывает каких-либо изменений в свертывающей системе крови и ее кислотно-щелочном состоянии. Это свидетельствует о том, что указанные режимы краниоцеребральной гипотермии, способствуя протекции головного мозга при его травме, не увеличивают риска кровотечения в самом остром периоде ишемии головного мозга и не вызывают сдвигов кислотно-щелочного состояния.

Во второй группе при проведении гипотермии температура головного мозга была ниже  $35^{\circ}\text{C}$  ( $33,4 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ ), при этом наиболее низкий показатель составил  $29,7^{\circ}\text{C}$ . У пациентов этой группы также не отмечено изменений в свертывающей системе крови, как и у пациентов первой группы. Однако со стороны буферных показателей отмечаются незначительные достоверные ( $p < 0,01$ ) увеличения  $\text{BE}_b$  и  $\text{BE}_{\text{ef}}$  в артериальной крови и снижения – в венозной при отсутствии изменений pH.

A.S. Mayer, D.L. Sessler [8] указывают на то, что снижение температуры тела на  $1^{\circ}\text{C}$  уменьшает метаболические потребности на 5–7%. Это снижает потребность тканей в кислороде, редуцируется коэффициент кислородной доступности. Это может приводить к компенсированному метаболическому алкалозу, который обычно наблюдается при гипотермии. Снижение метаболизма связано с уменьшением продукции  $\text{CO}_2$ , что приводит к респираторному алкалозу *in vivo*, когда у охлажденных пациентов минутная вентиляция не изменена, несмотря на факт, что газы артериальной крови, измеренные при комнатной температуре и нескорректированные для температуры тела, показывают нормальный уровень pH.

О кислотно-щелочных изменениях в условиях церебрального повреждения имеется мало данных. R.

Таблица 1

**Состояние свертывающей системы крови пациентов с синдромом острой ишемии головного мозга при его охлаждении, M±m**

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	до	после	до	после
	гипотермии		гипотермии	
ВСК, мин	3,79±0,42	4,08±0,45	4,06±0,45	4,61±0,51
начало:	4,49±0,49	4,57±0,51	3,96±0,44	4,5±0,5
конец:	4,53±0,57	4,41±0,55	3,22±0,32	3,1±0,3
Фибриноген, г/л	225,73±75,24	172,33±57,44	246,97±27,44	236,37±26,26
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	163,47±27,24	122,17±20,36	134,0±14,8	154,43±15,44
Фибринолитическая активность, мг/%	69,4±13,8	78,2±15,6	77,75±9,72	79,25±9,91
Протромбиновый индекс, %	38,95±6,49	36,87±6,14	43,97±4,89	46,7±5,2
Ретракция сгустка, %	108,83±18,14	107,67±17,94	96,9±9,7	98,52±9,85
Гемоглобин, г/л	36,3±6,0	35,5±5,9	33,5±4,1	33,5±4,1
Гематокрит, %	5,29±0,76	4,86±0,69	4,33±0,48	4,22±0,47
Тромботест, ст.				

Таблица 2

**Кислотно-щелочное состояние крови пациентов с синдромом острой ишемии головного мозга при его охлаждении, M±m**

Показатель	1я группа		2-я группа	
	до	после	до	после
	гипотермии		гипотермии	
Артериальная кровь:				
pH	7,422±0,048	7,456±0,049	7,44±0,74	7,4±0,74
pO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	95,6±19,1	133,8±26,7	124,3±12,43	109,5±10,95
pCO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	32,04±3,41	28,62±5,72	32,47±3,25	35,78±3,58
HCO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	20,89±4,18	22,52±4,5	22,08±2,21	22,07±2,21
BEb (мм рт.ст.)	-2,8±0,56	-2,62±0,52	-1,46±0,15	-2,4±0,24*
BEecf (мм рт.ст.)	-	-	-0,91±0,11	-2,06±0,26*
Венозная кровь:				
pH	7,346±0,045	7,362±0,140	7,361±0,090	7,38±0,092
pO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	75,33±25,11	49,33±16,44	37,63±4,68	47,38±5,92
pCO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	43,97±4,66	35,40±5,8	36,85±4,61	41,41±5,18
HCO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	22,67±3,56	20,4±4,8	23,05±3,84	25,67±4,28
BEb (мм рт.ст.)	-3,19±1,07	-4,47±1,49	-2,65±0,44	-0,73±0,12*
BEecf (мм рт.ст.)	-3,27±1,09	-4,93±1,64	-2,82±0,47	0,27±0,04**

**Примечание:** Различие в группе до и после гипотермии: \* – p<0,01; \* – 0,001.

Kollmar et al. [6] пишут о том, что модель двухчасовой окклюзии средней мозговой артерии у крыс с последующей реперфузией и пятичасовой гипотермией (33°C) снижала объем церебрального инфаркта и отека, а также увеличивала мозговой кровоток. В. Vigue et al. [16] установили, что имеет место выраженная корреляция в снижении кровотока и  $pCO_2$ . Еще в 1959 г. A.D. Michelson et al. [8] сообщали, что «окончательная оценка прямого действия кислот и щелочей на мозговое кровообращение затруднено из-за обычного вторичного постороннего влияния, особенно из-за действия  $CO_2$ ».

**Заключение.** Выявлено, что при осуществлении краниocereбральной гипотермии больным с синдромом острой ишемии мозга для предупреждения метаболических расстройств уже заранее необходимо проводить коррекцию газового состава подаваемой дыхательной смеси путем изменения таких параметров искусственной вентиляции легких, как частота дыхания и содержание кислорода в смеси. Локальное охлаждение головного мозга до 35°C не влияет на свертывающую систему крови, не вызывает сдвигов в кислотно-щелочном равновесии. При дальнейшем снижении температуры мозга локальное охлаждение, становясь компонентом общего, способствует развитию компенсированного метаболического алкалоза, не изменяя уровень pH, а также коагуляцию. При этом каких-либо геморрагических осложнений не отмечается.

#### Литература

1. Аваков, В.Е. Повышение эффективности неинвазивной краниocereбральной гипотермии / В.Е. Аваков [и др.] // Вестн. экстр. мед. – 2011. – № 4. – С. 13–17.
2. Brain trauma foundation. guidelines for the management of severe traumatic brain injury 3rd edition. J. of neurotrauma. – 2007. – Vol. 24. – Supplement 1. – P. 123.
3. Ferrara, A. Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patients requiring massive transfusion / A. Ferrara [et al.] // Am. j. surg. – 1990. – Vol. 160. – P. 515–518.
4. Hanke, A.A. Potential of whole blood coagulation reconstitution by desmopressin and fibrinogen under conditions of hypothermia and acidosis - an in vitro study using rotation thrombelastometry / A.A. Hanke [et al.] // Scand. j. clin. lab. invest. – 2011. – Vol. 71. – P. 292–298.
5. Hemmen, T.M. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results / T.M. Hemmen [et al.] // Stroke. – 2010. – Vol. 41. – P. 2265–2270.
6. Kollmar, R. Early effects of acid-base management during hypothermia on cerebral infarct volume, edema, and cerebral blood flow in acute focal cerebral ischemia in rats / R. Kollmar [et al.] // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 97. – P. 868–874.
7. Martini, W.Z. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability / W.Z. Martini [et al.] // J. Trauma. – 2009. – Vol. 67. – P. 202–208.
8. Mayer, A.S. Therapeutic hypothermia / A.S. Mayer, D.L. Sessler. – NY: Marcel Dekker, 2005. – S. 141–210.
9. Michelson, A.D. Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction / A.D. Michelson [et al.] // Thromb. haemost. – 1994. – Vol. 71. – P. 633–640.
10. Patt, A. Hypothermia-induced coagulopathies in trauma [review] / A. Patt [et al.] // Surg. clin. North. Am. – 1988. – Vol. 68. – P. 775–785.
11. Polderman, K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia / K.H. Polderman // Crit. care med. – 2009. – Vol. 37. – P. S. 186–202.
12. Reed, R.L. Hypothermia and blood coagulation: dissociation between enzyme activity and clotting factor levels / R.L. Reed // Circ. shock. – 1990. – Vol. 32. – P. 141–152.
13. Ruzicka, J. Hypothermic anticoagulation: testing individual responses to graded severe hypothermia with thromboelastography / J. Ruzicka // Blood coagul. fibrinolysis. – 2012. – P. 67–79.
14. Tuma, M.A. Induced hypothermia after cardiac arrest in trauma patients: a case series / M.A. Tuma [et al.] // J. Trauma. – 2011. – Vol. 71. – P. 1524–1527.
15. Valeri, C.R. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers / C.R. Valeri [et al.] // Crit. care med. – 1995. – Vol. 23. – P. 698–704.
16. Vigue, B. Relationship between intracranial pressure, mild hypothermia and temperature-corrected  $PaCO_2$  in patients with traumatic brain injury / B. Vigue [et al.] // Intensive care med. – 2000. – Vol. 26. – P. 722–728.

V.E. Avakov, A.E. Sattarov, I.A. Shakhova

#### State of coagulation and of acid-base system of patients with non-invasive brain cooling

**Abstract.** In the study examined coagulation parameters and acid-base balance with the non-invasive brain cooling by a combination of nasopharyngeal cooling with the cranial cooling and the carotid bifurcation cooling. No effects of local hypothermia on coagulation cannot occur as long as the temperature  $\geq 35^\circ C$ ; patients at very high risk of bleeding can be safely cooled down to this temperature, even if the patient has acidosis occurs from moderate to severe. This is a great benefit of local hypothermia to the general. With further decrease in temperature of the brain is also no change in coagulation. There are, however, metabolic changes in acid-base balance. We present recommendations for the prevention of these metabolic disorders.

**Key words:** coagulation, acid-base balance, brain cooling, general hypothermia, acidosis.

Контактный телефон: +998-946-446-724; e-mail: allair19@rambler.ru