

# ГЕМОКОАГУЛЯЦИЯ И КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

В. Е. Аваков, И. А. Шахова

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан  
Республика Узбекистан, 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, д. 2

## Blood Coagulation and Acid-Base Balance at Craniocerebral Hypothermia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury

V. E. Avakov, I. A. Shakhova

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan  
2, Farobi St., Almazar District, Tashkent 100109, Republic of Uzbekistan

Общая терапевтическая гипотермия «заработала» негативную репутацию в лечении мультитравматических пациентов, и рассматривается как один из факторов в «летальной триаде» шока, ацидоза и гипотермии. Данный факт объясняется отсутствием взаимодействия между ацидозом и гипотермией; эффекты гипотермии на коагуляцию явные и сложно обратимые в присутствии ацидоза. *Цель работы* — определение влияния локального неинвазивного охлаждения головного мозга на метаболические и гемокоагуляционные показатели больных с синдромом острой ишемии мозга. *Материал и методы*. Материалом исследования явились 113 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, в том числе осложненной поражением стволовых структур, которым в различных модификациях проводили охлаждение головного мозга. При этом изучались значения кислотно-основного состояния и свертывающей системы артериальной и венозной крови. *Результаты*. Установлено, что никаких воздействий локальной гипотермии головного мозга на коагуляцию не происходит, в то время как исходно отрицательные значения избытка буферных оснований показывают положительные цифры (сдвиг вправо) к концу охлаждения. Приведены рекомендации по предупреждению метаболических сдвигов. *Заключение*: пациентов с очень высоким риском кровотечения можно безопасно охлаждать до температуры головного мозга 32–34°C, даже в присутствии ацидоза от умеренной степени до тяжелой. Это является большим преимуществом локальной гипотермии перед общей. *Ключевые слова*: кислотно-основное состояние, свертывающая система, охлаждение головного мозга, назофарингеальное охлаждение, общая гипотермия.

Systemic therapeutic hypothermia has gained a negative reputation in treating multiple trauma patients and is regarded as one of the factors in the lethal triad of shock, acidosis, and hypothermia. This fact owes to no relationship between acidosis and hypothermia; the effects of the latter on coagulation are evident and complexly reversible in the presence of acidosis. *Objective*: to determine the impact of noninvasive local brain cooling on the metabolic and blood coagulation indicators of a patient with acute cerebral ischemia. *Subjects and methods*. The subjects of the study were 113 patients with severe brain injury, including that complicated by the involvement of stem structures, who underwent brain cooling in different modifications. In so doing, the values of acid-base balance and coagulation system in arterial and venous blood were investigated. *Results*. Local brain hypothermia was not found to affect coagulation while the baseline negative values of excess buffer bases showed positive values (a right shift) by the end of cooling. Recommendations were given to prevent metabolic shifts. *Conclusion*. Patients at very high risk for bleeding may be safely cooled to a brain temperature of 32–34°C even in the presence of moderate-to-severe acidosis. This is a great advantage of local hypothermia over systemic one. *Key words*: acid-base balance, coagulation system, brain cooling, nasopharyngeal cooling, systemic hypothermia.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-4-41-50

### Введение

Об изменениях кислотно-основного состояния (КОС) в условиях церебрального повреждения имеется мало данных. Например, модель двухчасовой ок-

### Introduction

There are few data on changes of acid-base balance (ABB) following a cerebral damage. For example, the model of a two-hour occlusion of the middle cerebral

Адрес для корреспонденции:

Ирина Шахова  
E-mail: allair19@rambler.ru

Correspondence to:

Irina Shakhova  
E-mail: allair19@rambler.ru

## Brain Injury

клюзии средней мозговой артерии у крыс с последующей реперфузией и пятичасовой гипотермией (33°C) показала снижение объема церебрального инфаркта и отека, увеличение мозгового кровотока [1]. Другое исследование свидетельствовало о выраженной корреляции в снижении кровотока и напряжения углекислого газа (pCO<sub>2</sub>) в крови, но не с температурой тела [2]. Еще в 1959 г. сообщалось, что окончательная оценка прямого действия кислот и щелочей на мозговое кровообращение затруднено из-за обычного вторичного постороннего влияния, особенно из-за действия CO<sub>2</sub> [3].

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 [4]. 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, *in vitro*. Мягкая гипотермия (температура до 35°C) не влияет ни на какое звено коагуляционного каскада. Температура ниже 35°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 ферментов и ингибиторов активаторов плазминогена, могут быть затронуты при снижении температуры ниже 33°C [5–9].

Проведен мониторинг данных тромбоэластограммы у волонтеров с общим температурным диапазоном от 38°C до 12°C [10]. Показано, 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°C, быстро прогрессируя ниже этого значения, и достигая статистической значимости только при 24°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, оставались 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. 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 [11].

артерии в крысах, followed by five hours of reperfusion, and hypothermia (33°C) showed a decrease in a volume of cerebral infarction and edema, and an increase in cerebral blood flow [1]. Another study demonstrated the correlation of blood flow reduction and partial tension of carbon dioxide (pCO<sub>2</sub>) in the blood, but not a body temperature [2]. In 1959 it was reported that the final assessment of direct action of acids and alkalis in the cerebral blood flow might be difficult because of usual secondary outside influences, especially due to effects of CO<sub>2</sub> [3].

Effect of therapeutic hypothermia on blood clotting in patients with acute brain damage can be represented as a «double-edged sword». On the one hand, inhibition of coagulation may have beneficial effects in terms of improving microcirculation and suppressing the formation of harmful microclots in the brain [4]. On the other hand, it may result in increased risk of bleeding and thus harm patients, particularly if they have suffered from injury or active bleeding from other causes.

Effects of hypothermia on coagulation were examined mainly *in vitro*. Mild hypothermia (temperature 35°C) had no effect on any link in the coagulation cascade. Temperatures below 35°C in some cases induced mild platelet dysfunction and slight decrease in their numbers. Some stages of the coagulation cascade, such as the synthesis and kinetics of clotting enzymes and inhibitors of plasminogen activators, might be affected, when the temperature drops below 33°C [5–9].

Thromboelastogram monitoring of volunteers experiencing temperature range from 38°C to 12°C demonstrated that the reduction in temperature causes a progressive delayed onset of clot formation, as well as a reduction of speed forming clots and their growth [10]. This significant effect of hypothermia on above-mentioned parameters only begins at 30°C, rapidly progressing below this value and reaching statistical significance only at 24°C. Furthermore, it was observed that once clot formation had been completed, its stability could not be maintained under the influence of general hypothermia. Only those clots that have formed before remained stable irrespective of the temperature. Therefore, there are considerable individual variations in clotting parameters in response to cooling.

The paper by A. A. Hanke et al. reported particularly high anticoagulant effect of hypothermia in the presence of acidosis [11]. Described effect could be stopped by administering platelets and fibrinogen; however, these approaches provide «good work» only in the absence of acidosis [11].

Preliminary clinical studies even suggest the use of hypothermia in combination with thrombolytic therapy. Results of a prospective, controlled clinical trial in 58 patients with acute ischemic stroke, 28 of which were carried out under general hypothermia (33°C) in combination with thrombolytic therapy had been reported [12]. It was found that the risk did not increase bleeding in patients treated with both methods compared with patients who received only thrombolytic therapy; in addition, the risk of symptomatic intracranial bleeding was lower in cooled patients [12].

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°C) в сочетании с тромболитической терапией [12]. 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 [12].

В другом исследовании проведен ретроспективный анализ пациентов с черепно-мозговыми травмами (ЧМТ), у которых развилась остановка кровообращения и которые получали гипотермическую терапию [13]. Авторы не нашли у них увеличения осложнений от общей гипотермии, в частности кровотечения. В этой связи W. Z. Martini et al. указывают на то, что гипотермия «заработала» негативную репутацию в лечении мультиатравматических пациентов, и рассматривается как один из факторов в «летальной триаде» шока, ацидоза и гипотермии [14]. 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 имели тяжелого ацидоза и, поэтому, в данном случае, влияние гипотермии на коагуляцию было минимальным.

Цель исследования — определить влияние локального неинвазивного охлаждения головного мозга на КОС и свертывающую систему крови пациентов с синдромом острой ишемии мозга.

## Материал и методы

Клинический материал работы представлен 113 пациентами с тяжелой ЧМТ. Исследования осуществлялись в период с 2010 по 2014 гг. в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) двух крупных специализированных многопрофильных клиник: Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП, Ташкент) и Второй клиники Ташкентской медицинской академии (ТМА-II, Ташкент).

Больных разделили по следующим группам в соответствии с определенным компонентом охлаждения:

I) Контрольной группе осуществлялись наиболее приемлемые и часто используемые приемы неинвазивного охлаждения головного мозга (НОГМ) (обкладывание свода черепа хладоэлементами и охлаждение проекции бифуркации сонных артерий), (рис. 1–3). Количество больных в этой группе составило 42 человека, 52 случая по сочетаниям методик охлаждения и 62 сеанса охлаждения;

II) Исследуемую группу составили 71 больной с тяжелой ЧМТ, которым в различных модификациях проводили назофарингеальное охлаждение (НФО) в соответствии с разра-

In another study, a retrospective analysis of patients with traumatic brain injuries (TBI), who developed cardiac arrest and received hypothermic therapy was performed [13]. The authors found no increase in complications of general hypothermia, including no bleeding. In this regard, W. Z. Martini et al. indicated that hypothermia «earned» a negative reputation in the treatment of multitrauma patients, and could be considered as one of the factors in the «lethal triad» of shock, acidosis and hypothermia [14]. This controversy can be explained by the interaction between acidosis and hypothermia; effects of hypothermia on coagulation are obvious and difficultly reversible if acidosis is present simultaneously. However, in the absence of acidosis, hypocoagulation effect of hypothermia becomes less evident, more manageable and reversible. Most of the patients undergoing treatment for moderate hypothermia, do not experience severe acidosis and, therefore, the effect of hypothermia on coagulation should be minimal.

Purpose of the study. To determine the effect of the local non-invasive brain cooling on ABB and blood clotting in patients with acute cerebral ischemia.

## Materials and Methods

The clinical material includes data of 113 patients with severe head injury. The research was carried out during period from 2010 to 2014 in Intensive Care Units (ICUs) of two large specialized multidisciplinary clinics, the Republican Research Center for Emergency Medicine (RRCEM, Tashkent) and clinic of the Tashkent Medical Academy (ТМА-II, Tashkent, Uzbekistan).

Patients were divided into the following groups in accordance with a particular component of cooling:

I) The control group patients underwent most suitable and commonly used non-invasive methods of brain cooling (NIBC) (cranial vault encasing with ice packs and cooling of projections of carotid bifurcation) (Fig. 1–3). The number of patients in this group comprised of 42 patients (52 cases of combinations of cooling methods, total of 62 cooling sessions).

II) The studied (main) group comprised of 71 patients with severe traumatic brain injury underwent nasopharyngeal cooling (NFC) in various modifications performed in accordance with the method developed by us<sup>1</sup> (Fig. 4–7) in 80 cases and 100 sessions [19].

<sup>1</sup> The prototype device was RhinoChill® System developed by BeneChill Int, San Diego (California, USA) [15]. The main difference of our approach to employ this device was is the use of water as a coolant and an inert substance, instead of a fluorocarbon system by RhinoChill, which is contraindicated in pregnancy and fractures of the base of the brain. Besides, originally, the RhinoChill system is used for a short time — in prehospital, followed by subsequent transition to the general (systemic) hypothermia. Originally employed perfluorocarbons (perfluoropropane or perfluorobutane) belong to the group of freons, are mixed with oxygen, helium or air. To avoid drying out the mucous membranes of the upper respiratory tract, the coolant mixture is fed in batches, alternating its gas components, and the water or isotonic sodium chloride solution is added [16]. Thermal conductivity of the components of RhinoChill, like all gases, is ten times lower than most liquids, particularly, the water. For example, the thermal conductivity of perfluoropropane is 0.0138 W m<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>, perfluorobutane — 0.01381 W m<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>, oxygen, helium, and air - 0.024, 0.142 and 0.026 W m<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>, respectively), whereas for the water the values are higher — (0.58 W m<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>) or 42-fold higher than that of perfluorocarbons [17, 18].

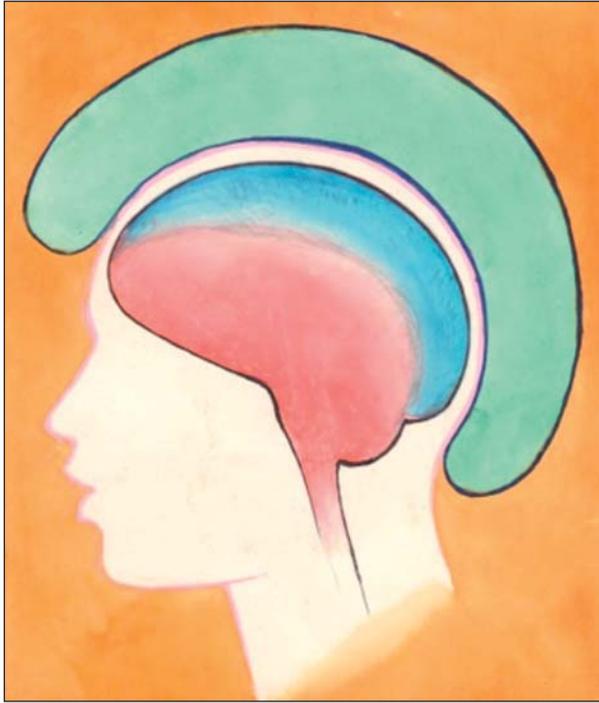


Рис. 1. Охлаждение свода черепа хладаэлементами.  
Fig. 1. Cranial vault cooling with icepacks.

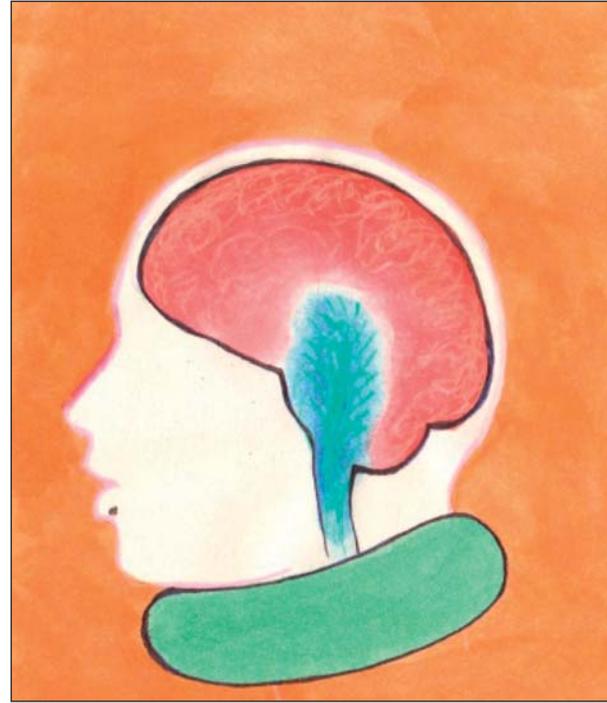


Рис. 2. Охлаждение каротидной бифуркации хладаэлементами.  
Fig. 2. Carotid bifurcation cooling with icepacks.

ботанной нами методикой<sup>1</sup> (рис. 4–7) в 80 случаях и за 100 сеансов [19].

Отбор больных проводился рандомизированным проспективным контролируемым способом, критериями включения которого послужили следующие:

- Возраст больных от 18 до 75 лет;
- Тяжелая черепно-мозговая травма;
- Угнетение уровня сознания пациента  $\leq 8$  баллов по шкале ком Глазго (ШКГ), т.е. кома I степени и ниже, при поступлении или постепенное нарастание угнетения после госпитализации.

<sup>1</sup> Прототипом нашего способа явилось устройство RhinoChill® System компании BeneChill Int. [15], основанной в San Diego (California, USA) с европейским головным офисом в Lausanne (Switzerland). Основным отличием является то, что в нашем способе охлаждения хладагентом служит вода — инертное вещество не только в силу своих физических свойств, но и в связи с замкнутостью системы, в которой циркулирует, по сравнению с перфторуглеродом системы RhinoChill, противопоказанным беременным и при переломах основания мозга. К тому же, RhinoChill применяют непродолжительное время — на догоспитальном этапе, с последующим переходом на общую (системную) гипотермию. Из перфторуглеродов используется перфторпропан или перфторбутан, относящиеся к группе фреонов, в смеси с кислородом, гелием или воздухом. Во избежание пересыхания слизистой оболочки верхних дыхательных путей охлаждающую смесь подают порционно, чередуя ее составляющие газовые компоненты, а также добавляют воду или изотонический раствор натрия хлорида [16]. Теплопроводность компонентов RhinoChill, как и у всех газов, в десятки раз ниже жидкостей, и, в частности, воды. К примеру, теплопроводность перфторпропана составляет  $0,0138 \text{ Вт м}^{-1} \text{ К}^{-1}$ , перфторбутана —  $0,01381$  (кислорода, гелия и воздуха —  $0,024$ ,  $0,142$  и  $0,026 \text{ Вт м}^{-1} \text{ К}^{-1}$  соответственно), а воды —  $0,58 \text{ Вт м}^{-1} \text{ К}^{-1}$ , что превышает таковую у перфторуглеродов в 42 раза [17, 18].

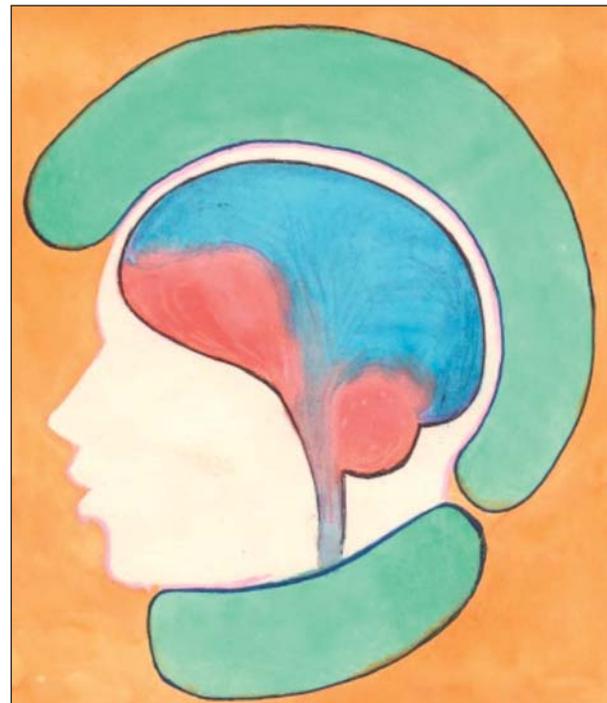


Рис. 3. Охлаждение свода черепа и проекции каротидной бифуркации хладаэлементами.  
Fig. 3. Cranial vault and carotid bifurcation cooling with icepacks.

The selection of patients was conducted in a randomized prospective controlled manner. The inclusion criteria were as follows:

- Age of patients from 18 to 75 years;
- Severe traumatic brain injury;
- Inhibition of the level of consciousness of the patient  $\leq 8$  points on a Glasgow coma scale (GCS), i.e., degree I coma and

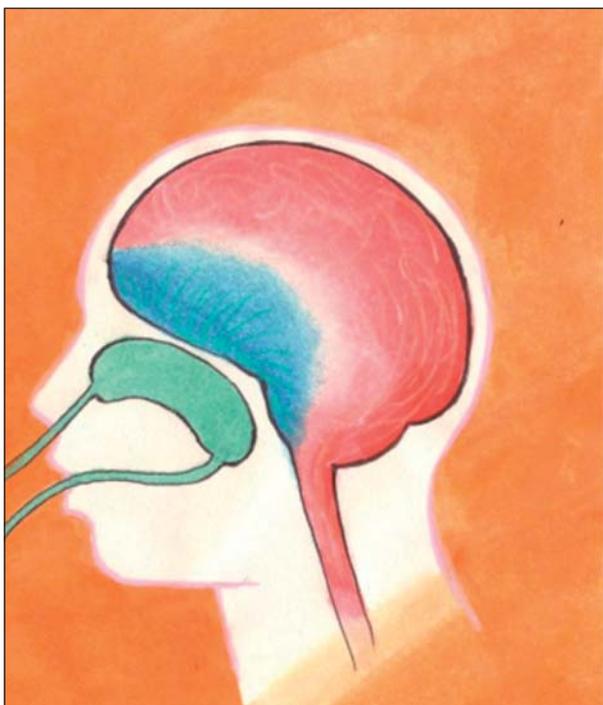


Рис. 4. Назофарингеальное охлаждение.  
Fig. 4. Nasopharyngeal cooling

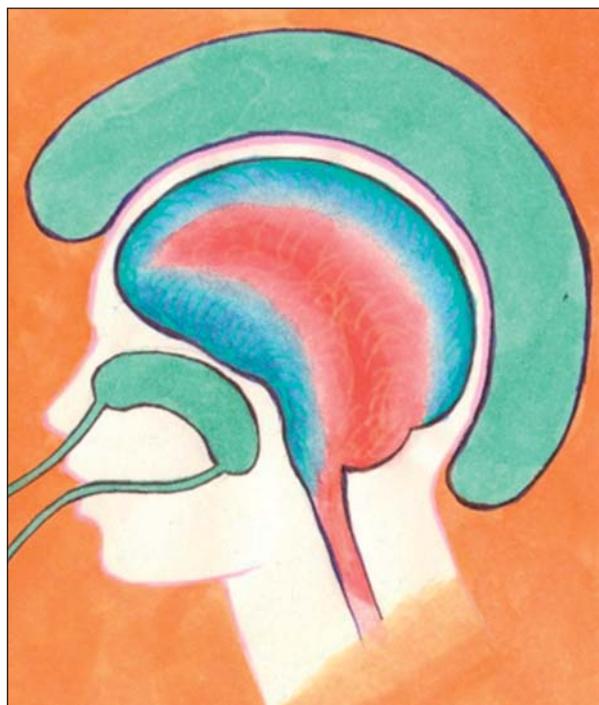


Рис. 5. Назофарингеальное охлаждение и охлаждение свода черепа хладоэлементами.  
Fig. 5. Nasopharyngeal hypothermia and cranial vault cooling with icepacks.

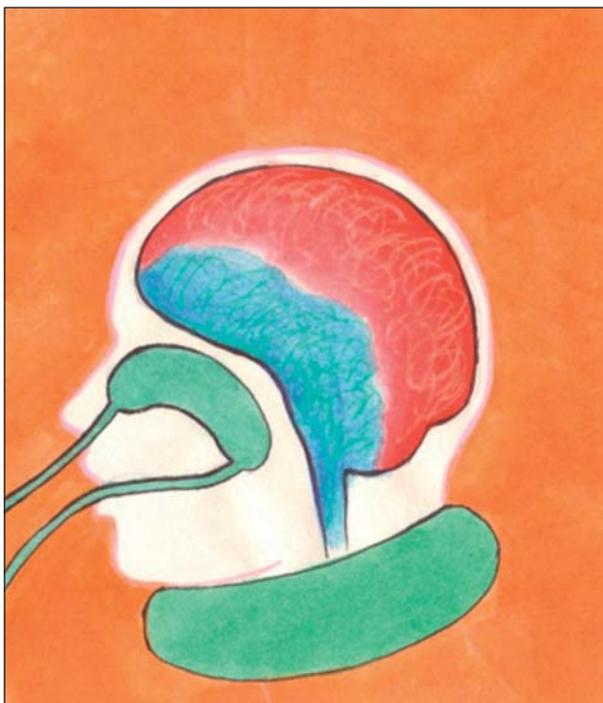


Рис. 6. Назофарингеальное охлаждение и охлаждение каротидной бифуркации хладоэлементами.  
Fig. 6. Nasopharyngeal hypothermia and cranial vault cooling.



Рис. 7. Многокомпонентное охлаждение: сочетание назофарингеального охлаждения с охлаждением свода черепа и проекции каротидной бифуркации хладоэлементами.  
Fig. 7. Multicomponent cooling: nasopharyngeal hypothermia and cranial vault and carotid bifurcation cooling with icepacks.

- Отсутствие выраженных травматических осложнений (например, кровотечение, синкопа);
- Не более 6 часов от момента получения травмы до госпитализации в стационар. НОГМ начинали в пределах 2–3 ч и не позднее 6 ч после травмы.

Критерием не включения в обследование явился очевидный/неочевидный летальный исход больного в течение первых 2–3 часов с момента поступления в стационар.

lower values on admission, or a gradually increased depression after the hospitalization.

- No significant traumatic complications (bleeding, syncope etc.);

НОГМ начиналось спустя  $140,3 \pm 20,5$  мин после прибытия в стационар в контрольной группе и  $158,3 \pm 16,9$  мин — в исследуемой. Длительность одного сеанса НОГМ занимала  $18,3 \pm 1,4$  ч в контрольной группе и  $15,2 \pm 0,4$  — в исследуемой.

Методами исследования явились инструментальный (температура у барабанной перепонки с обеих сторон (тимпаническая), в подмышечной области), лабораторный (состояние КОС крови артерии и яремной вены, показатели свертываемости крови) и клинический (оценка общей и очаговой неврологической недостаточности, уровня сознания, респираторных и гемодинамических показателей).

Поскольку более 80% анализируемых количественных признаков были нормально распределенными, в основу статистического анализа положены методы параметрической статистики.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки.

За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $p < 0,05$ .

Статистическая значимость для качественных величин вычислялась с помощью  $\chi^2$  критерий (хи-квадрат) и z-критерий (Гланц, 1998) по следующей формуле:

$$z = (p_1 - p_2) \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{p(1-p) \cdot (n_1 + n_2)}}$$

где  $p_1 = \mu_1/n_1$  и  $p_2 = \mu_2/n_2$  сравниваемые опытные частоты, а  $p = (\mu_1 + \mu_2)/(n_1 + n_2)$  средняя частота появления признака по обеим группам.

## Результаты и обсуждение

У пациентов с тяжелой ЧМТ, особенно осложненной поражением стволовых структур, дыхание резко угнетено или отсутствует и лишь после проведения реанимационных мероприятий (искусственная вентиляция легких (ИВЛ), дренаж трахеобронхиального дерева, ощелачивание организма, выход из коматозного состояния) происходит восстановление дыхательной функции.

Ввиду угнетения сознания  $\leq 8$  б по шкале ком Глазго (ШКГ) всем больным уже при поступлении начиналась ИВЛ в режиме нормовентиляции и принудительно-вспомогательной вентиляции.

В контрольной группе до начала НОГМ рН как артериальной, так и венозной крови, как правило, имеет нормальные значения, что, вероятно, связано с проводимой ИВЛ (табл. 1).

После НОГМ в артериальной крови наблюдается незначительный сдвиг рН артериальной крови вправо (в сторону алкалоза) — с  $7,408 \pm 0,129$  до  $7,463 \pm 0,123$  ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 1). Показатель ВЕ (уровень буферных оснований в артериальной крови) при этом меняется с  $-3,62 \pm 0,41$  мм рт. ст. — до НОГМ до  $+4,82 \pm 0,5$  мм рт. ст. — после НОГМ ( $p < 0,01$ ).

В значениях рН и ВЕ венозной крови намечалась тенденция к незначительному сдвигу вправо показателя рН (с  $7,348 \pm 0,131$  до НОГМ до  $7,365 \pm 0,119$  — после него) ( $p > 0,05$ ) и в сторону гипопродукции (с  $-3,27 \pm 0,12$

• No more than 6 hours passed from the time of injury to hospitalization. NIBC began within 2–3 hours and no later than six hours after the injury.

The exclusion criteria from the study was the obvious / unobvious death of the patient within the first 2–3 hours of admission.

NIBC began after  $140,3 \pm 20,5$  minutes after arriving at the hospital in the control group and  $158,3 \pm 16,9$  min in the study group. The duration of a single session NIBC were as follows:  $18,3 \pm 1,4$  h (control group) and  $15,2 \pm 0,4$  (study group).

The methods of the study included instrumental approach (measuring the temperature at the tympanic membrane on both sides (tympanic), and in the axillary region), laboratory tests (ABB in specimens from blood artery and jugular vein and routine parameters of blood coagulation), clinical data evaluation of general and focal neurological deficiency, level of consciousness, respiratory and hemodynamic parameters).

Statistical data processing was carried out at two levels; 1) preparation for statistical analysis; 2) proper statistical analysis. Since more than 80% of the analyzed quantitative traits were normally distributed, the preferential method of statistics was the parametric statistics.

Data obtained in the study were processed using the built-in functions of statistical processing of software package Microsoft Office Excel-2012. For statistically significant changes the confidence intervals of 95% at  $P < 0,05$  were chosen.

For qualitative variables, the statistical significance was calculated using  $\chi^2$  test (chi-square) and the z-test (Glantz 1998) as follows:

$$z = (p_1 - p_2) \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{p(1-p) \cdot (n_1 + n_2)}}$$

where  $p_1 = \mu_1/n_1$  and  $p_2 = \mu_2/n_2$  experienced comparable frequency and  $p = (\mu_1 + \mu_2)/(n_1 + n_2)$  — the average frequency of occurrence of signs of both groups.

## Results and Discussion

In patients with severe TBI, especially complicated by alteration of stem structures, the breathing was sharply depressed or absent, and only after resuscitation procedures (mechanical lung ventilation (MLV), drainage of the tracheobronchial tree, alkalization of the body, exit from coma) the respiratory function was restored.

Because of the suppressed consciousness ( $\leq 8$  scores on as Glasgow coma scale, GCS), all patients upon admission underwent ventilation therapy in a normoventilation mode and force-assisted ventilation.

In the control group, prior to NIBC, the pH values of both arterial and venous blood usually have normal values, which is probably due to ongoing ventilation therapy (Table 1).

After NIBC there is a slight trend of shifting of pH of arterial blood towards alkalosis ( $7,408 \pm 0,129$  toward  $7,463 \pm 0,123$ ,  $P > 0,05$ ) (Table. 1). Parameter BE (base buffer level in the arterial blood) levels varied from  $-3,62 \pm 0,41$  mm Hg (Art.) before NIBC to  $4,82 \pm 0,5$  mm Hg. (Art.) after NIBC ( $P < 0,01$ ).

The pH and BE values in venous blood exhibited a tendency to a slight shift to the right in the former case (from  $7,348 \pm 0,131$  prior to NIBC to  $7,365 \pm 0,119$  after NIBC,  $P > 0,05$ ), and toward hypoproduction: from  $-3,27 \pm 0,12$

**Таблица 1. Кислотно-основное состояние (КОС) крови больных при неинвазивном методе охлаждения головного мозга,  $M \pm m$ .****Table 1. Acid-base balance (ABB) of blood of patients at non-invasive methods of brain cooling,  $M \pm m$ .**

ABB indicators	Control group (n=45)		P	Group of NFC (n=54)		P
	before cooling	after cooling		before cooling	after cooling	
<b>Arterial blood</b>						
pH	7.408±0.129	7.463±0.123	>0.05	7.430±0.053	7.410±0.048	>0.05
pO <sub>2</sub> (mm Hg)	95.5±1.2	133.4±1.3	>0.05	79.8±6.6	109.5±1.7	>0.05
pCO <sub>2</sub> (mm Hg)	32.0±0.5	28.6±0.5	>0.05	32.5±1.1	35.8±1.3	>0.05
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mm Hg)	20.9±0.6	22.6±0.6	>0.05	22.1±1.1	22.1±1.0	>0.05
BE (mm Hg)	-3.62±0.41	+4.82±0.5	<0.01	-2.06±0.20	-0.91±0.24	<0.001
<b>Venous blood</b>						
pH	7.348±0.131	7.365±0.119	>0.05	7.364±0.078	7.384±0.085	>0.05
pO <sub>2</sub> (mm Hg)	75.2±1.5	49.0±1.2	>0.05	37.6±1.5	47.3±1.7	>0.05
pCO <sub>2</sub> (mm Hg)	44.2±1.2	35.4±1.0	>0.05	36.9±1.5	41.4±1.4	>0.05
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mm Hg)	22.6±0.8	20.4±0.7	>0.05	23.1±1.0	25.6±1.2	>0.05
BE (mm Hg)	-3.27±0.12	+2.90±0.19	>0.05	-2.81±0.70	-0.27±0.06	<0.001

**Note (примечание):** ABB indicators – показатели КОС; control group – контрольная группа; group of NFC (nasopharyngeal cooling) – группа с назофарингеальным охлаждением; before cooling – до охлаждения; after cooling – после охлаждения; arterial blood – артериальная кровь; venous blood – венозная кровь.

**Таблица 2. Состояние свертывающей системы крови больных при неинвазивном методе охлаждения головного мозга,  $M \pm m$ .****Table 2. State of blood coagulation of patients during non-invasive methods of brain cooling,  $M \pm m$ .**

Clotting indicators	Control group (n=52)		P	Group of NFC (n=80)		P
	before cooling	after cooling		before cooling	after cooling	
Blood clotting time (min):						
start	3.8±0.8	4.1±1.0	>0.05	4.0±0.5	4.4±0.5	>0.05
end	4.5±0.9	4.5±0.9	>0.05	4.1±0.5	4.5±0.5	>0.05
Fibrinogen (g / l)	4.6±1.0	4.4±0.9	>0.05	3.2±0.5	3.1±0.4	>0.05
Platelets (×10 <sup>9</sup> / L)	223.7±7.2	173.0±6.1	>0.05	246.4±3.8	236.5±4.0	>0.05
Fibrinolytic activity (mg /%)	161.8±5.63	122.1±5.15	>0.05	134.5±3.0	154.5±3.0	>0.05
Prothrombin index (%)	70.2±3.6	77.5±3.8	>0.05	77.6±2.3	79.4±2.4	>0.05
Retraction of the bunch (%)	38.7±2.7	37.0±2.6	>0.05	44.0±1.7	46.6±1.7	>0.05
Hemoglobin (g / L)	107.9±4.5	107.7±4.3	>0.05	97.0±1.9	98.5±2.0	>0.05
Hematocrit (%)	36.1±1.4	35.4±1.2	>0.05	33.4±1.0	33.4±0.9	>0.05
Trombotest (degree)	5.3±0.5	4.9±0.5	>0.05	4.3±0.4	4.2±0.4	>0.05

**Note (примечание):** Clotting indicators – показатели свертываемости; blood clotting time (min) – время свертываемости крови (мин); start – начало; end – конец; fibrinogen – фибриноген; platelets – тромбоциты; fibrinolytic activity – фибринолитическая активность; prothrombin index – протромбиновый индекс; retraction of the bunch – ретракция сгустка; hemoglobin – гемоглобин; hematocrit – гематокрит; trombotest (degree) – тромботест (степень); control group – контрольная группа; group of NFC (nasopharyngeal cooling) – группа с назофарингеальным охлаждением; before cooling – до охлаждения; after cooling – после охлаждения.

мм рт. ст. – до НОГМ до +2,90±0,19 – после него) – в значении BE ( $p > 0,05$ ).

Из таблицы 2 видно, что в контрольной группе не отмечается статистически значимого влияния НОГМ на свертывающую систему крови.

Под влиянием НОГМ в исследуемой группе происходит изменение уровня BE, как в артериальной, так и венозной крови при незначительном сдвиге pH вправо, который не выходит за пределы нормальных физиологических значений (табл. 1).

Так, показатель BE в артериальной крови сместился с -2,06±0,20 мм рт. ст. до НОГМ до -0,91±0,24 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) – после него, при pH 7,430±0,053 и 7,410±0,048 ( $p > 0,05$ ) соответственно.

В венозной крови параметры BE составили -2,81±0,70 и -0,27±0,06 мм рт. ст. до и после НОГМ со-

Hg (Art.) before NIBC up to 2.90±0.19 after NIBC ( $P > 0.05$ ).

Table 2 shows that in the control group there is no statistically significant effect of NIBC on blood clotting.

In study group, NIBC affected BE level changes in both arterial and venous blood, with a slight (not significant) right shift in pH, which, however, corresponded to the normal physiological values (Table 1).

Thus, the rate of arterial BE shifted from -2.06±0.20 mm Hg before NIBC to -0.91±0.24 mm Hg ( $P < 0.001$ ) – after NIBC at pH 7.430±0.053 and 7.410±0.048 ( $P > 0.05$ ), respectively.

In venous blood BE values were: -2.81±0.70 and -0.27±0.06 mm Hg, before and after NIBC, respectively ( $P < 0.001$ ) at pH 7.364±0.078 and 7.384±0.085, before and after NIBC, respectively ( $P > 0.05$ ).

ответственно ( $p < 0,001$ ) при рН  $7,364 \pm 0,078$  — до НОГМ и  $7,384 \pm 0,085$  — после охлаждения ( $p > 0,05$ ).

В исследуемой группе не отмечается статистически значимых изменений свертывающей системы крови при НОГМ (табл. 2).

Почему в исследовании мы изучали основные параметры свертываемости и КОР у больных с тяжелой ЧМТ при осуществлении НОГМ?

В данное время проблема состояния свертывающей и кислотно-основной систем крови при гипотермии остается нерешенной, т.к. имеются весьма противоречивые данные исследований [1, 4–14], а данные о влиянии локальной гипотермии головного мозга на указанные параметры в доступной мировой литературе вовсе отсутствуют, несмотря на то, что развитие тромботических или, наоборот, геморрагических осложнений весьма частое явление [20].

В приведенных таблицах отражена динамика рН, газового состава (см. табл. 1, 3) и коагуляционных свойств крови (см. табл. 2, 4) в зависимости от уровня снижения температуры мозга при различных методиках НОГМ. Указаны средние значения каждого показателя в начале и конце гипотермии. Достоверность статистически обработанных лабораторных показателей свертывающей системы крови больных как контрольной группы без применения НФО (мягкой гипотермии), так и исследуемой с применением НФО составила  $> 0,05$  (недостовверный показатель), т. е. проводимая гипотермия головного мозга ни в одном случае не вызывает каких-либо изменений в свертывающей системе крови.

В КОС выявлены следующие изменения. В контрольной и исследуемой группах НОГМ приводило к сдвигу рН артериальной крови вправо, т.е. в сторону умеренного алкалоза. Отрицательные значения ВЕ становятся положительными как в артериальной крови в контрольной группе, так и артериальной и венозной — в исследуемой, переходя из состояния дефицита и повышенного образования для предотвращения ацидемических явлений в состояние достатка и сниженной продукции. Этот факт свидетельствует о том, что в процессе НОГМ происходит торможение процессов образования ионов водорода вследствие снижения интенсивности метаболических процессов, редуцируется коэффициент кислородной доступности [21, 22]. 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 некорригированные для температуры тела, показывают нормальный уровень рН [3]. Кроме того, при снижении уровня обменных процессов в состоянии гипотермии требуется значительно меньшее количество энергии для обеспечения жизнедеятельности организма, вследствие чего относительно увеличивается удельный вес реакций пентозофосфатного цикла в цитоплазме клеток и гликолиза в митохондриях [23].

In the study group there were no statistically significant changes in blood coagulation during NIBC (Table 2).

Discussion. Why in this study the basic parameters of coagulation and ABB in patients with severe TBI during the implementation NIBC were observed?

At this time, the clinical problems connected to the state of coagulation and acid-base systems of blood during hypothermia remain unsolved because of conflicting research data [1, 4–14]. Moreover, data clearly demonstrating impact of local cerebral hypothermia on these parameters are scarce, despite the fact that the development of thrombotic or, conversely, hemorrhagic complications very common events [20].

Presented data reflect the dynamics of the pH and gas composition (see Table 1) and the coagulation properties of blood (see. Table 2) depending on the temperature reduction of the brain under different techniques of NIBC (said average values of each index at the beginning and end of hypothermia). Since statistical treatment of laboratory data did not reveal differences between study and control groups, one might conclude that the brain hypothermia in no case caused any changes in the blood coagulation system.

Following changes were revealed when the ABB values were evaluated. In the control and study groups the NIBC skewed the pH of arterial blood to the right, i.e. towards the moderate alkalosis. Negative BE values were converted to positive ones in arterial blood (control group) and arterial and venous blood (study group). These data demonstrate moving from deficient and to increased BE formation to prevent acidemia. This fact shows that during the process of NIBC the formation of hydrogen ions is inhibited due to decreased metabolic rate and the availability of oxygen is reduced [21, 22]. Reduced metabolism is associated with a reduction of  $\text{CO}_2$  production that leads to respiratory alkalosis *in vivo*, when in cooled patient the minute ventilation is not changing despite the fact that arterial blood gases, measured at room temperature and uncorrected for a body temperature, display normal values leading to normal pH values [3]. Furthermore, when the level of metabolic processes in hypothermia is decreased and requires significantly less energy to ensure the viability of the organism, the proportion of the pentose phosphate cycle reactions in the cell cytoplasm and mitochondria glycolysis is relatively increasing [23].

In this regard, alkalinizing infusion therapy for patients with severe head injury should be carried out strictly under the control of ABB. Despite the increase in the excess acid in the blood, alkalinizing agents should not be administered, since this can cause alkalosis after NIBC and occurrence of a number of disorders that significantly hardly to block [24] than acidemia states.

Thus, the analysis of ABB in patients with severe TBI demonstrate a need to prevent further development of alterations by adjusting the composition of the gas mixture during ventilation by changing such parameters as respiratory rate and oxygen content of the breathing mixture.

В связи с этим инфузионную ощелачивающую терапию больным с тяжелой ЧМТ необходимо проводить строго под контролем КОС. Несмотря на возрастание избытка кислот в крови, вводить ощелачивающие препараты не следует, поскольку это может привести к алкалозу после НОГМ-вмешательства с возникновением ряда расстройств, купирующихся значительно труднее [24], чем ацидемические состояния.

Таким образом, анализ КОС больных с тяжелой ЧМТ указывает на необходимость предупреждения развития в нем изменений путем коррекции газового состава подаваемой дыхательной смеси за счет изменением таких параметров ИВЛ, как частота дыханий и содержание кислорода в дыхательной смеси.

## Заключение

Установлено, что при осуществлении НОГМ больным тяжелой ЧМТ для предупреждения метабо-

## Conclusion

It was found that when implementing the NIBC in severe TBI patients for preventing metabolic disorders, it is necessary performing the correction of gas composition of the breathing gas by changing such parameters of mechanical ventilation as respiratory rate and oxygen content in the mixture in advance. Local cooling of the brain to 32–34°C does not affect the blood clotting.

лических 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 32–34°C не влияет на свертывающую систему крови.

## Литература

1. Kollmar R., Frietsch T., Georgiadis D., Schäbitz W.R., Waschke K.F., Kuschinsky W., Schwab S. Early effects of acid–base management during hypothermia on cerebral infarct volume, edema, and cerebral blood flow in acute focal cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology*. 2002; 97 (4): 868–874. PMID: 12357152
2. Vigué B., Ract C., Zlotine N., Leblanc P.E., Samii K., Bissonnette B. Relationship between intracranial pressure, mild hypothermia and temperature-corrected PaCO<sub>2</sub> in patients with traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2000; 26 (6): 722–728. PMID: 10945389
3. Mayer S.A., Sessler D.L. (eds.). Therapeutic hypothermia. N.Y.: Marcel Dekker; 2005: 62.
4. Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (7 Suppl): S186–S202. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181aa5241>. PMID: 19535947
5. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton S.L., Chestnut R.M., Ghajar J., McConnell Hammond F.F., Harris O.A., Hartl R., Manley G.T., Nemecek A., Newell D.W., Rosenthal G., Schouten J., Shutter L., Timmons S.D., Ullman J.S., Videtta W., Wilberger J.E., Wright D.W. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia. *J. Neurotrauma*. 2007; 24 (Suppl 1): S21–S25. PMID: 17511540
6. Michelson A.D., MacGregor H., Barnard M.R., Kestin A.S., Rohrer M.J., Valeri C.R. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia *in vivo* and *in vitro*. *Thromb. Haemost.* 1994; 71 (5): 633–640. PMID: 7522354
7. Patt A., McCroskey B.L., Moore E.E. Hypothermia-induced coagulopathies in trauma. *Surg. Clin. North. Am.* 1988; 68 (4): 775–785. PMID: 3046005
8. Reed R.L. 2nd, Bracey A.W.Jr., Hudson J.D., Miller T.A., Fischer R.P. Hypothermia and blood coagulation: dissociation between enzyme activity and clotting factor levels. *Circ. Shock*. 1990; 32 (2): 141–152. PMID: 2253317
9. Valeri C.R., MacGregor H., Cassidy G., Tinney R., Pompei F. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. *Crit. Care Med*. 1995; 23 (4): 698–704. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199504000-00019>. PMID: 7712760
10. Ruzicka J., Stengl M., Bolek L., Benes J., Matejovic M., Krouzicky A. Hypothermic anticoagulation: test individual responses to graded severe hypothermia with thromboelastography. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2012; 23 (4): 285–289. <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0b013e328351885a>. PMID: 22356838
11. Hanke A.A., Dellweg C., Schöchl H., Weber C.F., Jüttner B., Johanning K., Göringer K., Rahe-Meyer N., Kienbaum P. Potential of whole blood coagulation reconstitution by desmopressin and fibrinogen under conditions of hypothermia and acidosis – *in vitro* study using rotation thrombelastometry. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2011; 71 (4): 292–298. <http://dx.doi.org/10.3109/00365513.2011.561870>. PMID: 21663556

## References

1. Kollmar R., Frietsch T., Georgiadis D., Schäbitz W.R., Waschke K.F., Kuschinsky W., Schwab S. Early effects of acid–base management during hypothermia on cerebral infarct volume, edema, and cerebral blood flow in acute focal cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology*. 2002; 97 (4): 868–874. PMID: 12357152
2. Vigué B., Ract C., Zlotine N., Leblanc P.E., Samii K., Bissonnette B. Relationship between intracranial pressure, mild hypothermia and temperature-corrected PaCO<sub>2</sub> in patients with traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2000; 26 (6): 722–728. PMID: 10945389
3. Mayer S.A., Sessler D.L. (eds.). Therapeutic hypothermia. N.Y.: Marcel Dekker; 2005: 62.
4. Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (7 Suppl): S186–S202. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181aa5241>. PMID: 19535947
5. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton S.L., Chestnut R.M., Ghajar J., McConnell Hammond F.F., Harris O.A., Hartl R., Manley G.T., Nemecek A., Newell D.W., Rosenthal G., Schouten J., Shutter L., Timmons S.D., Ullman J.S., Videtta W., Wilberger J.E., Wright D.W. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia. *J. Neurotrauma*. 2007; 24 (Suppl 1): S21–S25. PMID: 17511540
6. Michelson A.D., MacGregor H., Barnard M.R., Kestin A.S., Rohrer M.J., Valeri C.R. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia *in vivo* and *in vitro*. *Thromb. Haemost.* 1994; 71 (5): 633–640. PMID: 7522354
7. Patt A., McCroskey B.L., Moore E.E. Hypothermia-induced coagulopathies in trauma. *Surg. Clin. North. Am.* 1988; 68 (4): 775–785. PMID: 3046005
8. Reed R.L. 2nd, Bracey A.W.Jr., Hudson J.D., Miller T.A., Fischer R.P. Hypothermia and blood coagulation: dissociation between enzyme activity and clotting factor levels. *Circ. Shock*. 1990; 32 (2): 141–152. PMID: 2253317
9. Valeri C.R., MacGregor H., Cassidy G., Tinney R., Pompei F. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. *Crit. Care Med*. 1995; 23 (4): 698–704. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199504000-00019>. PMID: 7712760
10. Ruzicka J., Stengl M., Bolek L., Benes J., Matejovic M., Krouzicky A. Hypothermic anticoagulation: test individual responses to graded severe hypothermia with thromboelastography. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2012; 23 (4): 285–289. <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0b013e328351885a>. PMID: 22356838
11. Hanke A.A., Dellweg C., Schöchl H., Weber C.F., Jüttner B., Johanning K., Göringer K., Rahe-Meyer N., Kienbaum P. Potential of whole blood coagulation reconstitution by desmopressin and fibrinogen under conditions of hypothermia and acidosis – *in vitro* study using rotation thrombelastometry. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2011; 71 (4): 292–298. <http://dx.doi.org/10.3109/00365513.2011.561870>. PMID: 21663556

12. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z., Meyer B.C., Gomes J.A., Cruz-Flores S., Wijman C.A., Rapp K.S., Grotta J.C., Lyden P.D.; ICTuS-L Investigators. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke*. 2010; 41 (10): 2265–2270. [http://dx.doi.org/ 10.1161/STROKEAHA.110.592295](http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592295). PMID: 20724711
13. Tuma M.A., Stansbury L.G., Stein D.M., McQuillan K.A., Scalea T.M. Induced hypothermia after cardiac arrest in trauma patients: a case series. *J. Trauma*. 2011; 71 (6): 1524–1527. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e31823c5a06>. PMID: 22182863
14. Martini W.Z. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J. Trauma*. 2009; 67 (1): 202–208. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3181a602a7>. PMID: 19590336
15. Аваков В.Е., Шахова И.А. Способ неинвазивной (назофарингеальной) гипотермии головного мозга. Патент № IAP 04985. Заявитель и патентообладатель – Ташкентская медицинская академия.
12. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z., Meyer B.C., Gomes J.A., Cruz-Flores S., Wijman C.A., Rapp K.S., Grotta J.C., Lyden P.D.; ICTuS-L Investigators. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke*. 2010; 41 (10): 2265–2270. [http://dx.doi.org/ 10.1161/STROKEAHA.110.592295](http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592295). PMID: 20724711
13. Tuma M.A., Stansbury L.G., Stein D.M., McQuillan K.A., Scalea T.M. Induced hypothermia after cardiac arrest in trauma patients: a case series. *J. Trauma*. 2011; 71 (6): 1524–1527. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e31823c5a06>. PMID: 22182863
14. Martini W.Z. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J. Trauma*. 2009; 67 (1): 202–208. [http://dx.doi.org/ 10.1097/TA.0b013e3181a602a7](http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3181a602a7). PMID: 19590336
15. Avakov V.E., Shakhova I.A. Sposob neinvazivnoi (nazofaringealnoi) gipotermii golovnogo mozga. Patent № IAP 04985. Zayavitel i patentoobladatel – Tashkentskaya Meditsinskaya Akademiya. [Procedure for noninvasive (nasopharyngeal) hypothermia of the brain. Patent No. IAP 04985. Applicant and patent holder – Tashkent Medical Academy]. [In Russ.]

Поступила 14.04.2015

Submitted 14.04.2015