https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-1-99-115

CC BY 4.0

Роль экстракорпоральной перфузии легких при трансплантации

А.П. Фабрика✉[1], Е.П. Тычина[1], А.М. Байрамкулов[1], Е.А. Тарабрин[1,2]

[1] Кафедра госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2;

[2] ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

✉Автор, ответственный за переписку: Андрей Павлович Фабрика, ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), fabrika_a_p@staff.sechenov.ru

Аннотация

Введение. *Во всем мире выполняется недостаточно операций по трансплантации легких. Это происходит вследствие малого количества подходящих (идеальных) доноров, отсутствия возможности использовать легкие от доноров, умерших от остановки сердца, невозможносности выполнения данной технически сложной операции в бедных, развивающихся странах и ряда других причин. В различных зарубежных источниках имеются сведения о повышении числа операций по трансплантации легких за счет использования органов от неидеальных (субоптимальных) доноров. Это стало возможным благодаря применению экстракорпоральной нормотермической перфузии донорских легких.*

Цель. *Демонстрация возможностей в оценке, терапии и восстановлении функции неидеальных (субоптимальных) донорских легких благодаря применению методики экстракорпоральной перфузии донорских легких.*

Материал и методы. *При написании статьи был произведен анализ научных статей, опубликованных в период с 2003 по 2023 г., на основе баз данных PubMed и Google Scholar по ключевому запросу "ex vivo lung perfusion".*

Выводы. *Методика перфузии легких ex vivo является перспективной и эффективной процедурой для их оценки, восстановления и терапии во время трансплантации. Стремительное развитие технологий, применяемых в данной методике, позволяет увеличить количество легких, пригодных для трансплантации, снизить количество посттрансплантационных осложнений и показатели смертности в листе ожидания.*

Ключевые слова: трансплантация легких, неидеальный донор, экстракорпоральная перфузия легких, первичная дисфункция трансплантата, легочный трансплантат

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Фабрика А.П., Тычина Е.П., Байрамкулов А.М., Тарабрин Е.А. Роль экстракорпоральной перфузии легких при трансплантации. *Трансплантология.* 2024;16(1):99–115. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-1-99-115

© Фабрика А.П., Тычина Е.П., Байрамкулов А.М., Тарабрин Е.А., 2024

Ex vivo lung perfusion in lung transplantation

A.P. Fabrika[✉1], **E.P. Tychina**[1], **A.M. Bayramkulov**[1], **E.A. Tarabrin**[1,2]

[1] *Department of Hospital Surgery № 2 N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Bldg. 2 Trubetskaya St., Moscow 119991 Russia;*

[2] *N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia*

✉Corresponding author: Andrey P. Fabrika, Assistant Surgeon of the Department of Hospital Surgery № 2, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), fabrika_a_p@staff.sechenov.ru

Abstract

Introduction. *The number of lung transplants performed worldwide is not enough because of a shortage of suitable (ideal) donors, missed chances to use lungs from donors who died of cardiac arrest, the lack of resources to perform this technically complex operation in poor, developing countries and due to a number of other reasons.) The world literature sources contain information about an increase in the number of lung transplantations by using organs from non-ideal (suboptimal and marginal) donors. This became possible thanks to the technology of ex vivo normothermic perfusion of donor lungs.*

Aim. *To demonstrate the possibilities in the assessment, therapy and restoration of the function of non-ideal (suboptimal and marginal) donor lungs by using the technique of ex vivo lung perfusion.*

Material and methods. *We reviewed scientific articles published in the period from 2003 to 2023 in the PubMed and Google Scholar databases for the key query "ex vivo lung perfusion".*

Conclusion. *The ex vivo lung perfusion technique is a promising and effective procedure for lung evaluation, recondition and regeneration for) transplantation. A rapid development of technologies for this treatment modality makes it possible to increase the number of lungs suitable for transplantation, reduce the number of post-transplant complications and mortality rates on the waiting list, and improve the outcomes of lung transplantations.*

Keywords: *lung transplantation, non-ideal donor, ex vivo lung perfusion, primary graft dysfunction, lung graft*

Conflict of interests Authors declare no conflict of interest
Financing The study was performed without external funding

For citation: Fabrika AP, Tychina EP, Bayramkulov AM, Tarabrin EA. Ex vivo lung perfusion in lung transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2024;16(1):99–115. (In Russ.). https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-1-99-115

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ЛНД – левая нижняя доля
ЛП – левое предсердие
МВПК – мультипотентная взрослая прогениторная клетка
МСКЧ – мезенхимальные стволовые клетки человека
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ПНД – правая нижняя доля
СВ – сердечный выброс
ФБС – фибробронхоскопия
цГМФ – циклический гуаденозинмонофосфат
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе)
CSP – Cold-Static Preservation (холодовая статическая консервация)
EVLP – ex vivo lung perfusion (экстракорпоральная нормотермическая перфузия легких)
FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой смеси
HBD – Heart-Beating Donors (доноры с бьющимся сердцем)
Hct – гематокрит
IL – интерликин
MAP-киназа – mitogen-activated protein kinase (митоген-активируемая протеинкиназа)
NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (ядерный фактор «каппа-би»)
NHBD – Non-Heart-Beating Donors (доноры без сердцебиения)
OCS – Organ Care System (система ухода за органами)
PEEP – positive end-expiratory pressure (положительное давление в конце выдоха)
RBCS – red blood cells suspension (эритроцитарная взвесь)
TNF-α – фактор некроза опухоли

Введение

Неблагоприятная экологическая обстановка, распространение курения, инфекции, недоступность своевременной медицинской помощи в некоторых регионах являются причиной постоянно роста хронических заболеваний респираторной системы [1]. Далеко не во всех случаях современная медицина может противопоставить эффективные способы лечения или профилактики неизлечимым заболеваниям легких в терминальной стадии. Несмотря на появление новых лекарственных и немедикаментозных способов терапии, трансплантация легких для таких паци-

ентов является единственным возможным вариантом лечения [2], позволяющим продлить жизнь и улучшить ее качество. В то же время ограниченные ресурсы доноров приводят к недостаточному количеству таких операций [3], в связи с чем выживаемость в период ожидания составляет не более 50% в течение 2 лет, если операция не была выполнена в этот период [4].

Повышение числа операций по пересадке легких возможно за счет использования органов от неидеальных – субоптимальных – доноров [5–7]. Это, в свою очередь, повышает риски послеоперационных осложнений и смертельных исходов [7, 8]. Одним из возможных способов снижения рисков при использовании органов субоптимальных доноров является экстракорпоральная нормотермическая перфузия легких – ex vivo lung perfusion (EVLP) [9].

В настоящем обзоре представлены данные по методике нормотермической перфузии донорских легких ex vivo с целью повышения количества и качества трансплантаций легких от неидеальных доноров. Главным образом это возможно за счет оценки функциональных качеств донорского органа [10, 11].

Цель. Ознакомить читателя с новыми возможностями в оценке, терапии и восстановлении функции неидеальных (субоптимальных) донорских легких благодаря применению методики перфузии легких ex vivo.

Методика экстракорпоральной нормотермической перфузии легких

Многие бригады трансплантологов начали использовать EVLP в клинической практике, применяя собственную систему перфузии, собранную из отдельных компонентов. Методика основана на двух основных процессах: вентиляции и перфузии, поэтому главные составляющие – это аппарат искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и элементы аппарата экстракорпоральной поддержки.

Базовыми компонентами системы являются аппарат ИВЛ, модифицированная эндотрахеальная трубка, органный бокс для легких, резервуар с перфузионным раствором, перфузионный (центробежный) насос, нагреватель, аппарат экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) с мембранным оксигенатором, магистрали, датчики контроля насыщения кислородом и углекислым газом, датчики давления перфузата в системе, газовая смесь для дезоксигенации (N_2 – 86%; CO_2 – 8%; O_2 – 6%), лейкоцитарный фильтр и канюли для подключения магистралей EVLP к легочной артерии и открытому левому предсердию [12].

Основным из важнейших расходных компонентов системы является перфузионный раствор. Чаще всего в работах различных авторов упоминается о растворе Стина (Steen™), который применяется в большинстве протоколов перфузии. Он обладает оптимальной осмолярностью, высоким содержанием декстрана и необходимыми антиоксидантными свойствами, что обеспечивает защиту эндотелия сосудов легких от макрофагов и активации лейкоцитов [13, 14].

Вне зависимости от протокола перфузии раствор проходит определенный цикл. Сначала он выводится из легких, обогащенный кислородом, потом из левого предсердия попадает в резервуар при открытом левом предсердии или в канюлю при закрытом. Затем по магистралям при помощи центробежного насоса поступает в мембранный оксигенатор, который путем дезоксигенации газовой смеси выполняет функцию тканей организма. В мембранном оксигенаторе раствор дезоксигенируется и обогащается диоксидом углерода, после чего возвращается в вентилируемые легкие через канюлю, введенную в легочный ствол. В процессе перфузии теплообменник постепенно нагревает перфузат с самого начала процедуры до 37°C, затем поддерживается постоянная температура циркулирующего раствора и органа [15] (рис. 1). Таким образом, в отличие от классического холодового хранения (4°C), который по-прежнему является золотым стандартом сохранения трансплантатов, система ex vivo позволяет легким функционировать и поддерживает их при физиологической температуре, это позволяет снизить ишемию, продлить срок консервации легких, в период которого происходит восстановление и оценка их функций [16].

Коммерческие аппараты для перфузии легких

В настоящее время существуют различные коммерческие устройства системы EVLP: OCS™ Lung (Transmedics), Vivoline® LS1 (Vivoline Medical, Лунд, Швеция), Lung Assist® (Орган Ассист, Гронинген, Нидерланды), XPS ™ (XVIVO Perfusion) (рис. 2).

Между всеми этими устройствами есть различия с точки зрения технологии и дизайна, а также с точки зрения клинического использования, но схемы этих систем идентичны. Схема включает в себя: аппарат ИВЛ, эндотрахеальную трубку, бокс для легких, резервуар для перфу-

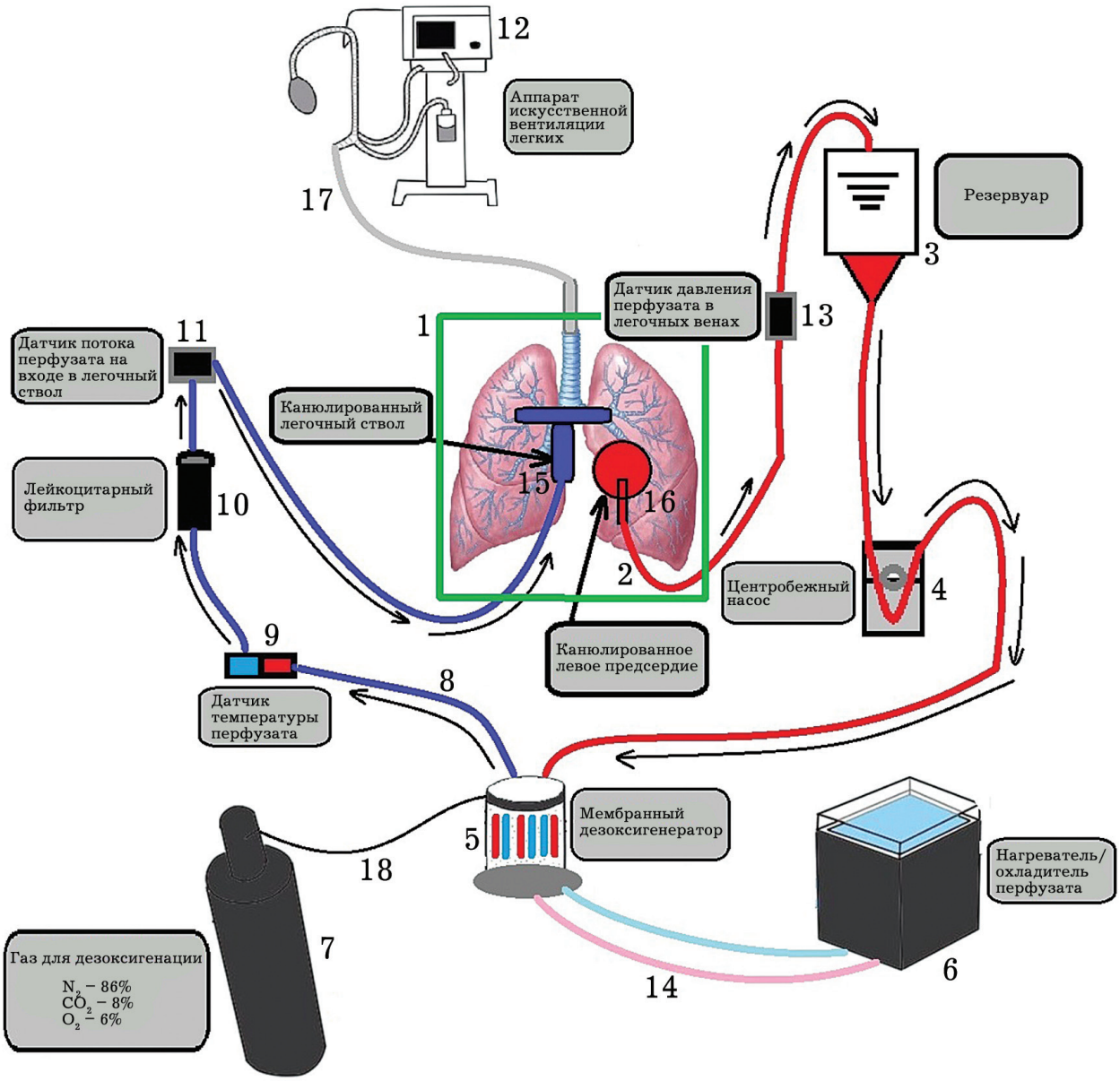

Рис. 1. Перфузионный контур для нормотермической перфузии легких. На схеме представлена система для нормотермической изолированной перфузии легких, состоящая из следующих компонентов: (1) – органный резервуар открытого типа, (2) – артериальная магистраль, (3) – резервуар для перфузата, (4) – центробежный насос, (5) – мембранный дезоксигенатор с интегрированным артериальным фильтром, (6) – теплообменник, (7) – резервуар с газовой смесью, (8) – венозная магистраль, (9) – датчик температуры перфузата, (10) – лейкоцитарный фильтр, (11) – датчик давления венозной магистрали, (12) – аппарат искусственной вентиляции легких, (13) – датчик давления артериальной магистрали, (14) – магистрали теплообменника, (15) – канюлированный легочный ствол, (16) – канюлированное левое предсердие, (17) – контур аппарата ИВЛ, (18) – магистраль газовой смеси

Fig. 1. Normothermic lung perfusion circuit. The diagram shows a system for normothermic isolated lung perfusion, consisting of the following components: (1) open-type organ chamber; (2) arterial line; (3) perfusate reservoir; (4) centrifugal pump; (5) membrane desoxygenator with an integrated arterial filter; (6) heat exchanger; (7) reservoir with a gas mixture; (8) venous line; (9) perfusate temperature probe; (10) leukocyte filter; (11) venous line pressure sensor; (12) mechanical lung ventilation device; (13) arterial line pressure sensor; (14) heat exchanger line; (15) cannulated pulmonary trunk; (16) cannulated left atrium; (17) MLV device circuit; (18) gas mixture line

зата, насос для циркуляции перфузата, теплообменник, мембранный оксигенатор, лейкоцитарный фильтр и канюлю для подключения EVLP, контур к легочной артерии и предсердию [3].

Рис. 2. Коммерческие устройства для перфузии легких ex vivo. (A) OCSTM Lung (Transmedics), www.transmedics.com; (B) Vivoline LS1 (Vivoline Medical), www.vivoline.se; (C) Organ Asist, www.organ-assist.nl; (D) XPSTM (XVIVO Perfusion AB), www.xvivoperfusion.com [17]

Fig. 2. Commercially available devices for ex vivo lung perfusion. (A) OCSTM Lung (Transmedics), www.transmedics.com; (B) Vivoline LS1 (Vivoline Medical), www.vivoline.se; (C) Organ Assist, www.organ-assist.nl; (D) XPSTM (XVIVO Perfusion AB), www.xvivoperfusion.com [17]

Основные протоколы перфузии легких, применяемые в клинической практике

В клинической мировой практике используются три основных протокола EVLP (таблица). Протокол Торонто, который как правило применяется с использованием готовых компонентов: ЭКМО, защитного купола над легкими, сосудистых канюль (XVIVO Perfusion AB, Гетеборг, Швеция), бесклеточного перфузата STEEN SOLUTION (XVIVO Perfusion AB, Гетеборг, Швеция) [18–21]. Протокол Lund применяется с системой Vivoline LS1 (Vivoline Medical AB, Лунд, Швеция) [19]. Протокол OCSTM (Transmedics, Andover, Массачусетс, США) в настоящий момент является единственной полностью автономной системой. Применяется сразу же после эксплантации трансплантата, без периода холодовой консервации. Используется во время транспортировки легких к реципиенту с момента эксплантации органа [20].

Как в протоколах Торонто, так и в протоколе Лунда трансплантат перед EVLP подвергается периоду холодовой консервации при 4°C во время транспортировки в клинику к реципиенту, где в свою очередь на этапе подготовки к эксплантации осуществляется экстракорпоральная органа.

Протоколы имеют различия в ряде аспектов: левое предсердие – открыто в протоколе Лунда в отличие от протокола Торонто. Также различен состав перфузата: ацеллюлярный раствор Steen™ в протоколе Торонто и клеточный раствор с гематокритом 15% в протоколе Лунда. В Лундском протоколе давление в легочном стволе поддерживается не более 20 мм рт.ст., перфузия начинается с 15°C, объем вентиляции постепенно увеличивается до 100 мл/кг/мин, частота дыхания достигает до 15–20 в минуту. В протоколе Торонто же частота дыхания составляет 7 вдохов в минуту, положительное давление в конце выдоха – 5 см H_2O, фракция вдыхаемого кислорода (FiO_2) – 21%, давление в легочном стволе – 10–15 мм рт.ст., давление в левом предсердии – 3–5 мм рт.ст., перфузия начинается с 25°C, а скорость потока перфузата в легочную артерию составляет 7 мл/кг. В протоколе OCSTM используется целлюлярная перфузионная среда и открытое левое предсердие [21].

В течение первых 30 минут перфузии поток перфузата медленно увеличивался до целевых значений 2,0–2,5 л/мин. Легкие нагреваются до 37°C, после чего начинается вентиляция с объемом вдоха 6 мл/кг/мин, положительное давление конца выдоха составляет 7 см H_2O, частота дыхания – 10 вдохов/мин [20].

Перфузионный раствор, используемый при экстракорпоральной нормотермической перфузии легких

Неотъемлемым компонентом методики экстракорпоральной перфузии легких является перфузионный раствор. Чаще всего ученые упоминают об использовании в клинической практике и экспериментальных исследованиях раствора Стина (Steen solution™). Он применяется в протоколе Лунда и Торонто. Это сбалансированная, с оптимальной осмолярностью, высоким содержанием декстрана и антиоксидантными свойствами буферизованная внеклеточная среда [13, 14, 22].

Таблица. Сравнения протоколов экстракорпоральной нормотермической перфузии легких
Table. Comparison of normothermic ex vivo lung perfusion protocols

Оцениваемые показатели	Протокол Торонто	Протокол Лунда (Виволин LS1)	Протокол OCS
Время машинной перфузии	4–6 часов	2 часа	Время транспортировки от донора к реципиенту
Перфузионный раствор	STEEN Solution	STEEN Solution + RBC (Hct 14%)	OCS solution + RBC (Hct 15–25%)
Характеристика потока	Центробежный насос	Роликовый насос	Пульсионный насос
Целевой поток	40% СВ	100% СВ	2–2,5 л/мин
Давление ЛП (мм рт.ст.)	Предсердие закрыто, 3–5 мм вод.ст.	Предсердие открыто, 0	Предсердие открыто, 0
Вентиляция	Аппарат ИВЛ	Аппарат ИВЛ	Сильфонный насос
Температура в начале (°C)	25	15	32
Приливный объем (мл/кг)	7	5–7	6
Количество вдохов в минуту	7	20	10
FiO_2	0,21	0,50	0,21
PEEP (cm H_2O)	5	5	5

Примечания: OCS – Organ Care System – система ухода за органами, RBS – Red Blood Cells – эритроцитарная взвесь, Hct – гематокрит, FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой смеси, СВ – сердечный выброс, ЛП – левое предсердие, PEEP – positive end-expiratory pressure – положительное давление в конце выдоха.

Основным компонентом раствора является человеческий альбумин, благодаря которому поддерживается оптимальное осмотическое давление. Декстран служит для защиты эндотелия от чрезмерного действия лейкоцитов, тем самым уменьшая повреждение эндотелия, поскольку лейкоциты служат основным источником активных форм кислорода во время острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [23].

Раствор также имеет физиологические уровни электролитов для стабилизации эндотелия: обязателен низкий уровень калия, так как высокое его содержание деполяризует мембранный потенциал и повышает процессы перекисного окисления с образованием активных форм кислорода, что оказывает негативное влияние на функционирование трансплантата [24]. Кроме того, раствор выполняет функции искусственной крови, транспортируя кислород, благодаря чему осуществляются обменные процессы в клетках трансплантата.

Многие современные исследования сосредоточены на выявлении защитных механизмов раствора, которые реализуются в эндотелии микрососудистого русла. Результаты данных исследований демонстрируют, что раствор значительно снижает вызванные ишемической реперфузией эндотелиальное воспаление и окислительный стресс, а также дисфункцию эндотелиального барьера. Таким образом, данные ряда проведенных исследований говорят о том, что Steen Solution сохраняет легочную эндотелиальную барьерную функцию, способствуя противовоспалительному воздействию путем регуляции окислительных процессов [14].

Хирургические аспекты процесса эксплантации и подключения трансплантата к экстракорпоральной нормотермической перфузии легких

С хирургической точки зрения применение методики EVLP происходит на донорском этапе. Решение об оценке легких при помощи EVLP, даже если оно было запланировано ранее, принимается после диагностической фибробронхоскопии, анализа газового состава артериальной крови донора, оценки индекса оксигенации после смерти мозга, тем самым исключая пневмонию, аспирацию желудочным содержимым, гнойный эндобронхит. Также происходит визуальный осмотр донорских легких при эксплантации, за исключением легких от маргинальных доноров, где оценка трансплантата возможна только при помощи EVLP.

Технически извлечение легких из организма донора выполняется по классической методике, единственным отличием является то, что необходимо сохранить больший участок трахеи для последующей удобной канюляции ex vivo легочного комплекса интубационной трубкой [25]. Если

возможно, при кардиоэктомии, предварительно выполненной кардиохирургической бригадой, желательно сохранить максимальную длину легочного ствола, чтобы с комфортом выполнить канюляцию артерии трансплантата для перфузии. Если нет возможности сохранить достаточную длину легочного ствола, берется сосудистый трансплантат из нисходящего отдела грудной аорты или участок перикарда, после чего накладывается анастомоз «конец в конец» с легочным стволом. Однако стоит помнить, что, руководствуясь протоколом перфузии с закрытым левым предсердием, кардиохирургической бригаде при кардиоэктомии необходимо сохранить достаточную порцию стенок предсердия для последующей фиксации канюли, а если объем стенок предсердия недостаточный, команда торакальных хирургов, как правило, использует заплату из перикарда [15].

Далее после пневмоплегии, антероградной (через легочный ствол) и ретроградной (через легочные вены) перфузии консервирующего раствора Perfadex® выполняется извлечение легочного трансплантата. На следующем этапе легкие охлаждаются льдом до +4°С и транспортируются к реципиенту, где EVLP готова к запуску [26]. Легкие в клинике, где находится реципиент, подключаются к перфузионной установке, сначала выполняется канюляция легочного ствола. При использовании методики закрытого левого предсердия на площадку левого предсердия с устьями легочных вен накладывается анастомоз между специальной предсердной манжетой, которая является канюлей для левого предсердия, подключенной к камере кардиотомного резервуара. Трахея канюлируется модифицированной (укороченной) интубационной трубкой [27].

Если же используется «метод открытого предсердия», перфузат из левого предсердия собирается в органной камере и под действием силы тяжести попадает в кардиотомный резервуар через отверстие в нижней части камеры. Датчик температуры помещается в область устья легочных вен или конусообразной манжеты канюли левого предсердия в протоколе Торонто. После выполнения канюляции происходит запуск EVLP. Поток перфузии постепенно увеличивается, начиная с 20% от сердечного выброса и в последующем достигая 100%. Вентиляция начинается после достижения желаемой температуры в 30°С. Во время EVLP проводятся многочисленные биохимические и цитологические исследования перфузата, возможен даже выборочный забор из каждой легочной вены для оценки функции легких и отдельно их долей [28].

Комплексный подход к оценке легочного трансплантата, включая бронхоскопический контроль, лучевые, лабораторные методы исследования и гистологическую оценку, позволяет прийти к окончательному решению о пригодности легких для эксплантации. Также возможно выполнить резекцию части легких, прибегнув к лобэктомии, которая может быть выполнена во время самой процедуры EVLP [29]. Решение об уменьшении размера трансплантата путем резекции может быть принято из-за несоответствия размера легких размерам плевральной полости (если трансплантаты слишком большие по сравнению с плевральной полостью реципиента) или вследствие наличия неразрешающегося ателектаза в результате повреждения легочной паренхимы [30].

В конце экстракорпоральной перфузии возможно сразу приступить к имплантации легких в организм донора или же повторно охладить орган, готовый к имплантации.

Преимущества методики экстракорпоральной нормотермической перфузии легких перед классической холодовой консервацией легких

Основное отличие методики перфузии легких EX VIVO от классического хранения органа при низких температурах заключается в поддержании легких в физиологическом состоянии до трансплантации. При классическом холодовом хранении легких замедляются окислительные процессы и метаболизм клеток, снижается потребность в кислороде и основных питательных веществах, что предотвращает повреждение органа.

Принцип нормотермической перфузии легких основан на создании физиологичных условий хранения, близких к человеческому организму. Это позволяет клеткам и тканям органа оставаться метаболически активными в течение нескольких часов в период ожидания реципиента [31–35]. Такой период времени позволяет длительно сохранять легкие, а функционирование органа, осуществляемое при помощи перфузии и вентиляции, обеспечивает непрерывность обменных процессов. Поддержание физиологического онкотического давления перфузата и оптимальной скорости перфузии, рекрутирование легочной ткани различными режимами вентиляции, а также введение в контур лекарственных препаратов в совокупности дают возможность оценки

и восстановления легочных трансплантатов неудовлетворительного качества [32].

При интерстициальном отеке легких осуществляется дегидратация легочной ткани при помощи повышения онкотического давления перфузата. С помощью фильтров и мембран в контуре происходит удаление клеток и различных патологических структур: микроэмболов в сосудистом русле, нейтрофилов, лейкоцитов и провоспалительных цитокинов, образующихся в результате ишемическо-реперфузионной травмы, приводящей к первичной дисфункции трансплантата в раннем послеоперационном периоде [32, 33]. Рассматривается возможность восстановления органа путем рекрутирования различных режимов вентиляции, использования ингаляционной терапии, фибробронхоскопии, введения в контур высоких доз антибиотиков и фибринолитиков для лизирования эмболов в ветвях легочной артерии без системного действия на организм. Ряд зарубежных исследований говорит о положительном влиянии применения генной терапии, введения агонистов аденозиновых рецепторов, терапии стволовыми клетками на состояние трансплантата [34]. Длительность EVLP в практике не превышает 12 часов [24]. Вероятно, в скором времени станет возможным более длительное время перфузии (более 12–24 часов), что позволит комплексно изучать и восстанавливать поврежденные трансплантаты с применением всех возможных терапевтических средств и методов, эффективность которых требует выбрать больший временной диапазон [35]. Наконец, EVLP представляет собой модель для изучения путей предварительной подготовки и защиты легочного трансплантата от последующих воспалительных и иммунных поражений после имплантации легких в организм реципиента [40].

Возможность терапии изолированных легких при помощи экстракорпоральной нормотермической перфузии легких

Во время перфузии донорские легкие могут быть подвержены терапии и восстановлению. В настоящее время исследуется ряд терапевтических подходов.

I. Ruiz et al. в своем исследовании проанализировали 210 клинических случаев трансплантации легких, результатами которых стали: 197 выписанных пациентов и 13 смертельных исходов. Среди 197 человек у 52% было зарегистрировано развитие бактериальной или грибковой инфекции. В работе продемонстрировано, что фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом донорских легких во время EVLP позволяет снизить риски развития подобных посттрансплантационных осложнений. В результате применения такого способа лечения бактериальная колонизация в донорских легких была выявлена только в 25% случаев [36].

В одной из работ говорится, что частота развития пневмонии в донорских легких напрямую связана с длительностью проведения ИВЛ в организме донора [38]. В исследовании было продемонстрировано, что введение антибиотиков широкого спектра действия в больших дозировках в инфицированный трансплантат во время EVLP уменьшает бактериальную нагрузку и воспалительную реакцию. Это позволяет выполнить трансплантацию неидеальных легких. В работе исследовали 18 легочных трансплантатов с высокой бактериальной колонизацией, они подверглись нормотермической EVLP с введением высоких доз антибиотиков широкого спектра, в результате в смывах БАЛ 13 легочных комплексов не отмечалось роста бактерий, что демонстрирует значительное снижение бактериальной нагрузки [39, 40].

Неотъемлемое явление в процессе трансплантации легких – это возникновение ишемическо-реперфузионной травмы – патологического процесса, возникающего в момент восстановления кровотока в легочном трансплантате. Начало перфузии играет ключевую роль в развитии первичной дисфункции трансплантата. Возобновление кровотока легких в организме реципиента приводит к эндотелиальной дисфункции с образованием активных форм кислорода – происходит усиление процессов агрегации, иммунной системой в большом количестве вырабатываются и попадают в кровоток провоспалительные цитокины и хемокины, происходит гибель клеток путем некроза и апоптоза. M. Boffini et al. провели исследование влияния EVLP на развитие дисфункции трансплантата в контрольной группе (идеальные легкие) и группе, в которой совершалась пересадка ранее отвергнутых (не идеальных) трансплантатов. По результатам не было выявлено статистической разницы в функционировании донорских легких, что говорит о протективных свойствах методики EVLP в отношении развития дисфункции трансплантата, вероятность которой повышается при использовании легких от доноров, умерших вследствие остановки сердечной деятельности и неидеальных доноров [40].

В ряде исследований продемонстрировано лечение ишемически-реперфузионной травмы путем введения стероидов или N-ацетилцистеина [41–46]. Существует вариант прямого удаления цитокинов с использованием адсорбентной очищающей мембраны или фильтра. A. Martens et al. исследовали влияние кортикостероидов на ишемию в легких. В каждой группе было по 6 легких свиньи, которые подвергались тепловой ишемии в течение 90 минут; в группе исследования предварительно было добавлено 500 мг метилпреднизолона, в контрольной группе – нет. Функция легких была оценена после 6 часов EVLP: эластичность легочной ткани лучше сохранилась в контрольной группе, но в группе исследования были лучше показатели отека и плотности легочной ткани, а также продемонстрировано снижение продукции провоспалительных цитокинов. Однако значительной разницы в оксигенации не наблюдалось. Авторы пришли к выводу, что стероиды положительно влияют на процессы ишемии в донорских легких, поэтому рекомендуют их использовать во время EVLP [42]. T. Kakishita et al. в своем исследовании использовали адсорбционную очищающую мембрану для удаления избытка цитокинов в поврежденном донорском легком. Комплекс «сердце-легкие» извлекали у свиней после электрически индуцированной остановки сердца. Подвергали 12-часовой EVLP с адсорбирующей мембраной (n=5) и без адсорбирующей мембраны (n=6). В перфузате контрольной группы (без мембраны) уровни фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-8 были повышены через 2 часа после перфузии. Однако между двумя группами не было существенной разницы в оксигенации, сопротивлении легочных сосудов, образовании отека легких или активности миелопероксидазы [43]. I. Iskender et al. в своем исследовании получили положительные результаты при удалении цитокинов фильтрами. Донорские легкие свиньи (n=5 в обеих группах) хранили в течение 24 часов при температуре 4˚C с последующим 12-часовым EVLP. Во время перфузии в экспериментальной группе раствор непрерывно пропускался через фильтрующее устройство CytoSorb. Удаление цитокинов значительно снизило давление в дыхательных путях и динамическую податливость легочной ткани в течение 12-часового периода перфузии. Рентгенограммы легких, полученные в конце перфузии, показали усиление легочного рисунка в контрольной группе. Электролитный дисбаланс, определяемый повышенными концентрациями ионов водорода, калия и кальция в перфузате был хуже в контрольной группе. Профиль экспрессии цитокинов, активность тканевой миелопероксидазы и микроскопическое повреждение легких были значительно ниже в группе исследования, в которой проводилась фильтрация. Авторы утверждают, что непрерывная фильтрация перфузата через гранулы сорбента эффективна и безопасна при длительном EVLP, а своевременное удаление цитокинов снижает развитие отека легких и нормализует электролитный дисбаланс за счет подавления анаэробного гликолиза и активации нейтрофилов в таких условиях [44].

Восстановление легких путем применения генной терапии с помощью введения аденовирусного вектора, кодирующего интерлейкин-10

В своей работе M. Cypel et al. описали влияние терапии IL-10. Исследование сначала проводили на легких свиньи, а затем на легких человека, которые являлись неидеальными и изначально не подходили для донорства. Во время исследования осуществлялось регулярное введение IL-10 на протяжении пролонгированной 12-часовой EVLP. По результатам контрольных исследований трансплантата, ткань легких после EVLP с IL-10 имела восстановленную структуру альвеол и повышенную продукцию противовоспалительных цитокинов, по сравнению с контрольной группой, где не применялась генная терапия [45].

Эффективность лечения фибринолитиками в модели изолированных легких от доноров, умерших вследствие остановки сердца. I. Inci et al. протестировали применение урокиназы в сосудах легких домашних свиней. Животных разделили на три группы (n=5 в каждой группе). В контрольной группе использовали доноров с бьющимся сердцем (Heart-Beating Donors – HBD). Легкие промывали, эксплантировали и хранили в холодном растворе (4˚C) декстрана с низким содержанием калия в течение 4 часов. Свиньи в других двух исследуемых группах были донорами без сердцебиения (Non-Heart-Beating Donors – NHBD), их легкие охлаждались местно в течение 1 часа в закрытой грудной клетке после 3 часов тепловой ишемии. Урокиназа (100 000 МЕ) была добавлена в перфузат во время реперфузии в одну из групп NHBD, формируя группу NHBD-UROK. Имелась статистически значимая разница между группами NHBD-UROK и NHBD. В группе с урокиназой наблюдали снижение легочного сосудистого сопротивления, рост

индекса оксигенации, снижение отека легочной ткани. Легочное сосудистое сопортивление не различалось между группами HBD и NHBD-UROK. Таким образом, авторы указывают, что введение урокиназы в процессе EVLP позволяет снижать легочное сосудистое сопротивление и улучшать оксигенацию в доклинической модели легких от маргинальных доноров [46]. I. Inci et al. за счет добавления 100000 МЕ урокиназы в перфузат также смогли улучшить показатели легких донора с острой легочной эмболией. Такие органы, как правило, отбраковываются и считаются абсолютным противопоказанием для трансплантации. Результатом стало снижение в экспериментальной группе легочного сосудистого сопротивления и повышение эластичности легочной ткани [47].

Однако в исследовании A. Liersch-Nordqvist et al. инфузия альтеплазы в модели легких маргинальных доноров не показала статистически значимых улучшений в газообмене, легочном сосудистом сопротивлении и комплаенсе легких [48]. Двенадцать свиней были рандомизированы на две группы, всем животным была проведена фибрилляция желудочков электрическим разрядом, затем их оставили интактными в течение 1 часа после смерти. Извлеченные легкие промыли раствором Perfadex, после чего органы хранили при температуре 8˚С в течение 4 часов. В экспериментальной группе к раствору Perfadex была добавлена алтеплаза, в контрольной – нет. В результате не было выявлено существенных различий между группами по индексу оксигенации, комплаенсу, легочному сосудистому сопротивлению ни на одном этапе исследования при различном содержании кислорода в дыхательной смеси FiO_2.

Во многих работах упоминается о положительном эффекте от применения ингаляционных препаратов, содержащих β2-адренорецепторы и аденозиновые рецепторы A2A во время вентиляции перед и во время EVLP. T. Kondo et al. в своей работе продемонстрировали введение агонистов β2-адренорецептора и аденозиновых рецепторов A2A в легкие собак. Гипотезой было то, что данная ингаляционная терапия уменьшает ишемически-реперфузионное повреждение. Биглей, умерших от остановки сердца, оставляли при комнатной температуре на 210 минут, затем извлекали легкие и подвергали EVLP в течение 240 минут. Животные были распределены на две группы: экспериментальная группа (получавшая аэрозольный агонист β2-адренорецепторов – 350 мкг прокатерола – через 20 минут после начала EVLP; n=7) и контрольная группа (получавшая аэрозольный 0,9% физиологический раствор; n=6). Физиологические показатели оценивались во время проведения EVLP. В результате в экспериментальной группе пиковое давление в дыхательных путях и давление в легочной артерии было значительно ниже, чем в контрольной группе. Динамическая податливость легких была выше, легочное сосудистое сопротивление было ниже, и отек легочной ткани был ниже в экспериментальной группе, чем в контрольной. Обращая внимание на уровни циклического аденозинмонофосфата и общего аденозиннуклеотида в легочной ткани после EVLP значения были выше в экспериментальной группе, чем в контрольной. В группе, получавшей прокатерол, также была повышена экспрессия гена трансмембранного регулятора проводимости при муковисцидозе (CFTR). Заключением исследования можно считать то, что ингаляция агониста β2-адренорецептора во время EVLP уменьшила острое повреждение легких и улучшила их функционирование [49].

D.P. Mulloy et al. сообщили об улучшении индекса оксигенации (PO_2:FiO_2) и насыщения донорской крови кислородом в животной модели легких свиней в результате добавления в перфузат ATL-1223 – агониста рецепторов аденозина A2A [50]. Свиньи подверглись гипоксической остановке сердца, за которой следовала 60-минутная тепловая ишемия. Легкие извлекали и промывали раствором Perfadex® при температуре 4˚С. Три группы (n=5 в каждой группе) были стратифицированы в соответствии с методом консервации: золотой стандарт консервации в холодном состоянии (CSP: 4 часа хранения при температуре 4˚С), немедленная EVLP (I-EVLP: 4 часа EVLP при температуре 37˚С) и отсроченная EVLP (D-EVLP: 4 часа хранения в холодном состоянии и 4 часами EVLP). При работе с группами EVLP во время перфузии использовали раствор Steen solution с добавлением гепарина, метилпреднизолона, цефазолина и агониста рецепторов аденозина A2A. Затем легкие подверглись имплантации и 4-часовой реперфузии в организме реципиента перед оценкой трансплантата на наличие ишемически-реперфузионного повреждения. В результате зарегистрированный индекс оксигенации перед эвтаназией не отличался во всех группах. Насыщение кислородом после трансплантации было значительно выше в группе D-EVLP по сравнению с группами I-EVLP

или CSP. Значения давления в дыхательных путях, давления в легочной артерии, экспрессия IL-8, IL-1β и TNF-α были значительно снижены в группе D-EVLP. Важно отметить, что оксигенация после трансплантации была ниже приемлемых клинических уровней только в легких группы D-EVLP.

Эффективность санационной фибробронхоскопии при аспирации желудочным содержимым

T. Khalifé-Hocquemiller et al. провели исследование по влиянию санационной фибробронхоскопии во время EVLP на улучшение функции донорский легких. В эксперименте 20 свиней были случайным образом распределены по четырем группам. Первой и второй группе аспирационное повреждение легких выполнялось введением 1 мл/кг желудочного сока в левую нижнюю долю (ЛНД) под бронхоскопическим контролем. Через 24 часа легкие первой группы подвергались исследованию (группа LI), легкие второй группы восстанавливались с использованием методики EVLP в течение 4 часов (группа LI-EVLP), после чего также исследовались. Легкие третьей и четвертой группы не подвергались аспирации желудочным содержимым, однако легким четвертой группы проводилась EVLP в течение 4 часов с последующей оценкой. Регистрировали такие показатели как: изменение анатомии, гемодинамика, газообмен, вентиляционная способность воздухоносных путей. Определяли количество бактерий в бронхоальвеолярном лаваже, крови животных и перфузате. Состояние ЛНД оценивали по степени отека легочной ткани; гистологическим изменениям (с использованием слепой полуколичественной оценки тяжести); степени активности миелопероксидазы; апоптотической гибели клеток; уровням IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-α. У животных из групп, подвергшихся аспирации, по сравнению с неподвергшимися группами наблюдался необратимый ателектаз, высокий уровень инфекции, больший процент нейтрофилов в БАЛ, низкий индекс оксигенации, высокий IL-1 и уровни S135 и IL-8, высокий процент апоптотических клеток и худший показатель тяжести гистологического исследования. В группе LI-EVLP эти измененные значения не были улучшены – в отличие от групп без аспирации. Поэтому в настоящее время легкие после аспирации желудочного содержимого не рассматриваются для трансплантации, а классическая методика EVLP с санационной ФБС является неэффективной в данной ситуации [51].

Однако T. Khalifé-Hocquemiller с коллегами провели повторное исследование с введением экзогенного сурфактанта через канал бронхоскопа во время EVLP с целью возможного улучшения функционирования легких, подвергшихся аспирации желудочного сока [51].

Легкие свиней первой группы исследовали через 24 часа после повреждения желудочным соком легочной ткани. А легким второй группы проводилась EVLP (4 часа) с санационной ФБС поверхностно-активным веществом непосредственно перед EVLP; легкие животных третьей группы исследовали через 24 часа санации стерильным 0,9% физиологическим раствором с последующей EVLP. Оценка легких проводилась авторами по методике, описанной выше. У животных после аспирации без применения сурфактанта наблюдался необратимый ателектаз, высокие показатели легочной инфекции и процент нейтрофилов в БАЛ, более низкий индекс оксигенации, высокие уровни IL-1 и IL-8 и больший процент апоптотических клеток. Стоит сказать, что после EVLP результаты не стали лучше, но выполнение санационной бронхоскопии с введением сурфактанта перед перфузией нормализовало индекс оксигенации, снизило сопротивление легочных сосудов и процент апоптотических клеток. Показатели экспериментальной группы с аспирацией приблизились к группе животных, где применялась EVLP, но не было аспирации желудочного содержимого.

По последним литературным данным, большинство исследователей выделяют ряд газовых смесей, обладающих противовоспалительным, антиапоптотическим и антиоксидантными свойствами [51]. S. Haam et al. исследовали действие водорода на функции легких во время ex vivo перфузии. Десять свиней были рандомизированы в контрольную (n=5) и экспериментальную группы (n=5). После фибрилляции электрическим током легкие находились в теле донора 1 час с целью теплового ишемического повреждения. Далее органы подверглись 4-часовой EVLP. Вентиляция в контрольной группе проводилась атмосферным воздухом, а в экспериментальной – воздухом с добавлением 2% газообразного водорода. Индекс оксигенации группы легких, получавшей экспериментальную газовую смесь, был выше, чем в контрольной группе, но разница не была статистически значимой. Легочное сосудистое сопротивление, пиковое давление в

дыхательных путях и степень отека легочной ткани зарегистрированы с выраженным снижением в группе, получавшей водород. По сравнению с контрольной, экспериментальная группа демонстрировала статистически значимое снижение экспрессии IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α. S. Haam et al. утверждают, что применение газообразного водорода в дыхательной смеси во время вентиляции улучшает функцию легких, в последующем это может также применяться в клинической практике [52–58].

Другие газы – угарный газ, оксид азота и сероводород, показали положительные результаты, а ксенон и аргон не улучшили функции легких. Влияние угарного газа исследовали B. Dong et al. через час после смерти крыс: авторы вентилировали легкие животных еще в течение часа 60% кислородом в контрольной группе (n=6) и 500 ppm CO в 60% кислороде в экспериментальной группе (n=6). Вентиляция легких окисью углерода привела к снижению отека легких после перфузии. По результатам, зарегистрированным в исследовании, продемонстрированы лучшая оксигенация, высокие уровни тканевого циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), высокая экспрессия гемоксидазы-1, фосфорилирования p38, снижение фосфорилирования N-концевой киназы и снижение экспрессии матричной РНК, IL-6, IL-1β в экспериментальной группе. Поэтому авторы приходят к мнению, что введение в дыхательный контур монооксида углерода донору и легким маргинального донора уменьшает ишемически-реперфузионное повреждение легких [53].

Эта же группа исследователей изучила эффекты воздействия оксида азота (NO) на легочный трансплантат. Легкие крыс с остановкой сердца вентилировали NO во время EVLP после тепловой ишемии. Через час после смерти крыс их легкие вентилировали в течение часа либо 60% O_2, либо 60% O_2 с 40 ppm NO. При вентиляции NO авторы отметили снижение отека легких, повышение индекса оксигенации, снижение легочного сосудистого сопротивления, повышение уровня цГМФ в легочной ткани, поддержанием эндотелиального NOS eNOS, снижение роста TNF-α. При этом вентиляция монооксидом азота не оказывала влияния на MAP-киназу или активацию NF-κB [54].

T.J. George et al. изучили влияние сероводорода на функцию легких. Кроликов вентилировали в течение 2 часов перед эксплантацией комплекса «сердце-легкие». Экспериментальная группа (n=5) вентилировалась атмосферным воздухом (21% O_2) с добавлением 150 ppm H_2S, в то время как контрольная группа (n=5) вентилировалась только атмосферным воздухом. После изъятия легочных комплексов их хранили в охлажденном растворе декстрана с низким содержанием калия в течение 18 часов. После холодового хранения орган был перфузирован донорской кроличьей кровью в аппарате EVLP. Во время перфузии легкие, вентилируемые сероводородом, показали лучшую оксигенацию, лучшие показатели эластичности, демонстрировали снижение давления в легочной артерии, снижение активных форм кислорода, что в свою очередь положительно сказывается на функционировании легочного трансплантата. Кроме того, до перфузии легкие из экспериментальной группы показали высокую сохранность и активность митохондриальной цитохром-с-оксидазы. Таким образом можно отметить улучшение функционирования трансплантата после перфузии легких, вентилируемых H_2S [55].

A. Martens et al. в своем исследовании показали экстракорпоральную перфузию легких с вентиляцией ксеноном (Xe) и аргоном (Ar) для оценки влияния газов на донорские легкие. Домашние свиньи были разделены на четыре группы (n=5 в каждой группе). В отрицательной контрольной группе легкие были немедленно промыты, тогда как в положительной контрольной группе (PC) и в экспериментальных (Ar, Xe) легкие промывались после теплового ишемического интервала в 2 часа в организме донора. Все трансплантаты подверглись нормотермической EVLP в течение 6 часов. В контрольных группах легкие вентилировались атмосферным воздухом 70% N2/30% O_2, а в экспериментальных – 70% Ar/30% O_2 и 70% Xe/30% O_2. В результате наблюдалась значительная разница между отрицательной и положительной группами сравнения, в которых сравнивались сроки промывания. В положительной контрольной группе отмечено снижение сопротивления легочных сосудов, снижение пикового давления в дыхательных путях, PaO_2/FiO_2, уменьшение отека легочной ткани, более сохранная гистологическая структура легочной ткани. Но основным результатом исследования является то, что существенных различий между экспериментальными группами, где проводилась ветиляция ксеноном и аргоном, обнаружено не было, то есть вентиляция аргоном или ксеноном не улучшает функцию легочных трансплантатов [56].

Терапия стволовыми клетками является новейшим и перспективным способом в трансплантации легких. Мезенхимальные стволовые клетки и мультипотентные взрослые клетки-предшественники могут регенерировать поврежденную легочную ткань и выделять паракринные факторы, регулирующие эпителиальную и эндотелиальную проницаемость, тем самым усиливая клиренс альвеолярной жидкости и ослабляя иммунный ответ в поврежденных легких. S. Gennai с рабочей группой исследовали влияние мезенхимальных стволовых клеток человека (МСКЧ) на восстановление функции легких, не пригодных для трансплантации. Используя EVLP и микровезикулы, полученные из МСКЧ, ученым удалось увеличить клиренс альвеолярной жидкости дозозависимым образом, а также улучшить проводимость дыхательных путей и гемодинамики легких. Микровезикулы, полученные из нормальных фибробластов легких человека в рамках контроля, не оказали никакого эффекта. Совместное введение микровезикул с антителом против CD44 ослабляло эти эффекты, что позволяет предположить ключевую роль рецептора CD44 в развитии эффекта микровезикул в поврежденных клетках. Таким образом, микровезикулы, полученные из МСКЧ, были столь же эффективны в реабилитации маргинальных донорских легких, как и мезенхимальные стволовые клетки самого донора [57]. S. La Francesca et al. изучили эффект мультипотентных взрослых прогениторных клеток (МВПК) на дисфункцию трансплантата. Четыре донорских легких, неиспользованных для трансплантации, подверглись 8-часовому холодовому хранению при температуре 4°C. После согревания в течение 30 минеn аллогенные МВПК при помощи бронхоскопа введены в ЛНД (1×10^7 МВПК/легкое), а в группе контроля был введен 0,9% стерильный физиологический раствор в правую нижнюю долю (ПНД). В ЛНД последовательно демонстрировалось значимое снижение воспаления легочной ткани гистологически, а также домонстрировалось снижение признаков воспаления при цитологическом исследовании смывов бронхоальвеолярного лаважа, по сравнению с легочной тканью ПНД, обработанной физиологическим раствором. Авторы предполагают, что использование МВПК во время обработки донорских легких может снизить маркеры повреждения легких, вызванного холодовой ишемией [58].

Заключение

Методика перфузии легких ex vivo является перспективной и эффективной процедурой для оценки, восстановления и терапии легких во время трансплантации. Постоянно совершенствующиеся технические моменты экстракорпоральной нормотермической перфузии легких и быстро развивающиеся многообещающие терапевтические возможности позволяют увеличивать количество легких, пригодных для трансплантации, тем самым значительно снизить количество посттрансплантационных осложнений. В совокупности это позволяет снизить смертность в листе ожидания и улучшить результаты трансплантации такого сложного и важного органа, как легкие.

Список литературы / References

1. Brandsma CA, Van den Berge M, Hackett TL, Brusselle G, Timens W. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine. *J Pathol*. 2020;250(5):624–635. PMID: 31691283 https://doi.org/10.1002/path.5364

2. Watanabe T, Cypel M, Keshavjee S. Ex vivo lung perfusion. *J Thorac Dis*. 2021;13(11):6602–6617. PMID: 34992839 https://doi.org/10.21037/jtd-2021-23

3. Reeb J, Cypel M. Ex vivo lung perfusion. *Clin Transplant*. 2016;30(3):183–194. PMID: 26700566 https://doi.org/10.1111/ctr.12680

4. Тарабрин Е.А. *Трансплантация легких: организационные и технические принципы:* дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2019. URL: https://sklif.mos.ru/upload/iblock/28d/28d5d86ee58d33de5c1841a8f1c922fc.pdf [Дата обращения 15 сентября 2023 г.]. Tarabrin EA. *Transplantatsiya legkikh: organizatsionnye i tekhnicheskie printsipy:* Dr. med. sci. diss. Moscow; 2019. Available at: https://sklif.mos.ru/upload/iblock/28d/28d5d86ee58d33de5c1841a8f1c922fc.pdf [Accessed September 15, 2023]. (In Russ.).

5. Каллагов Т.Э. *Использование субоптимальных доноров для трансплантации легких:* дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2022. URL: https://sklif.mos.ru/upload/iblock/9e4/lk9etwd2988f9208f1ggol4q7xpwkdyu.pdf [Дата обращения 15 сентября 2023]. Kallagov TE. *Ispol'zovanie suboptimal'nykh donorov dlya transplantatsii legkikh:* Cand. med. sci. diss. Moscow; 2022. Available at: https://sklif.mos.ru/upload/iblock/9e4/lk9etwd2988f9208f1ggol4q7xpwkdyu.pdf [Accessed September 15, 2023]. (In Russ.).

6. Healey A, Watanabe Y, Mills C, Stoncius M, Lavery S, Johnson K, et al. Initial lung transplantation experience with uncontrolled donation after cardiac death in North America. *Am J Transplant*. 2020;20(6):1574–1581. PMID: 31995660 https://doi.org/10.1111/ajt.15795

7. Luc JG, Bozso SJ, Freed DH, Nagendran J. Successful repair of donation after circulatory death lungs with large pulmonary embolus using the lung organ care system for ex vivo thrombolysis and subsequent clinical transplantation. *Transplantation*. 2015;99(1):e1–e2. PMID: 25525922 https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000485

8. Chakos A, Ferret P, Muston B, Yan TD, Tian DH. Ex-vivo lung perfusion versus standard protocol lung transplantation-mid-term survival and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020;9(1):1–9. PMID: 32175234 https://doi.org/10.21037/acs.2020.01.02

9. Cypel M, Keshavjee S. Strategies for safe donor expansion: donor management, donations after cardiac death, ex-vivo lung perfusion. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18(5):513–517. PMID: 23995370 https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e328365191b

10. Makdisi G, Makdisi T, Jarmi T, Caldeira CC. Ex vivo lung perfusion review of a revolutionary technology. *Ann Transl Med*. 2017;5(17):343. PMID: 28936437 https://doi.org/10.21037/atm.2017.07.17

11. Abdalla LG, Oliveira-Braga KA, Fernandes LM, Samano MN, Camerini PR, Pêgo-Fernandes PM. Evaluation and reconditioning of donor organs for transplantation through ex vivo lung perfusion. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;17(4):eAO4288. PMID: 31314859 https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4288

12. Ganesan R, Kajal K, Singh H, Das A, Kaur R, Saini N, et al. Development of a cost-effective ex vivo lung perfusion system for lung transplantation in India. *Indian J Med Res*. 2022;155(2):293–300. PMID: 35946207 https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_27_19

13. Carnevale R, Biondi-Zoccai G, Peruzzi M, De Falco E, Chimenti I, Venuta F, et al. New insights into the steen solution properties: breakthrough in antioxidant effects via NOX2 down-regulation. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:242180. PMID: 24829620 https://doi.org/10.1155/2014/242180

14. Ta HQ, Teman NR, Kron IL, Roeser ME, Laubach VE. Steen solution protects pulmonary microvascular endothelial cells and preserves endothelial barrier after lipopolysaccharide-induced injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;165(1):e5–e20. PMID: 35577593https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.04.005

15. Murala JS, Whited WM, Banga A, Castillo R Jr, Peltz M, Huffman LC, et al. Ex vivo lung perfusion: how we do it. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;37(Suppl 3):433–444. PMID: 34483507 https://doi.org/10.1007/s12055-021-01215-z

16. Steen S, Liao Q, Wierup PN, Bolys R, Pierre L, Sjöberg T. Transplantation of lungs from non-heart-beating donors after functional assessment ex vivo. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(1):244–252. PMID: 12842550 https://doi.org/10.1016/s0003-4975(03)00191-7

17. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Rega F, Devos T, Pirenne J. Machine perfusion in organ transplantation: a tool for ex-vivo graft conditioning with mesenchymal stem cells? *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18(1):24–33. PMID: 23254699 https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e32835c494f

18. Cypel M, Keshavjee S. Ex vivo lung perfusion. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;19:433–442. https://doi.org/10.1053/j.optechstcvs.2015.03.001

19. Andreasson AS, Dark JH, Fisher AJ. Ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation--state of the art. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(5):779–788. PMID: 25061215 https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu228

20. Lightle W, Daoud D, Loor G. Breathing lung transplantation with the Organ Care System (OCS) Lung: lessons learned and future implications. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 14):S1755–S1760. PMID: 31632752 https://doi.org/10.21037/jtd.2019.03.32

21. Loor G, Howard BT, Spratt JR, Mattison LM, Panoskaltsis-Mortari A, Brown RZ, et al. Prolonged EVLP using OCS lung: cellular and acellular perfusates. *Transplantation*. 2017;101(10):2303–2311. PMID: 28009782 https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001616

22. Pagano F, Nocella C, Sciarretta S, Fianchini L, Siciliano C, Mangino G, et al. Cytoprotective and antioxidant effects of steen solution on human lung spheroids and human endothelial cells. *Am J Transplant*. 2017;17(7):1885–1894. PMID: 28322021 https://doi.org/10.1111/ajt.14278

23. Van der Linden P, Ickx BE. The effects of colloid solutions on hemostasis. *Can J Anaesth*. 2006;53(6 Suppl):S30–S39. PMID: 16766789 https://doi.org/10.1007/BF03022250

24. Chatterjee S, Levitan I, Wei Z, Fisher AB. KATP channels are an important component of the shear-sensing mechanism in the pulmonary microvasculature. *Microcirculation*. 2006;13(8):633–644. PMID: 17085424 https://doi.org/10.1080/10739680600930255

25. Slama A, Schillab L, Barta M,

Benedek A, Mitterbauer A, Hoetzenecker K, et al. Standard donor lung procurement with normothermic ex vivo lung perfusion: a prospective randomized clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(7):744–753. PMID: 28314503 https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.011

26. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1431–1440. PMID: 21488765 https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014597

27. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Cypel M, Keshavjee S. Ex-vivo lung perfusion. *Transpl Int*. 2015;28(6):643–656. PMID: 24629039 https://doi.org/10.1111/tri.12317

28. Nosotti M, Rosso L, Mendogni P, Tosi D, Palleschi A, Righi I, et al. Graft downsizing during ex vivo lung perfusion: case report and technical notes. *Transplant Proc*. 2014;46(7):2354–2356. PMID: 25242786 https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.07.032

29. Mendogni P, Palleschi A, Tosi D, Righi I, Montoli M, Damarco F, et al. Lobar lung transplantation from deceased donor: monocentric experience. *Transplant Proc*. 2017;49(4):682–685. PMID: 28457371 https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.02.020

30. Arni S, Maeyashiki T, Citak N, Opitz I, Inci I. Subnormothermic ex vivo lung perfusion temperature improves graft preservation in lung transplantation. *Cells*. 2021;10(4):748. PMID: 33805274 https://doi.org/10.3390/cells10040748

31. Cypel M, Rubacha M, Yeung J, Hirayama S, Torbicki K, Madonik M, et al. Normothermic ex vivo perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(10):2262–2269. PMID: 19663886 https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02775.x

32. Arni S, Maeyashiki T, Opitz I, Inci I. Subnormothermic ex vivo lung perfusion attenuates ischemia reperfusion injury from donation after circulatory death donors. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255155. PMID: 34339443 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255155 eCollection 2021.

33. Sadaria MR, Smith PD, Fullerton DA, Justison GA, Lee JH, Puskas F, et al. Cytokine expression profile in human lungs undergoing normothermic ex-vivo lung perfusion. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(2):478–484. PMID: 21704971 https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.04.027

34. Yu J, Zhang N, Zhang Z, Li Y, Gao J, Chen C, et al. Diagnostic and therapeutic implications of ex vivo lung perfusion in lung transplantation: potential benefits and inherent limitations. *Transplantation*. 2023;107(1):105–116. PMID: 36508647 https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004414

35. Chen-Yoshikawa TF. Ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. *Cells*. 2021;10(6):1333. PMID: 34071255 https://doi.org/10.3390/cells10061333

36. Ruiz I, Gavaldà J, Monforte V, Len O, Román A, Bravo C, et al. Donor-to-host transmission of bacterial and fungal infections in lung transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(1):178–182. PMID: 16433772 https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01145.x

37. Avlonitis VS, Krause A, Luzzi L, Powell H, Phillips JA, Corris PA, et al. Bacterial colonization of the donor lower airways is a predictor of poor outcome in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24(4):601–607. PMID: 14500081 https://doi.org/10.1016/s1010-7940(03)00454-8

38. Andreasson A, Karamanou DM, Perry JD, Perry A, Özalp F, Butt T, et al. The effect of ex vivo lung perfusion on microbial load in human donor lungs. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(9):910–916. PMID: 24631044 https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.12.023

39. Nakajima D, Cypel M, Bonato R, Machuca TN, Iskender I, Hashimoto K, et al. Ex vivo perfusion treatment of infection in human donor lungs. *Am J Transplant*. 2016;16(4):1229–1237. PMID: 26730551 https://doi.org/10.1111/ajt.13562

40. Boffini M, Ricci D, Bonato R, Fanelli V, Attisani M, Ribezzo M, et al. Incidence and severity of primary graft dysfunction after lung transplantation using rejected grafts reconditioned with ex vivo lung perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(5):789–793. PMID: 25061216 https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu239

41. Geudens N, Wuyts WA, Rega FR, Vanaudenaerde BM, Neyrinck AP, Verleden GM, et al. N-acetyl cysteine attenuates the inflammatory response in warm ischemic pig lungs. *J Surg Res*. 2008;146(2):177–183. PMID: 17644109 https://doi.org/10.1016/j.jss.2007.05.018

42. Martens A, Boada M, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, Vos R, Verleden GM, et al. Steroids can reduce warm ischemic reperfusion injury in a porcine donation after circulatory death model with ex vivo lung perfusion evaluation. *Transpl Int*. 2016;29(11):1237–1246. PMID: 27514498 https://doi.org/10.1111/tri.12823

43. Kakishita T, Oto T, Hori S, Miyoshi K, Otani S, Yamamoto S, et al. Suppression of inflammatory cytokines during ex vivo lung perfusion with an adsorbent membrane. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(6):1773–1779. PMID: 20494026 https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.02.077

44. Iskender I, Cosgun T, Arni S, Trinkwitz M, Fehlings S, Yamada Y, et al. Cytokine filtration modulates pulmonary metabolism and edema formation during ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2017;S1053–2498(17)31802–8. PMID: 28587802 https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.05.021 Online ahead of print.

45. Cypel M, Liu M, Rubacha M, Yeung JC, Hirayama S, Anraku M, et al. Functional repair of human donor lungs by IL-10 gene therapy. *Sci Transl Med*. 2009;1(4):4ra9. PMID: 20368171 https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000266

46. Inci I, Zhai W, Arni S, Inci D, Hilliger S, Lardinois D, et al. Fibrinolytic treatment improves the quality of lungs retrieved from non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(10):1054–1060. PMID: 17919627 https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.07.033

47. Inci I, Yamada Y, Hillinger S, Jungraithmayr W, Trinkwitz M, Weder W. Successful lung transplantation after donor lung reconditioning with urokinase in ex vivo lung perfusion system. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(5):1837–1838. PMID: 25441801 https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.01.076

48. Liersch-Nordqvist A, Fakhro M, Pierre L, Hlebowicz J, Malmsjo M, Ingemansson R, et al. The impact of alteplase on pulmonary graft function in donation after circulatory death - an experimental study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;22:1–6. PMID: 28839932 https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.08.010 eCollection 2017 Oct.

49. Kondo T, Chen F, Ohsumi A, Hijiya K, Motoyama H, Sowa T, et al. β2-Adrenoreceptor agonist inhalation during ex vivo lung perfusion attenuates lung injury. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(2):480–486. PMID: 26141779 https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.02.136

50. Mulloy DP, Stone ML, Crosby IK, Lapar DJ, Sharma AK, Webb DV, et al. Ex vivo rehabilitation of non-heart-beating donor lungs in preclinical porcine model: delayed perfusion results in superior lung function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(5):1208–1215. PMID: 22944084 https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.056
51. Khalifé-Hocquemiller T, Sage E, Dorfmuller P, Mussot S, Le Houérou D, Eddahibi S, et al. Exogenous surfactant attenuates lung injury from gastric-acid aspiration during ex vivo reconditioning in pigs. *Transplantation*. 2014;97(4):413–418. PMID: 24445923 https://doi.org/10.1097/01.TP.0000441320.10787.c5
52. Haam S, Lee S, Paik HC, Park MS, Song JH, Lim BJ, et al. The effects of hydrogen gas inhalation during ex vivo lung perfusion on donor lungs obtained after cardiac death. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(4):542–547. PMID: 25750008 https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv057
53. Dong B, Stewart PW, Egan TM. Postmortem and ex vivo carbon monoxide ventilation reduces injury in rat lungs transplanted from non-heart-beating donors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(2):429–436.e1. PMID: 23260460 https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.11.005
54. Dong BM, Abano JB, Egan TM. Nitric oxide ventilation of rat lungs from non-heart-beating donors improves post-transplant function. *Am J Transplant*. 2009;9(12):2707–2715. PMID: 19845592 https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02840.x
55. George TJ, Arnaoutakis GJ, Beaty CA, Jandu SK, Santhanam L, Berkowitz DE, et al. Inhaled hydrogen sulfide improves graft function in an experimental model of lung transplantation. *J Surg Res*. 2012;178(2):593–600. PMID: 22771242 https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.06.037
56. Martens A, Montoli M, Faggi G, Katz I, Pype J, Vanaudenaerde BM, et al. Argon and xenon ventilation during prolonged ex vivo lung perfusion. *J Surg Res*. 2016;201(1):44–52. PMID: 26850183 https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.10.007
57. Gennai S, Monsel A, Hao Q, Park J, Matthay MA, Lee JW. Microvesicles derived from human mesenchymal stem cells restore alveolar fluid clearance in human lungs rejected for transplantation. *Am J Transplant*. 2015;15(9):2404–2412. PMID: 25847030 https://doi.org/10.1111/ajt.13271
58. La Francesca S, Ting AE, Sakamoto J, Rhudy J, Bonenfant NR, Borg ZD, et al. Multipotent adult progenitor cells decrease cold ischemic injury in ex vivo perfused human lungs: an initial pilot and feasibility study. *Transplant Res*. 2014;3(1):19. PMID: 25671090 https://doi.org/10.1186/2047-1440-3-19

Информация об авторах

Андрей Павлович Фабрика	ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), https://orcid.org/0000-0001-8177-1170, fabrika_a_p@staff.sechenov.ru 50% – анализ литературы, написание черновика статьи, ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование текста статьи
Екатерина Павловна Тычина	студент 6 курса лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), https://orcidorg/0009-0006-9697-672X, ekaterinn.ty@gmail.com 10% – анализ литературы, редактирование текста статьи
Анзор Муратович Байрамкулов	студент 6 курса лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), https://orcid.org/0000-0001-8877-8076, anzor.bay.00@mail.ru 10% – анализ литературы, редактирование текста статьи
Евгений Александрович Тарабрин	д-р мед. наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет); главный научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-9616-1161, tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru 30% – редактирование и утверждение окончательного варианта статьи, научная поддержка на этапах формирования работы

Information about the authors

Andrey P. Fabrika	Assistant Surgeon of the Department of Hospital Surgery № 2, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), https://orcid.org/ 0000-0001-8177-1170, fabrika_a_p@staff.sechenov.ru 50%, literature analysis, writing a draft of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article, editing the text of the article
Ekaterina P. Tychina	6th year student, General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), https://orcid.org/0009-0006-9697-672X, ekaterinn.ty@gmail.com 10%, literature analysis, editing of the article text
Anzor M. Bayramkulov	6th year student, General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), https://orcid.org/0000-0001-8877-8076, anzor.bay.00@mail.ru 10%, literature analysis, editing of the article text
Evgeny A. Tarabrin	Dr. Sci. (Med.) Head of the Department of Hospital Surgery № 2, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Researcher of the Department of Emergency Thoracoabdominal Surgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-9616-1161, tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru 30%, editing and approval of the final version of the article, scientific support at all stages of making the literature review

Статья поступила в редакцию 05.10.2023;
одобрена после рецензирования 03.11.2023;
принята к публикации 27.12.2023

The article was received on October 5, 2023;
approved after reviewing November 3, 2023;
accepted for publication December 27, 2023