

Экстренная сверхглубокая гипотермия при остановке сердца, индуцированной кровопотерей (экспериментальное исследование на обезьянах)

В. А. Рева^{1*}, А. Р. Самакаева¹, Д. А. Шелухин², С. В. Орлов³, В. Д. Потёмкин¹, Д. В. Булгин³, Г. Ю. Грачёва⁴, А. В. Щёголев¹

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Мой Медицинский Центр, Россия, 191186, г. Санкт-Петербург, Финляндский проспект, д. 4, лит. А

³ Курчатовский комплекс медицинской приматологии, Национальный исследовательский Центр «Курчатовский институт», Россия, 354376 г. Сочи, с. Весёлое, ул. Академика Лапина, д. 177

⁴ Многопрофильный научно-образовательный центр Дуокор, Россия, 195176, г. Санкт-Петербург, ул. Львовская, д. 10

Для цитирования: В. А. Рева, А. Р. Самакаева, Д. А. Шелухин, С. В. Орлов, В. Д. Потёмкин, Д. В. Булгин, Г. Ю. Грачёва, А. В. Щёголев. Экстренная сверхглубокая гипотермия при остановке сердца, индуцированной кровопотерей (экспериментальное исследование на обезьянах). *Общая реаниматология*. 2025; 21 (1): 62–74. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-1-62-74> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Виктор Александрович Рева, vteva@mail.ru

Резюме

Выживаемость тяжело пострадавших с тяжелой кровопотерей и остановкой кровообращения близка к нулю.

Цель исследования. Оценить возможность применения технологии экстренной сверхглубокой гипотермии (ЭСГ) в эксперименте на обезьянах при остановке кровообращения, индуцированной кровопотерей.

Материалы и методы. Пяти самцам павианов-анубисов массой 19,8 (18,8–23,8) кг моделировали тяжелую кровопотерю, достигая остановки сердца. Спустя 1 мин ожидания и 3 мин сердечно-легочной реанимации начинали охлаждение дуги аорты с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) раствором 4°C до достижения назофарингеальной температуры 10°C. Затем проводили охлаждение всего тела до ректальной температуры 16°C. Разобщение верхней и нижней половины туловища осуществляли с помощью баллонных катетеров. После достижения целевых температур контур ЭКМО выключали, выполняли лапаротомию для имитации тактики контроля повреждений. Спустя 1 ч остановки кровообращения начинали медленное согревание с возрастающим темпом от 1°C/10 мин до 1°C/ч и реинфузией предварительно забранной крови. При восстановлении спонтанного кровообращения (ВОСК), устойчивого дыхания, трахею животных экстубировали и транспортировали их в виварий.

Результаты. На фоне глубокого охлаждения уровень церебральной оксиметрии у всех животных оставался в пределах нормальных значений. У 4/5 животных регистрировали устойчивое ВОСК при температуре 22–25°C. 2/5 животных дожили до конца эксперимента, но скончались после экстубации трахеи — спустя 44 и 19 ч с момента начала эксперимента. Скорость охлаждения у выживших животных составила 7–11 мин, у умерших — 23–37 мин, соответственно. Причинами гибели являлись системная гипоперфузия организма с последующим реперфузионным синдромом, подтвержденным прогрессирующим нарастанием концентрации лактата, креатинфосфокиназы, отек головного мозга, ишемическое повреждение миокарда и транзиторная коагулопатия.

Заключение. ЭСГ позволяет поддерживать адекватную церебральную перфузию, несмотря на временное прекращение кровообращения. В фазу согревания происходит восстановление сердечной деятельности, и в некоторых случаях — пробуждение животных. Причины гибели и способы их коррекции нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: сверхглубокая гипотермия; остановка сердца; кровопотеря; реперфузия; эксперимент на обезьянах; ЭКМО

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнили при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 23-25-00310.

Информация об авторах:

Виктор Александрович Рева: ORCID 0000-0001-6705-9849

Анастасия Рафаильевна Самакаева: ORCID 0009-0001-4397-0870

Даниил Александрович Шелухин: ORCID 0000-0002-2510-002X

Сергей Владимирович Орлов: ORCID 0000-0001-6080-8042

Владимир Дмитриевич Потёмкин: ORCID 0009-0009-9969-3524

Дмитрий Викторович Булгин: ORCID 0000-0003-1739-8505

Галина Юрьевна Грачева: ORCID 0009-0007-0589-1753
Алексей Валерианович Щёголев: ORCID 0000-0001-6431-439X

Emergency Ultra-Deep Hypothermia in Cardiac Arrest Induced by Blood Loss (Experimental Study on Nonhuman Primates)

Victor A. Reva^{1*}, Anastasia R. Samakaeva¹, Daniil A. Shelukhin², Sergey V. Orlov³,
Vladimir D. Potemkin¹, Dmitry V. Bulgin³, Galina Y. Gracheva⁴, Alexey V. Shchegolev¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy,
6 Academician Lebedev Str., B, 194044 St. Petersburg, Russia

² My Medical Center,
4 A Finlandsky Prospekt, 191186 St. Petersburg, Russia

³ Kurchatov Complex for Medical Primatology, National Research Center, Kurchatov Institute,
177 Academician Lapina Str., Vesolye vil., 354376 Sochi, Russia

⁴ Duocor Multidisciplinary Scientific and Educational Center,
10 Lvovskaya Str., 195176 St. Petersburg, Russia

Summary

The survival rate of critically injured individuals with severe blood loss and cardiac arrest is close to zero.

Aim. To evaluate the feasibility of using emergency ultra-deep hypothermia (EUDH) in an experimental model of cardiac arrest induced by blood loss in nonhuman primates.

Materials and Methods. Five male olive baboons (*Papio anubis*), weighing 19.8 (18.8–23.8) kg, were subjected to severe blood loss leading to cardiac arrest. After 1 minute of observation and 3 minutes of cardiopulmonary resuscitation (CPR), aortic arch cooling was initiated using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) with a 4°C solution to achieve a nasopharyngeal temperature of 10°C. Whole-body cooling followed until a rectal temperature of 16°C was reached. Balloon catheters were used to disconnect the upper and lower halves of the body. Once the target temperatures were reached, the ECMO circuit was turned off and an open laparotomy was performed to simulate damage control strategies. One hour after cardiac arrest, slow rewarming began at a rate of 1°C per 10 minutes to 1°C per hour, accompanied by reinfusion of previously collected blood. After return of spontaneous circulation (ROSC), sustained breathing, and tracheal extubation, the animals were transferred to a vivarium.

Results. During deep hypothermia, cerebral oximetry values remained within normal limits in all animals. Sustained ROSC was recorded in 4 of 5 animals at temperatures between 22–25°C. Two animals survived to the end of the experiment but died after extubation, 44 and 19 hours after the start of the experiment. Cooling rates for survivors were 7–11 minutes compared to 23–37 minutes for non-survivors. Causes of death included systemic hypoperfusion with subsequent reperfusion syndrome as evidenced by progressive lactate elevation, elevated creatine phosphokinase levels, cerebral edema, myocardial ischemia, and transient coagulopathy.

Conclusion. EUDH supports adequate cerebral perfusion during temporary circulatory arrest. Recovery of cardiac activity and, in some cases, awakening are achievable during the rewarming phase. Causes of death and possible corrective measures require further investigation.

Keywords: *ultra-deep hypothermia; cardiac arrest; blood loss; reperfusion; primate experiment; ECMO*

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This study was conducted with the financial support of the Russian Science Foundation under Project No. 23-25-00310.

Information about the authors:

Victor A. Reva: ORCID 0000-0001-6705-9849
Anastasia R. Samakaeva: ORCID 0009-0001-4397-0870
Daniil A. Shelukhin: ORCID 0000-0002-2510-002X
Sergey V. Orlov: ORCID 0000-0001-6080-8042
Vladimir D. Potemkin: ORCID 0009-0009-9969-3524
Dmitry V. Bulgin: ORCID 0000-0003-1739-8505
Galina Y. Gracheva: ORCID 0009-0007-0589-1753
Alexey V. Shchegolev: ORCID 0000-0001-6431-439X

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Тяжелые травмы с продолжающимся кровотечением и развитием остановки кровообращения в подавляющем большинстве случаев заканчиваются летальным исходом. Существующие методы реанимации малоэффективны при травматической остановке сердца (ТОС). Эффективность проведения стандартной сердеч-

но-легочной реанимации (СЛР) с непрямым массажем сердца в таких обстоятельствах крайне низка [1, 2], а при выполнении торакотомии для наложения зажима на грудной отдел аорты и прямого массажа сердца выживаемость составляет не более 10% [3].

Независимо от причины остановки сердца, необратимые изменения в мозге начинаются

уже через 5 мин, в сердце — через 20 мин [4, 5]. С 50–60-х гг. XX в. ведутся поиски методов снижения кислородного запроса жизненно важных органов [6, 7]. Вслед за работами В. А. Неговского, посвященными механической поддержке кровообращения, использованию гипотермии [5, 8, 9], P. Safar и S. Tisherman предложили концепцию «неотложной консервации и реанимации» (от *англ.* Emergency Preservation and Resuscitation, EPR) [10–12].

Суть метода заключается в экстренной сверхглубокой гипотермии (ЭСГ) пострадавшего за счет быстрого охлаждения сначала верхней половины туловища (головы и сердца), а затем и всего тела до температуры 10–16°C путем нагнетания в сосудистое русло охлажденного до 4°C физиологического раствора. По идее авторов применение данной методики минимизирует «кислородный запрос» жизненно важных органов и позволяет хирургу выполнить необходимую спасающую операцию с последующей реанимацией и медленным согреванием. EPR успешно, с высокой выживаемостью, применялась в экспериментах на животных [13, 14], что позволило авторам получить разрешение на пилотное клиническое исследование у пострадавших [15].

Описанный метод имеет ряд недостатков: используется широкий торакотомный доступ для пережатия магистральных сосудов (аорта, нижняя полая вена (НПВ)), установки возвратной (в нисходящую аорту по направлению к сердцу) и заборной (в ушко правого предсердия) канюль.

Таким образом, создается изолированный «верхний» контур для быстрого охлаждения головного мозга. При этом одна из важных задач ЭСГ — быстрая канюляция и изоляция верхнего контура — трудно выполнима при данном протоколе, поскольку торакотомия и открытая канюляция магистральных сосудов могут занимать более 5 мин времени, что становится критичным для поддержания перфузии головного мозга. Кроме того, сам по себе широкий торакотомный доступ является дополнительным источником кровопотери за счет формирующейся впоследствии коагулопатии.

Предположили, что реализация принципа ЭСГ возможна малоинвазивным путем — с помощью комбинации реанимационной эндоваскулярной баллонной окклюзии аорты и открытой канюляции правой плечевой артерии, позволяющих вкуче осуществить селективную перфузию дуги аорты [16].

Цель работы — экспериментальная оценка на нечеловекообразных обезьянах возможности применения технологии ЭСГ в предложенной модификации при остановке кровообращения, индуцированной кровопотерей.

Исследование провели на базе Курчатовского комплекса медицинской приматологии Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (ККМП НИЦ «Курчатовский институт»), г. Сочи с одобрения локального этического комитета (протокол №279 от 27.06.2023 г.).

В исследование включили 5 самцов павианов-анубисов (*Papio Anubis*) средним возрастом 5,6 (5,3–10,8) лет и средней массой 19,8 (18,8–23,8) кг. Выбор животных (низшие обезьяны) был обусловлен необходимостью оценки развития функциональных, в т. ч. ментальных нарушений, возникающих в результате макро- и/или микроструктурных изменений в головном мозге на фоне сверхглубокой гипотермии. Все исследовательские работы с обезьянами выполняли в соответствии с общепринятыми правовыми и этическими нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур, принятых в ККМП НИЦ «Курчатовский институт», в соответствии с Решением Совета ЕЭК № 81 от 03.11.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств», ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33218-2014 Межгосударственный стандарт «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами».

Протокол эксперимента состоял из нескольких основных фаз: подготовка животного, подготовка и заполнение контура ЭКМО, моделирование кровопотери и остановки сердца, экстренная гипотермия и последующее согревание животного (рис. 1).

Подготовка животного и катетеризация сосудов. После суточного голодания животных седатировали внутримышечным введением тилетамина с золазепамом (Телазол, Zoetis®, США) в дозе 15–20 мг/кг, транспортировали в операционную, где выполняли интубацию трахеи с переводом на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и укладывали на операционный стол в положении на спине с разведенными конечностями. В левую яремную вену устанавливали интродьюсер 5 Fr для поддерживающей инфузионной терапии и забора проб крови. Катетеризировали обе бедренные артерии (интродьюсеры 7 Fr): для инвазивного мониторинга артериального давления (АД), заведения баллонного катетера для окклюзии грудной аорты (катетер МИТ, Железнодорожный, Россия) — с одной стороны, и для введения возвратной артериальной канюли 12 Fr — с другой стороны. Дополнительно катетеризировали правую бедренную вену для заведения второго баллонного катетера — для окклюзии НПВ у места впадения в правое предсердие (для полной изоляции верхнего контура).

В правой подмышечной области через разрез длиной 5 см обнажали правую плечевую артерию



Рис. 1. Протокол эксперимента по изучению эффективности экстренной сверхглубокой гипотермии на низших приматах.

Примечание. АД — артериальное давление; ВОСК — восстановление спонтанного кровообращения; ВЧД — внутричерепное давление; ОЦК — объем циркулирующей крови; Тн — назофарингеальная температура; Тр — ректальная температура.

и вену, через которые заводили вторую возвратную артериальную канюлю 15 Fr с установкой ее кончика в дуге аорты и заборную канюлю 17 Fr с позиционированием ее кончика в просвете верхней полой вены (ВПВ) (все канюли — Biomedicus, Medtronic, США). Для профилактики ишемии в артерию каждой катетеризированной конечности устанавливали дистальный шунт — периферический катетер 20 G. Все внутрисосудистые манипуляции проводили под флюороскопическим контролем с помощью С-дуги.

Температуру в верхней и нижней половине туловища измеряли двумя датчиками, размещенными в носоглотке (Тн) и прямой кишке (Тр). Дополнительно температуру мозга, брюшной полости и ко-

нечностей определяли с помощью радиотермометрии (РТМ-01-РЭС, Россия), учитывая, что глубина измерения температуры составляет 4–6 см. Для мониторинга качества перфузии головного мозга использовали церебральный/соматический оксиметр Invos™ 5100С, вариант исполнения Somasensor (Medtronic, США), который за счет ближней инфракрасной спектроскопии определяет показатель тканевой оксиметрии (StO₂). Мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) осуществляли путем наложения трефинационного отверстия в левом гемикраниуме и установки паренхиматозного датчика перед системной гепаринизацией (Spiegelberg, Германия). В мочевого пузырь устанавливали катетер для контроля диуреза.

Перед началом канюляции осуществляли системную гепаринизацию введением 70–90 Ед гепарина/кг массы тела (гепарин-натрий Браун, В. Braun, Германия) для достижения активированного времени свертывания (АВС) не ниже 350 с (прибор Actalylke Mini II, Helena Lab., США).

Подготовка контура ЭКМО. До вмешательства заранее подготавливали контур ЭКМО, включающий центрифужную головку RF-36 к портативному аппарату ЭКМО Ex-Stream (Трансбиотек, Россия) и оксигенатор (Quadrox-i, Maquet Cardiopulmonary GmbH, Германия). Раствор для первичного заполнения (прайм) контура ЭКМО включал 5 частей Гелофузина (В. Braun, Германия), 5 частей Стерофундина (В. Braun, Германия), 2 части 4% раствора гидрокарбоната натрия (Дальхимфарм, Россия), 1 часть маннитола (Биосинтез, Россия), и 1 часть 20% альбумина (Микроген, Россия). Дополнительно в контур вводили 20 мл 40% глюкозы и 20 мл 4% калия хлорида. Подготовленный контур был замкнут и после деаэрации находился в режиме ожидания подключения. В это время проводили охлаждение прайма до 4°C с помощью подключения к оксигенатору терморегулирующего устройства (ТРУ, 3Т, Sorin Stockert, Германия).

Моделирование кровопотери и остановки сердца. Контролируемую кровопотерю в объеме 40–50% объема циркулирующей крови (ОЦК) моделировали путем медленного (30–45 мин) забора венозной крови шприцем из интродьюсера, установленного в бедренной вене, в контейнеры для заготовки крови с антикоагулянт ЦФДА-1 для возврата в сосудистое русло на этапе согревания. При снижении систолического АД < 40 мм рт. ст. ускоряли забор крови и параллельно для индукции остановки сердечной деятельности вводили 4% раствор калия хлорида из расчета 10 мг/кг. Не являясь общепринятым подходом, дополнительное введение калия хлорида позволяло быстрее достигнуть остановки сердца и выполнить временную отсечку, а также создавало системную гиперкалиемию, препятствующую раннему спонтанному восстановлению ритма при последующем согревании. Контроль остановки сердца осуществляли с помощью ЭКГ, инвазивного АД, УЗИ.

Экстренная сверхглубокая гипотермия. Спустя 1 мин остановки кровообращения начинали непрямой массаж сердца в течение 3 мин, в течение которых магистрали контура ЭКМО разобсали, подключали к заборной венозной и возвратной артериальной канюлям, установленным в подмышечной области. После этого прекращали СЛР и приступали к протоколу реанимации с применением ЭСГ — раздували баллон в аорте, снимали зажимы с магистралей и на-

чинали перфузию верхней половины туловища холодным раствором прайма (рис. 2, *a*). Для ускорения охлаждения и поддержания впоследствии целевой Тн голову дополнительно обкладывали снаружи пакетами со льдом.

Спустя 3 мин охлаждения дополнительно раздували баллон в НПВ для замыкания «верхнего» контура и скорейшего охлаждения. При достижении температуры головного мозга 10°C баллоны сдували и извлекали, снимали зажим с дополнительной возвратной канюли в бедренной артерии, запуская перфузию в нижней половине туловища (рис. 2, *b*). К инвазивному охлаждению добавляли внешнее охлаждение обкладыванием тела животного пакетами со льдом.

После охлаждения головного мозга до 10°C и тела — до 16°C искусственное кровообращение и ИВЛ останавливали на 1 ч. Выполняли лапаротомию без повреждения внутренних органов, имитируя вмешательство по остановке кровотечения, после чего размещали в брюшной полости хладоэлементы, а саму брюшную полость ушивали непрерывным швом.

Согревание и послеоперационный мониторинг. Спустя 60 мин перфузию и ИВЛ начинали снова, включая в контур предварительно забранную кровь животного, проводя коррекцию выявленных по данным анализа газов крови нарушений. Прекращали внешнее охлаждение, выполняли релапаротомию для удаления хладоэлементов. Посредством

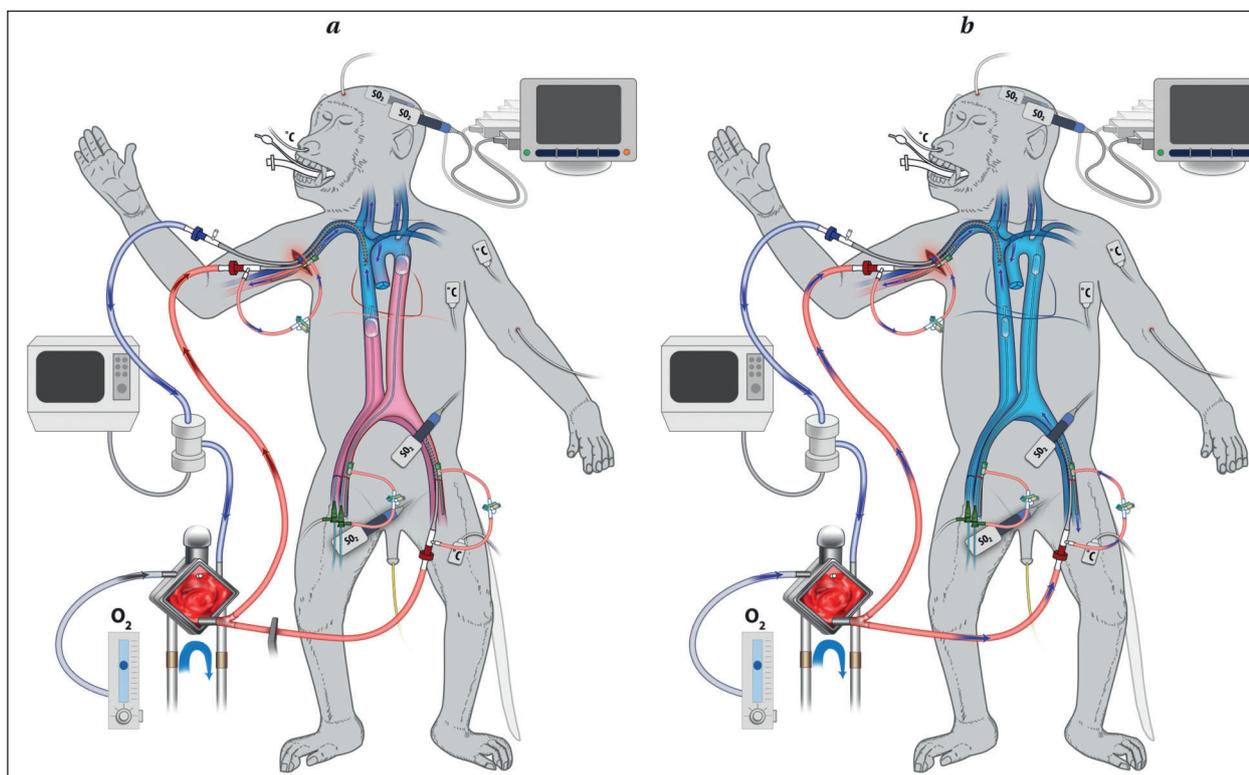


Рис. 2. Графическое изображение проведенного эксперимента.

Примечание. *a* — начало процедуры экстренной сверхглубокой гипотермии с помощью портативного аппарата ЭКМО. Забор крови из верхней полой вены и возврат в дугу аорты. Для изоляции верхнего контура для быстрого охлаждения головного мозга на уровне дуги аорты раздут баллон, заведенный через бедренную артерию, также раздут баллон в нижней полой вене на уровне кавальных ворот. *b* — оба баллона сдуты, идет охлаждение всего тела. Для более эффективного охлаждения тела запущена дополнительная возвратная канюля в бедренной артерии.

ТРУ (дельту между температурой контура и T_n удерживали не более 4°C) осуществляли постепенное согревание со скоростью 1°C в 10 мин до достижения температуры 33°C , после чего темп согревания замедляли до $1^\circ\text{C}/\text{ч}$, а после достижения температуры тела 36°C переходили на пассивное медленное согревание до нормальной температуры тела. Индекс перфузии при этом пропорционально повышали от 1,0 (при T_n $10\text{--}15^\circ\text{C}$) до 1,5 (при T_n $15\text{--}20^\circ\text{C}$), 2,0 (при T_n $20\text{--}30^\circ\text{C}$), 2,5 (при T_n $30\text{--}35^\circ\text{C}$) и до 3,0 (до уровня нормотермии).

Для коррекции системной гипотензии применяли норадреналин через инфузомат, а в случае его недостаточной эффективности на больших дозировках — дополнительно вводили адреналин. При необходимости для поддержания расчетного объемного потока дополнительно вводили раствор гелофузина, 20% альбумина, гидрокарбоната натрия, маннитола. По показаниям вводили фуросемид для стимуляции диуреза, инсулин ультракороткого действия (Актрапид, НовоНордиск, Дания) — для коррекции гипергликемии, гепарин натрия — для удлинения АВС, хлористый кальций — для коррекции гипокальциемии (менее $1\text{ ммоль}/\text{л}$). При отсутствии диуреза для устранения гипергидратации к контуру ЭЖМО подключали ультрафильтрационную колонку Diacap Pro (B. Braun, Германия).

При возникновении в ходе согревания крупно-волновой фибрилляции желудочков проводили дефибрилляцию нанесением импульса $100\text{--}150\text{ Дж}$ (дефибриллятор Liferak 12, Medtronic, США).

После согревания животного до T_n 37°C , стабилизации состояния, появления устойчивого самостоятельного паттерна дыхания, движений в конечностях производили экстубацию трахеи, после чего животное возвращали в виварий для дальнейшего наблюдения. При отсутствии самостоятельных сердечных сокращений, дыхания в условиях полного согревания животного констатировали биологическую смерть, и выводили животное из эксперимента обескровливанием под общей анестезией.

Первичной конечной точкой служило восстановление спонтанного кровообращения (ВОСК); вторичными — суточная выживаемость, пробуждение животного после анестезии.

Измерения биохимических показателей крови осуществляли спектрофотометрически, методом жидкостной биохимии на автоматическом анализаторе Chemray 240 (Rayto, Китай), лактата — методом прямой амперометрии на аппарате GemPremier 3500 (IL Werfen, США). На этом же приборе выполняли анализы газового состава крови и кислотно-основного состояния.

Материал, взятый для гистологического исследования, фиксировали в 10% нейтральном буферном (рН 7,4) растворе формалина. Далее выполняли стандартную гистологическую обработку материала с последующей заливкой в парафиновую среду «Histomix» (ООО «БиоВитрум», Санкт-Петербург). Из полученных парафиновых блоков готовили срезы тол-

щиной 4 мкм , которые окрашивали гематоксилином и эозином. Обзорный морфологический анализ выполняли на биологическом микроскопе для лабораторных исследований Axio Lab.A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия). Для микрофотографирования использовали цифровую камеру AxioCam 105 color (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия).

Выявленные изменения в тканях и внутренних органах на макро- и микроскопическом уровнях, детально описали и задокументировали в протоколах патологоанатомического исследования.

Сбор и регистрацию данных проводили в редакторе Excel (Microsoft, США). Статистический анализ и построение графиков — в программе Prism 10.0 (GraphPad, США). Ввиду отсутствия группы сравнения сравнительный анализ выборок не проводили. Количественные переменные (в т. ч. на рис. 3) представляли как медиану с межквартильным интервалом.

Результаты и обсуждение

Во всех 5 случаях удалось успешно реализовать предложенную модель ТОС, включая достижение температуры головного мозга 10°C и тела 16°C . В ходе контролируемой кровопотери забрали и заготовили для последующей реинфузии $600\text{ (}400\text{--}760\text{)}$ мл крови. На охлаждение головного мозга в среднем потребовалось $23\text{ (}9\text{--}36\text{)}$ мин. Максимально возможное время охлаждения головного мозга до 10°C составило 7 мин. Вариабельность скорости охлаждения была напрямую связана с потоком в контуре ЭЖМО. Если при заборе крови из ВПВ происходило спадание стенок вены, то поток снижался, что замедляло весь процесс охлаждения.

На фоне медленного согревания температура T_n и T_r постепенно выравнивалась и начинала расти вверх (рис. 3, а). При T_n более 18°C возникала собственная электрическая активность сердца (поначалу — не синусовая), а после достижения $22\text{--}25^\circ\text{C}$ появлялись первые самостоятельные сердечные сокращения, зачастую — с переходом в фибрилляцию желудочков (ФЖ). Считая ФЖ опасной в плане повреждения миокарда, такие эпизоды купировали дополнительным введением раствора калия хлорида. Синусовый ритм восстанавливался при достижении T_n около $28\text{--}30^\circ\text{C}$. В двух случаях для этого требовалось нанести $1\text{--}2$ разряда дефибриллятором мощностью $120\text{--}150\text{ Дж}$. У одного из пяти животных (N_1), несмотря на появление ритма и самостоятельных сердечных сокращений, устойчивого ВОСК не произошло, и спустя 13 ч согревания исследование было досрочно прекращено. Таким образом ВОСК было достигнуто у 4 из 5 животных (таблица).

Перфузия головного мозга и сердца. Несмотря на индукцию сверхглубокой гипотермии и остановку кровообращения при температуре мозга 10°C снижения показателей церебраль-

Таблица. Сводные данные об экспериментальных животных, исходах лечения и причинах гибели.

Показатель	Значение показателей у каждой особи павианов-анубисов (<i>Papio Anubis</i>)				
	1	2	3	4	5
Пол	муж	муж	муж	муж	муж
Масса, кг	19,8	19,6	18,0	21,0	26,7
Кровопотеря, мл	820	500	300	700	600
Время охлаждения до 10°C, мин	35	7	37	23	11
ВОСК	—	+	+	+	+
Отключение от ЭКМО	—	+	—	—	+
Экстубация	—	+	—	—	+
Время жизни от начала эксперимента, ч	15	44	16	19	19
Основные патологоанатомические находки	Отек легких, полиорганная недостаточность	Инфаркт миокарда	Отек легких, отек головного мозга	Полиорганная недостаточность. Ишемия тонкой кишки. Абдоминальный компартмент-синдром	Отек легких

Примечание. ВОСК — устойчивое восстановление спонтанного кровообращения, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

ной оксиметрии не отметили (рис. 3, *b*). В течение 12 ч согревания значения церебральной оксиметрии всегда находились выше пороговой отметки 40%, демонстрируя достаточность перфузии мозга, позже — уже на фоне прогрессирующей гипотензии, плохо контролируемой введением вазопрессоров, отметили снижение показателей оксиметрии до 20% и ниже. При этом уровень ВЧД у 4 из 5 животных сохранялся в допустимом диапазоне значений. У животного №3 уже спустя 16 ч эксперимента выявили нарастание ВЧД с последующим летальным исходом (таблица).

Системная коагулопатия и ишемия-реперфузия. При достижении T_n 26–30°C у 3 из 5 животных отметили развитие тяжелой коагулопатии с кровотечением из области хирургических доступов, диффузным внутрибрюшным кровотечением, требующим ревизии раны, применения электрокоагуляции, местных гемостатических средств и тугой тампонады раны, а также внутривенного введения 1,0 г транексамовой кислоты. Было отмечено, что умеренное ускорение согревания животного на этих температурах позволяет быстрее миновать фазу коагулопатии и не допустить тем самым фатальной кровопотери.

У одного животного (№ 2) во время борьбы с таким кровотечением из раны правой подмышечной области произошла случайная деканюляция с массивным кровотечением, которое было своевременно остановлено наложением зажима на магистраль и перевязкой подмышечной артерии. Механическая поддержка кровообращения данного животного продолжалась только через бедренную артериальную канюлю, а ишемия верхней конечности не развилась. Впоследствии трахею этого животного удалось экстубировать.

Первые 5–6 ч согревания концентрация лактата хоть и оставалась высокой у всех животных (около 10 ммоль/л) и поддавалась коррекции путем увеличения индекса перфузии, гемотрансфузии и — при необходимости — удаления избыточной жидкости из циркулирующей крови, но в последующем стремительно нарастала несмотря на проводимую интенсивную терапию, достигая максимально определяемого прибором значения (15 ммоль/л). При этом у всех впоследствии умерших животных начиная с 8-го часа согревания концентрация лактата превышала 15 ммоль/л, в то время как у выживших животных удавалось справиться с прогрессирующим лактатацидозом. Системная реперфузия внесла наибольший вклад в частоту летальных исходов (рис. 3, *b*).

В биохимических анализах крови выявили повышение активности трансаминаз (АСТ: с 55,4 (46,8–64,0) до 171,4 (150,4–192,3) и до 301,3 (239,9–362,6) Ед/л; и АЛТ: с 14,5 (5,8–23,1) до 20,9 (17,8–24,0) и до 48,3 (16,3–80,3) Ед/л спустя 5 ч и 7 ч от начала согревания, соответственно), концентрации креатинина (со 149 (145–152) до 155 (115–196) и до 190 (135–245) мкмоль/л спустя 7 ч и 9 ч от начала согревания, соответственно), как проявление системной гипоперфузии и развития полиорганной недостаточности, что, однако, у выживших животных удавалось корректировать мероприятиями интенсивной терапии (рис. 4 *a, b, c*). Также у всех животных отметили значимое повышение активности креатинфосфокиназы с 202 (200–205) до 1105 (1042–1167) и до 2045 (1710–2380) Ед/л спустя 5 ч и 7 ч от начала согревания, соответственно (рис. 4, *d*). У умерших животных падения уровня данных показателей не происходило, у выживших — возвращалось ближе к начальным значениям.

Выживаемость. У 2 из 5 животных трахею экстубировали. На их охлаждение ушло 7 и 11 мин, соответственно. У одного животного после удаления канюль трахею экстубировали через 16 ч после начала эксперимента, его возвратили в виварий, но спустя 44 ч жизни (в общей сложности) животное скончалось, не приходя в ясное сознание, в связи с чем оценить

функцию мозга не представлялось возможным. По результатам аутопсии выявили ишемическое повреждение миокарда, умеренный отек головного мозга.

Еще одно животное успешно перенесло процедуру с последующей экстубацией трахеи, однако, при транспортировке в виварий у него развилась дыхательная недостаточность (вероятно,

на фоне утомления дыхательной мускулатуры) с последующей гибелью. При вскрытии обнаружили выраженный отек легких (рис. 5).

У обоих «выживших» животных отметили целенаправленную двигательную активность, включая сжимание кистей в кулак, спонтанное открывание глаз, открывание-закрывание рта.

Три из пяти животных умерли на операционном столе в сроки 14,5–18,5 ч от начала согревания. На достижение целевой T_n ушло от 23, 35 и 37 мин, соответственно. Причиной смерти по данным патологоанатомического вскрытия стали отек легких, в ряде случаев — ишемическое повреждение печени. У животного № 4 на фоне избыточной инфузионной терапии развилась абдоминальный компартмент-синдром (АКС), потребовавший релапаротомии и лапаростомии (мешок Богота), также у данного животного на фоне согревания выявили прогрессивное повышение ВЧД до 47 мм рт. ст., не поддающееся консервативному лечению и не снижающееся после устранения АКС. По данным аутопсии наряду с отеком головного мозга выявили тотальное ишемическое повреждение тонкой кишки.

Гистологическое исследование. У всех исследуемых животных отметили признаки отека головного мозга разной степени выраженности, дистрофические изменения нейронов (вакуолизация цитоплазмы, деформация ядер),

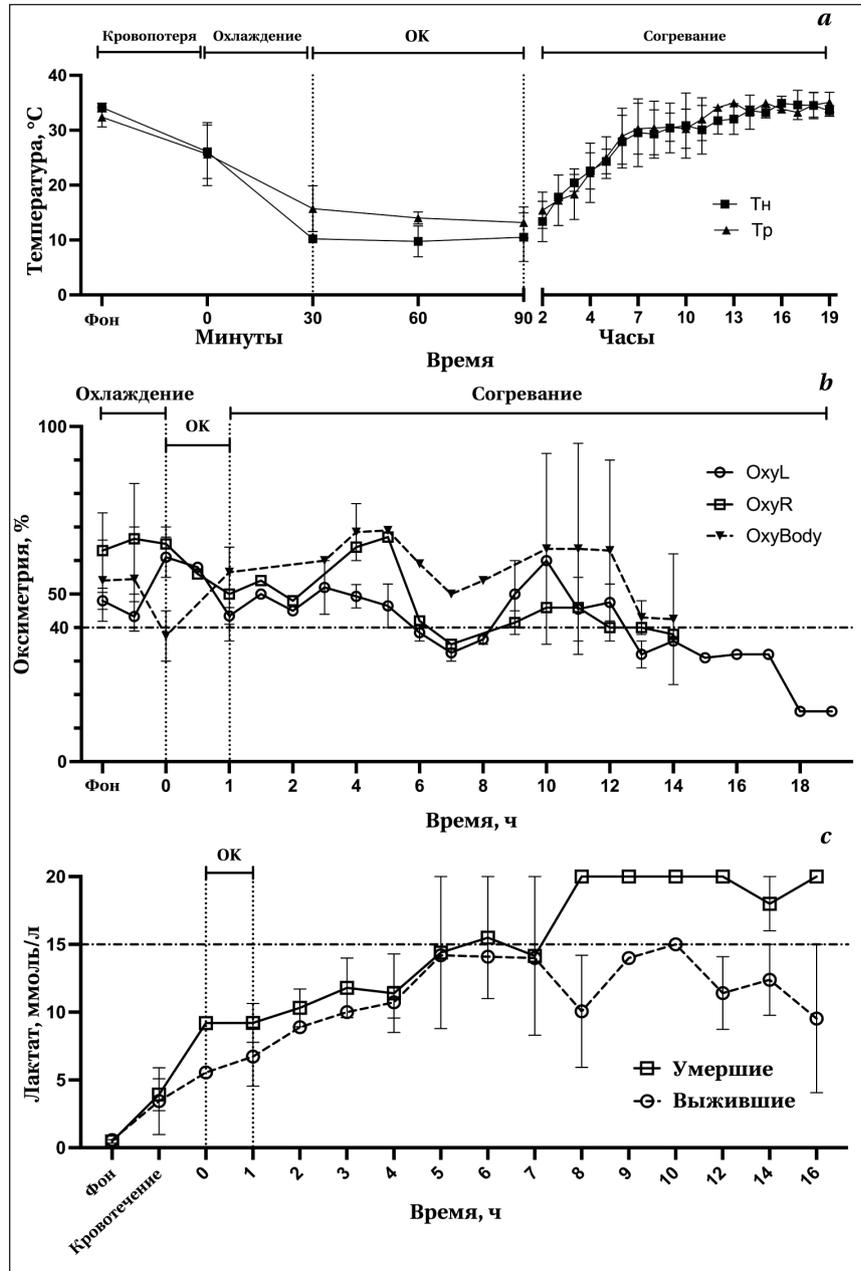


Рис. 3. Динамика основных изучаемых показателей в ходе проведения эксперимента.

Примечание. *a* — температуры в носоглотке (T_n) и в прямой кишке (T_r); *b* — церебральной оксиметрии в левом и правом полушариях (OxyL и OxyR), тканевой оксиметрии в поясничной области (OxyBody); *c* — концентрация сывороточного лактата (показатели разделены между выжившими ($n=2$) и умершими ($n=3$) животными). Горизонтальная линия на уровне 15 ммоль/л показывает пороговое значение, определяемое газоанализатором. Значения на графике выше этой линии на уровне 20 ммоль/л указали для демонстрации и в расчетах не использовали. ОК — остановка кровообращения.

плазматическое пропитывание стенок сосудов (рис. 6, *a*). Также у всех животных отметили изменения со стороны миокарда (от диапедезных микрогеморрагий, отека и фрагментации отдельных мышечных волокон до интрамурального некроза) и легких (острая альвеолярная эмфизема, очаговые дистелектазы, полнокровие и воспалительная инфильтрация). У животного, умершего спустя 44 ч исследования, наряду с отеком головного мозга диагностировали некоронарогенный обширный некроз миокарда левого желудочка и альвеолярный отек легких (рис. 6, *b*). У животного с развившимся АКС — некроз стенки тонкой кишки, гидрорическую дистрофию гепатоцитов (рис. 6, *c*). Патология со стороны почек была умеренно выражена и проявлялась эксудативной гломерулопатией, отеком канальцев и межканальцевой стромы, дистрофией эпителия почечных канальцев (рис. 6, *d*).

Таким образом, данное исследование продемонстрировало возможность применения технологии ЭСГ при ТОС: у всех животных удалось в сжатые сроки достичь целевых показателей температуры головного мозга (10°C) и тела (16°C), сохранив при этом адекватную оксигенацию головного мозга, выполнить оперативное вмешательство и осуществить медленное согревание организма. При этом у 4 из 5 животных удалось достичь ВОСК, а у двоих добиться отключения от ЭКМО и экстубации трахеи. Оба животных, тем не менее, скончались в раннем послеоперационном периоде, в связи с чем последующая оценка когнитивных способностей оказалась невозможной. Основными причинами, приводящими к летальному исходу в фазу согревания, явились: ишемия-реперфузия, отек головного мозга и транзиторная коагулопатия.

Длительный забор большого объема крови с нарастанием системной гипоксемии и гипоперфузии, невозможность достичь максимально быстрого охлаждения во всех случаях, а также период no-flow в сосудах нижней половины туловища на время охлаждения верхней половины (до момента снижения Тн до 10°C Тр оставалась на уровне 35°C) привели к системной тяжелой ишемии, накоплению недоокисленных продук-

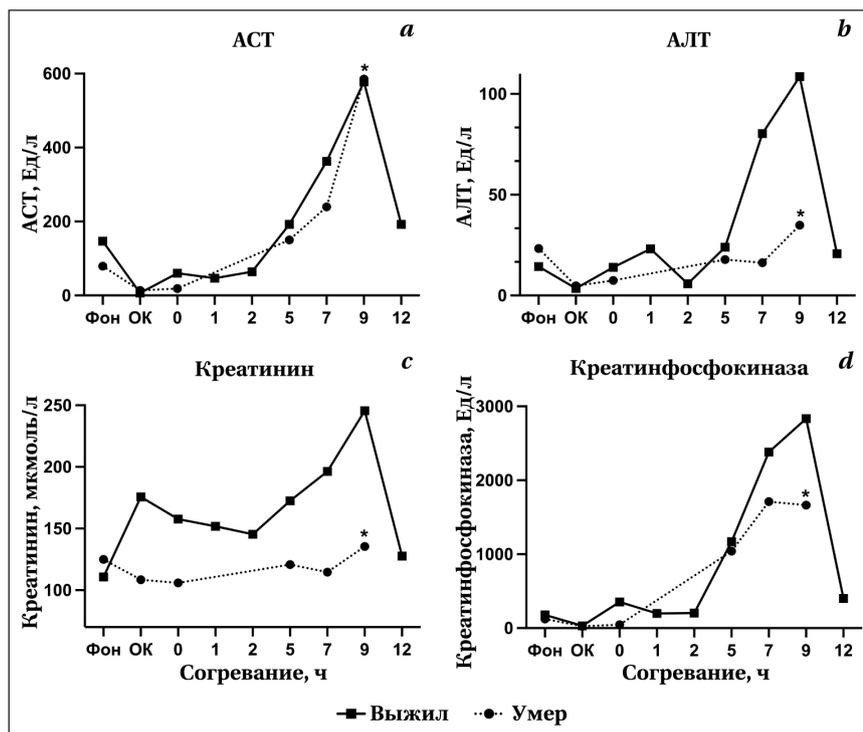


Рис. 4. Динамика основных биохимических показателей у репрезентативных животных: одного выжившего и одного умершего.

Примечание. *a* — АСТ; *b* — АЛТ; *c* — креатинин; *d* — креатинфосфокиназа. * — последняя временная контрольная точка анализов умершего животного. ОК — остановка кровообращения.



Рис. 5. Посмертная фотография легких одной из обезьян (№ 5), умерших после экстубации трахеи от прогрессирования дыхательной недостаточности и развития респираторного дистресс-синдрома.

тов во внутренних органах, мышцах нижних конечностей. И далее, несмотря на последующее снижение Тр до целевых значений, в ходе согревания происходил рабдомиолиз (подтвержденный значимым повышением активности креатинфосфокиназы), тяжелая реперфузия, справиться с которой даже в условиях медленного подъема температуры не получалось.

Исследованиями других авторов было показано, что во избежание тяжелой реперфузии

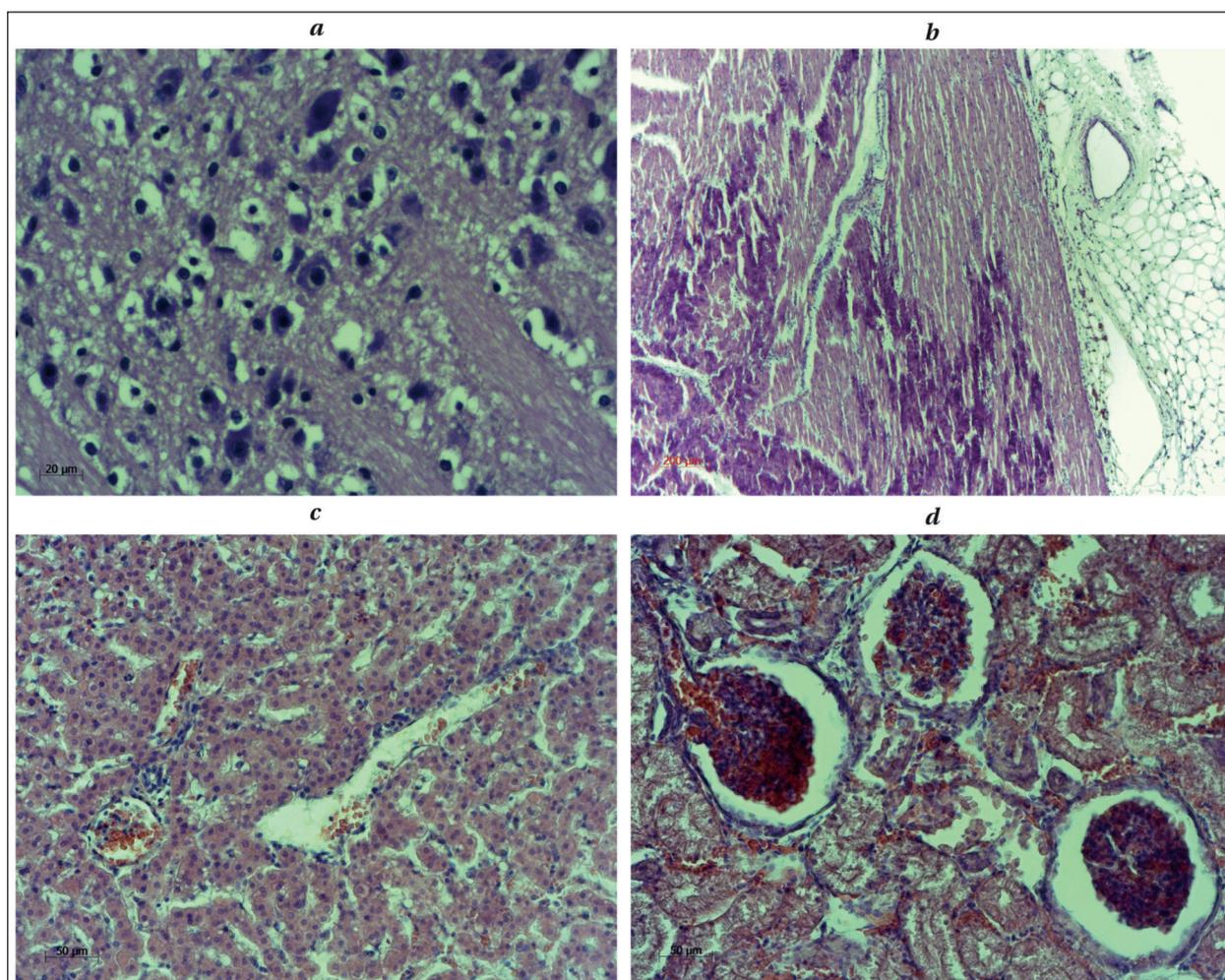


Рис. 6. Репрезентативные фотографии микроструктуры жизненноважных органов животных, перенесших экстремную сверхглубокую гипотермию.

Примечание. *a* — таламус: отек вещества головного мозга, плазматическое пропитывание стенок сосудов, дистрофические изменения нейронов (вакуолизация цитоплазмы, деформация ядер клеток (гематоксилин-эозин, $\times 400$); *b* — боковая стенка левого желудочка сердца: интрамуральный некроз миокарда (темно-фиолетовое окрашивание, гематоксилин-эозин, $\times 50$); *c* — печень: отек перисинусоидальных пространств Диссе, выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов (гематоксилин-эозин, $\times 200$); *d* — почка: эксудативная гломерулопатия, отек канальцев и межканальцевой стромы, расширение капсул почечных клубочков, пролиферация клеток париетального листка капсулы, гидропическая дистрофия эпителия почечных канальцев (гематоксилин-эозин, $\times 200$).

необходимо насколько быстрое охлаждение, настолько и медленное согревание. Оптимальная скорость охлаждения $2^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ была показана Н. Alam с соавт. [14] в экспериментах на свиньях. Этого авторы достигали посредством открытой канюляции аорты и правого предсердия (после реанимационной торакотомии) канюлями большого диаметра. При этом как слишком быстрое охлаждение чревато холодным повреждением жизненно важных органов, так и слишком медленное охлаждение опасно упомянутым синдромом ишемии-реперфузии. Таким образом, снижение T_n на 26°C должно быть достигнуто примерно за 13 мин, что в выполненном эксперименте удалось лишь дважды — как раз у «выживших» животных (7–11 мин). При этом у животного, прожившего 44 ч от начала эксперимента, и у которого уда-

лось достигнуть целевой T_n за 7 мин, на вскрытии обнаружили массивный инфаркт миокарда, что в т. ч. могло быть связано с холодным повреждением.

Прогрессирование синдрома ишемии-реперфузии подтверждается постепенным нарастанием концентрации сывороточного лактата (>15 ммоль/л), что, вероятно, связано с комплексом факторов: длительное обескровливание, 1 мин нормотермической остановки кровообращения, 3 мин непрямого массажа сердца (как правило, неэффективного при массивной кровопотере), длительная ишемия нижней половины туловища (на время охлаждения верхнего контура), гипотермическая остановка кровообращения на 60 мин. При этом сам факт столь длительной гипотермической остановки кровообращения, как было показано рядом иссле-

дователей, не является фактором необратимого повреждения клеток и органелл, что подтверждается выживаемостью более 50% с хорошим функциональным результатом [17, 18].

Отмеченный неконтролируемый рост концентрации лактата уже в ранние сроки реперфузии, вероятно, служит индикатором неблагоприятного исхода [19]. Такие же цифры лактата были получены нами в ранее проведенном эксперименте по применению ЭСГ в ходе имитации тактико-специальных военно-медицинских учений [20]. Крупных свиней, которым было нанесено огнестрельное ранение живота и которые после ЭСГ были оперированы в укрепленном бетонном бункере (имитация передового этапа хирургической помощи), транспортировали в «охлажденном» состоянии без ИВЛ и механической поддержки кровообращения 50 км на условный этап специализированной хирургической помощи, где начинали согревание. На снижение $T_{н}$ до целевой температуры ушло более 1 ч, и при этом после двухчасовой транспортировки удалось добиться ВОСК, однако, с последующей гибелью животного из-за тяжелой реперфузии [20].

Второй проблемой на пути выживания явился отек головного мозга, который выявили у всех животных, связанный, в первую очередь, с неадекватностью восполнения кровопотери кристаллоидными и коллоидными растворами. Несмотря на мониторинг ВЧД, мониторинг церебральной оксиметрии, проводимые медикаментозные и немедикаментозные мероприятия интенсивной терапии, полностью купировать это осложнение оказалось невозможно. Смерть единственного длительно прожившего животного, в первую очередь, была связана именно с прогрессирующим отеком головного мозга, что подтвердилось по результатам вскрытия. Компьютерно-томографическая визуализация значимости поражения головного мозга в момент проведения эксперимента была недоступна.

Наконец, одной из жизнеугрожающих проблем являлась коагулопатия, неизменно проявляющаяся при достижении температуры 27–32°C в ходе согревания, что проявлялось диффузной кровоточивостью из имеющихся ран и доступов (в т. ч. пункционных), что требовало хирургического и медикаментозного гемостаза, и соответственно снижало объемный поток в контуре ЭКМО, требовало дополнительного введения инфузионных растворов и провоцировало тем самым ишемию-реперфузию. Отметим, что внутривенное введение транексамовой кислоты мало влияет на интенсивность кровотечения. S. Tisherman с соавт. [15] также указывают на трудности борьбы с коагулопатическим кровотечением в фазу со-

гревания, и решали этот вопрос увеличением скорости согревания до момента прекращения кровоточивости.

Таким образом, с одной стороны требуется максимально медленное согревание животного во избежание тяжелой реперфузии и отека, а с другой стороны слишком медленное согревание сопровождается коагулопатическим кровотечением, которое может быть фатальным при большом объеме поврежденных тканей. То же и с охлаждением: оно должно быть настолько быстрым, насколько возможно, но чрезмерно быстрое охлаждение может привести к холодовому повреждению жизненно важных органов. Ответ на вопрос о скорости охлаждения и согревания по-прежнему требует дополнительного изучения. По данным выполненного эксперимента наилучшие исходы отметили при охлаждении в течение 10–15 мин и согревании в течение не менее 12–16 ч.

Обнадеживающие результаты многочисленных экспериментов американских исследовательских групп с достаточным уровнем выживаемости животных после 2 ч остановки кровообращения на фоне ЭСГ позволили FDA дать разрешение на проведение пилотного клинического исследования EPR-CAT с случайным включением 10 пострадавших в опытную (ЭСГ) и 10 — в контрольную группу. Ввиду пандемии COVID-19 исследование было временно приостановлено, но и по настоящее время его результаты не опубликованы, как не было и успешных случаев применения методики у людей (из сведений, полученных в личной переписке с S. Tisherman). Тем не менее, сам факт разрешения на проведение подобного исследования говорит о высоком интересе к применению гипотермии при терминальных состояниях и новым подходам в спасении пострадавших мирного и военного времени.

Существует ряд ограничений нашего исследования, которые могли существенно повлиять на результат. Во-первых, процедура ЭСГ является весьма ресурсозатратной, требует качественного (круглосуточного) мониторинга, серьезной интенсивной терапии, большого количества крови и ее компонентов, чего сложно достигнуть в экспериментальной операционной. Как минимум, животным после экстубации трахеи целесообразно было выполнить КТ или МРТ-диагностику состояния головного мозга, электроэнцефалографию, диагностику состояния свертывающей системы крови, что на тот момент не было доступно. Восполнение кровопотери, безусловно, требует введения крови и ее компонентов взамен инфузионных сред, однако, донорские компоненты крови редко бывают доступны в экспериментах на живот-

ных, а в эксперименте на обезьянах — практически никогда.

Вторым ограничением стала относительная низкая скорость охлаждения: как верхней, так и нижней половины туловища. Для скорейшего достижения целевых температур потребовались бы канюли большего диаметра, чем используемые нами канюли 15–17 Fg. Для их введения у животных массой около 20 кг можно использовать только открытую канюляцию аорты и полых вен, что само по себе несет дополнительные риски, связанные с хирургической агрессией и кровопотерей.

Наконец, важным ограничением стало малое количество животных и отсутствие контрольной группы, обоснованные пилотным характером исследования.

Тем не менее, результаты данного эксперимента, выполненного на обезьянах впервые в мире, подчеркивают важность поиска новых решений для оказания помощи тем раненым и пострадавшим, спасение которых ранее не представлялось возможным. Сама идея использования ЭСГ, заложенная нашими великими соотечественниками — В.А. Неговским и его последователями, включая Р. Safar и его ученика S. Tisherman — вполне реализуема как технически, так и практически с точки зрения патофизиологии терминальных состояний.

Быстрое охлаждение мозга, сердца, а — если необходимо — и всего организма при ТОС поз-

воляет выиграть 1–2 ч времени на жизнеспасительную хирургическую операцию, получение компонентов крови, транспортировку в специализированный центр, где посредством медленного согревания пострадавшего можно будет вернуть к жизни. Доказательство эффективности данного метода откроет новые возможности для изучения различных вариантов применения общего быстрого внешнего охлаждения, временной консервации не только органов и тканей, но и организма в целом с последующим согреванием после устранения жизнеугрожающих повреждений.

Заключение

Проведенный эксперимент показал, что ЭСГ со снижением температуры головы до 10°C и ядра — до 16°C позволяет поддерживать адекватную перфузию жизненно важных органов и тканей, несмотря на 60 мин полного прекращения кровообращения. При этом, чем быстрее осуществляется охлаждение, тем больше шанс на последующее восстановление и выживание. В фазу согревания происходит восстановление сердечной деятельности, а при успешном купировании синдрома ишемии-реперфузии, отека жизненно важных органов и коагулопатии — пробуждение животных. Для уточнения причин развития тяжелых осложнений, разработки оптимального протокола ЭСГ требуются дополнительные исследования, в том числе на других видах животных.

Литература

1. Konesky K. L., Guo W. A. Revisiting traumatic cardiac arrest: should CPR be initiated? *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018; 44 (6): 903. DOI: 10.1007/s00068-017-0875-6. PMID: 29177620.
2. Gräsner J. T., Wnent J., Herlitz J., Perkins G. D., Lefering R., Tjelmeland L., Koster R. W., et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe — Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation.* 2020; 148: 218–226. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.12.042. PMID: 32027980.
3. Rhee P. M., Acosta J., Bridgeman A., Wang D., Jordan M., Rich N. Survival after emergency department thoracotomy: review of published data from the past 25 years. *J Am Coll Surg.* 2000; 190 (3): 288–298. DOI: 10.1016/s1072-7515(99)00233-1. PMID: 10703853.
4. Beske R. P., Obling L., Bro-Jeppesen J., Nielsen N., Meyer M., Kjaergaard J., Johansson P. I., et al. The effect of targeted temperature management on the metabolome following out-of-hospital cardiac arrest. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2023; 13 (4): 208–215. DOI: 10.1089/ther.2022.0065. PMID: 37219970.
5. Неговский В. А. Оживление организма и искусственная гипотермия. М.: Медгиз; 1960: 302. Negovsky V. A. The resuscitation of the body and artificial hypothermia. М.: Medgiz; 1960: 302.
6. Marchand P., Allan J. C. An experimental study of the effect of hypothermia on the heart and brain. *S Afr J Med Sci.* 1956; 21 (3–4): 127–141. DOI: 10.1097/00132586-195810000-00002. PMID: 13442723.
7. Bigelow W. G., Lindsay W. K., Greenwood W. F. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg.* 1950; 132 (5): 849–866. DOI: 10.1097/0000658-195011000-00001. PMID: 14771796.
8. Мороз В. В. К 100-летию академика РАМН Владимира Александровича Неговского. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (1): 3–11. Moroz V. V. On the occasion of the 100th anniversary of V.A. Negovsky academician of the Russian Academy of Medical Sciences. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2009; 5 (1): 3–11. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-5.
9. Chamberlain D. «Vladimir Negovsky: The Father of reanimatology». The Negovsky memorial lecture, given at the seventh scientific congress of the European Resuscitation Council, Budapest September 2004. *Общая реаниматология. General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2005; 1 (2): 57–69. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-2-57-69.
10. Safar P. J., Tisherman S. A. Suspended animation for delayed resuscitation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2002; 15 (2): 203–210. DOI: 10.1097/00001503-200204000-00010. PMID: 17019202.
11. Wu X., Drabek T., Tisherman S. A., Henchir J., Stezoski S. W., Culver S., Kochanek P. M. Emergency preservation and resuscitation with profound hypothermia, oxygen, and glucose allows reliable neurological recovery after 3 h of cardiac arrest from rapid exsanguination in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008; 28 (2): 302–311. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600524. PMID: 17622254.
12. Усенко Л. В., Царев А. В. Искусственная гипотермия в современной реаниматологии. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (1): 21–23. Usenko L. V., Tsarev A. V. Artificial hypothermia in modern reanimatology. *General Reanimatology*

- = *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (1): 21–23. (in Russ.&Eng.).
DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-21.
13. Capone A., Safar P., Radovsky A., Wang Y. F., Peitzman A., Tisherman S. A. Complete recovery after normothermic hemorrhagic shock and profound hypothermic circulatory arrest of 60 minutes in dogs. *J Trauma*. 1996; 40 (3): 388–395. DOI: 10.1097/00005373-199603000-00011. PMID: 8601855.
 14. Alam H. B., Chen Z., Honma K., Koustova E., Querol R. I. L. C., Jaskille A., Inocencio R., et al. The rate of induction of hypothermic arrest determines the outcome in a swine model of lethal hemorrhage. *J Trauma*. 2004; 57 (5): 961–969. DOI: 10.1097/01.ta.0000149549.72389.3f. PMID: 15580018.
 15. Tisherman S. A. Emergency preservation and resuscitation for cardiac arrest from trauma. *Ann N Y Acad Sci*. 2022; 1509 (1): 5–11. DOI: 10.1111/nyas.14725. PMID: 34859446.
 16. Castellini G., Gianola S., Biffi A. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) in patients with major trauma and uncontrolled haemorrhagic shock: a systematic review with meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2021; 16 (1): 41. DOI: 10.1186/s13017-021-00386-9. PMID: 34384452.
 17. Alam H. B., Rhee P., Honma K., Chen H., Ayuste E. C., Lin T., Toruno K., et al. Does the rate of rewarming from profound hypothermic arrest influence the outcome in a swine model of lethal hemorrhage? *J Trauma*. 2006; 60 (1): 134–146. DOI: 10.1097/01.ta.0000198469.95292.ec. PMID: 16456447.
 18. Liu Y., Li S., Zhang J., Han J., Zhang Y., Yin Z., Wang H. A safety evaluation of profound hypothermia-induced suspended animation for delayed resuscitation at 90 or 120 min. *Mil Med Res*. 2017; 4: 16. DOI: 10.1186/s40779-017-0127-4. PMID: 28573043.
 19. Thevathasan T., Gregers E., Mørk S. R., Degbeon S., Linde L., Andreassen J. B., Smerup M., et al. Lactate and lactate clearance as predictors of one-year survival in extracorporeal cardiopulmonary resuscitation — An international, multi-centre cohort study. *J Resuscitation*. 2024; 198: 110149. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2024.110149. PMID: 38403182.
 20. Рева В. А., Гончаров С. Ф., Потемкин В. Д., Баранов М. И., Вертий А. Б., Сажнева М. Ю., Самакаева А. Р., с соавт. Экстренная сверхглубокая гипотермия при остановке кровообращения, вызванной массивной кровопотерей: из опыта проведения тактико-специальных учений. *Медицина катастроф*. 2023; 4: 57–64. Reva V. A., Goncharov S. F., Potemkin V. D., Baranov M. I., Vertiy A. B., Sazhneva M. Y., Samakaeva A. R., et al. Emergency superdeep hypothermia in circulatory arrest caused by massive blood loss: from the experience of tactical and special exercises. *Disaster Medicine = Meditsina Katastrof*. 2023; 4: 57–64. (in Russ.). DOI: 10.33266/2070-1004-2023-4.

Поступила 20.08.2024
Принята в печать 11.12.2024