



Обзор

Сохранение и перфузионная реабилитация донорских органов: достижения последнего десятилетия

Резник О.Н.^{1,2,3} • Скворцов А.Е.^{1,2} • Мойсюк Я.Г.⁴

Резник Олег Николаевич – д-р мед. наук, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства¹; профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии хирургического факультета²; руководитель отдела трансплантологии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2770-1432>

✉ 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3А, Российская Федерация. Тел.: +7 (921) 935 51 91. E-mail: onreznik@gmail.com

Скворцов Андрей Евгениевич – канд. мед. наук, врач-хирург, науч. сотр. отдела трансплантологии и органного донорства¹; ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии хирургического факультета²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5205-0331>

Мойсюк Ян Геннадиевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела трансплантологии⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0002-9183>

В настоящее время общепризнано, что аппаратная перфузия позволяет снизить частоту отсроченной функции почечного трансплантата, риск ранней дисфункции печеночного трансплантата. Цель обзора – представить актуальные изменения донорского пула, связанные с превалированием доноров с расширенными критериями; определить направления максимального использования доступных донорских органов за счет их селекции, функциональной реабилитации и модификации на тканевом, клеточном и молекулярном уровне с помощью перфузионных технологий. В статье изложены современные взгляды на механизмы ишемической/реперфузионной травмы донорских органов, обозначены тенденции в решении вопросов сохранения жизнеспособности донорских органов, приведены данные литературы о роли и перспективах перфузионных методов в трансплантации органов. Обосновывается целесообразность комплексного системного

подхода к оценке функционального состояния донорского органа с любыми исходными параметрами, дается ряд теоретических положений о внедрении в практику персонализированного перфузионного подхода для обеспечения доступности трансплантационной помощи.

Ключевые слова: донорство органов, ишемия/реперфузия, аппаратная перфузия донорских органов, трансплантация органов

Для цитирования: Резник ОН, Скворцов АЕ, Мойсюк ЯГ. Сохранение и перфузионная реабилитация донорских органов: достижения последнего десятилетия. Альманах клинической медицины. 2020;48(3):193–206. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-038.

Поступила 17.07.2020; доработана 24.08.2020; принята к публикации 25.08.2020; опубликована онлайн 16.09.2020

¹ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»; 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3А, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Одной из основных проблем современной клинической трансплантологии остается дефицит донорских органов. В целом сложившуюся ситуацию можно описать на примере США, где один пациент добавляется в лист ожидания каждые 10 минут, и по состоянию на декабрь 2019 г. было зарегистрировано около 112 тыс. пациентов, ожидающих пересадку того или иного органа. Всего за 2019 г. было проведено 39 718

(35,5% листа ожидания) трансплантаций органов, в том числе от 7397 живых доноров. При этом 7300 (6%, 20 в день) пациентов умерли, не дождавшись органа. Вследствие кризиса, связанного с дефицитом донорских органов, большинство пациентов с хронической терминальной и острой недостаточностью внутренних органов не имеют возможности вовремя получить «новый» орган, не говоря уже о том, что этот дефицит заметно повышает затраты



на лечение и снижает эффективность оказания медицинской помощи (<https://www.organdonor.gov/statistics-stories/statistics.html>).

Для решения проблемы дефицита донорских почек еще в 2000 г. были расширены допустимые критерии приемлемости доноров (возраст донора ≥ 60 лет или от 50 до 59 лет при наличии двух и более сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия, сахарный диабет, уровень креатинина в сыворотке крови $> 1,5$ мг/дл, либо цереброваскулярная болезнь как причина смерти). Такие доноры были названы "expanded criteria donors", или доноры с расширенными критериями (ДРК). К ним в последующем были отнесены и доноры с необратимой остановкой кровообращения, или асистолические доноры (АСД) [1, 2].

Позднее понятие расширенных критериев было распространено и на доноров других солидных органов [3]. Доля ДРК более чем за 15-летний период увеличилась в общем донорском пуле с 15 до 25%, в том числе за счет АСД, которые становятся все более важным источником органов для трансплантации [4].

В настоящее время аппаратная перфузия зарекомендовала себя надежным методом сохранения органов от ДРК. Сигнальной, определившей общую тенденцию научного поиска в области аппаратной перфузии на последующие полтора десятка лет, стоит считать статью L. Brasile и соавт., опубликованную в 2005 г. [5].

В связи с вышесказанным термин «консервация органов», устойчиво используемый трансплантологами, представляется этимологически неточным, поскольку в его основе лежит неверный перевод английского слова "preservation" («сохранение») как «консервация». С учетом превалирования в современном донорском пуле ДРК и все более широкого использования в мировой практике различных перфузионных систем для оценки и повышения качества трансплантатов термин «консервация» (технически – простое холодное хранение (ПХХ) органа до пересадки в пластиковой емкости с консервирующим раствором) целесообразно постепенно заменить на словосочетание «восстановление и сохранение донорских органов» с возможными дополнительными опциями лечения, модификации или реабилитации донорского органа. Тогда восстановление и сохранение донорских органов можно будет определить как интегративный процесс оценки, восстановления и сохранения жизнеспособности трансплантатов, минимизации эксплантационной ишемической травмы и предотвращения ее реперфузионных последствий, включающий селекцию и ведение донора, сохранение анатомической

целостности и энергетических ресурсов органов, аппаратную перфузионную «санацию» микроциркуляторного русла *in situ* и *ex vivo* от продуктов иммунной агрессии, дезактивацию эндотелия, мониторинг параметров перфузии и экспертную оценку качества трансплантата с использованием современных методик (иммуногистохимическое исследование, оценка биомаркеров, молекулярная микроскопия, молекулярно-генетическое исследование апоптоза и др.).

В 2009 г. мы предложили термин «перфузионная реабилитация донорских органов» и в связи с этим наиболее целесообразный, по нашему мнению, сценарий действий при работе с ДРК. После прекращения кровообращения у донора со смертью мозга или необратимой остановкой кровообращения может выполняться перфузия всего эксплантируемого органокомплекса *in situ* с экстракорпоральной оксигенацией. По достижении оптимальных показателей перфузии органов наступает хирургический этап эксплантации на фоне продолжающейся перфузии. Затем следует этап изолированной органоспецифичной перфузии *ex vivo* в целях диагностики состояния органов, их селекции, лечения и реабилитации, принятия решения о возможности трансплантации [6]. Спустя 10 лет после публикации доступность трансплантации по-прежнему ограничена недостаточным количеством донорских органов, но, что самое важное, появилась возможность достаточно объективной оценки функционального состояния органа и его модификации до выполнения трансплантации.

С учетом новых данных о физиологии, биохимии и геномике клеточных процессов в условиях ишемии за последнее десятилетие понимание вопросов сохранения органов претерпело существенные изменения: была введена новая терминология, алгоритмы, смещены акценты в сторону использования методов аппаратной перфузии, а не статического холододового хранения, пересмотрены температурные режимы в пользу нормотермии.

Патофизиология ишемического/реперфузионного повреждения и аппаратная перфузия

Понятие ишемического/реперфузионного повреждения (ИРП) напрямую связано с процессом донорства органов.

Несмотря на то что охлаждение до 4–8 °С (гипотермия) изначально безопасно снижает метаболизм до 10–15% с сохранением жизнедеятельности клеток и тканей, длительная холододовая ишемия приводит к истощению клеточного аденозинтрифосфата (АТФ) и ускорению гликолиза, а также



к выработке молочной кислоты. Сочетание эффекта увеличения внутриклеточного ацидоза, активации лизосом, повышения уровня свободных пулов Ca^{2+} и Fe^{2+} , а также дисфункции митохондрий способствует формированию прооксидантной среды, усугубляющей раннюю стадию реперфузии. Понимание механизмов повреждения клеток при холодном хранении лежит в основе разработки консервирующих растворов, а также режимов аппаратной перфузии [7].

Эксперименты и клиническая практика показали, что тяжесть ИРП напрямую связана с продолжительностью тепловой и холодной ишемии. Даже кратковременная 20-минутная тепловая ишемия печени приводит к уменьшению диаметра синусоид в результате отека клеток эндотелия, что ведет к их тромбозу сразу после реперфузии [8]. Следовательно, восстановление кровообращения в органе в кратчайшие сроки – основной постулат противоишемической защиты трансплантата.

Клеточные реакции при ИРП представляют собой картину асептического воспаления, опосредованного Toll-подобными рецепторами (TLR). В отличие от патогенно-активированного воспаления TLR-рецепторы активируются внутриклеточными факторами и фрагментами внеклеточного матрикса, называемыми паттернами молекулярного повреждения (DAMPs), которые высвобождаются из ишемически поврежденных клеток. DAMPs распознаются врожденными иммунными клетками (макрофагами, лейкоцитами и дендритными клетками), а также фибробластами и эндотелиальными клетками, что приводит к высвобождению свободных радикалов кислорода, секвестрации лейкоцитов и тромбоцитов в эндотелий, миграции нейтрофилов и высвобождению эндогенных медиаторов воспаления [9, 10]. Недавние исследования показали, что ингибирование ядерного и цитоплазматического лигандов TLR-2 и TLR-4 снижает повреждение органа после холодного хранения и тепловой реперфузии. Это демонстрирует возможную взаимную регуляцию про-/противовоспалительных факторов и TLRs. Будущие исследования функции TLR могут помочь глубже понять механизмы, лежащие в основе использования лейкофильтрации, селективной и неселективной абсорбции лейкоцитов при аппаратной перфузии [11].

Еще одним важным фактором, влияющим на ИРП, представляется феномен "no-reflow", который объясняется окклюзией микроциркуляторного русла в результате запуска каскада адгезии лейкоцитов при ишемии [12]. Адгезия лейкоцитов к эндотелию инициируется образованием «рыхлых» контактов (прокатывание лейкоцитов) при

замедлении кровотока или его полной остановке. Прилипание лейкоцитов к клеткам эндотелия опосредуется прежде всего трансмембранными рецепторами адгезии – интегринами, селектинами, сосудистой молекулой клеточной адгезии-1 (VCAM-1), межклеточной молекулой адгезии-1 (ICAM-1) [13]. Влияние консервирующих растворов и режимов аппаратной перфузии (создание постоянного потока раствора через орган) на экспрессию молекул адгезии, разобщение «рыхлых» связей лейкоцитов и эндотелия, предотвращение новых актов миграции в паренхиму органов и удаление медиаторов воспаления до реперфузии позволяет существенно снизить рекрутинг иммунных клеток во время запуска кровотока в организме реципиента [14].

Имеются убедительные доказательства того, что тромбоциты участвуют в адгезии эндотелиальных клеток в сотрудничестве с нейтрофилами и лимфоцитами, стимулируют производство свободных радикалов кислорода нейтрофилами/макрофагами, контролируют проницаемость эндотелия и способствуют нейтрофильной инфильтрации. Отличительной особенностью адгезии тромбоцитов к эндотелиальным клеткам является формирование матрикса, включающего внеклеточные нейтрофильные ловушки и Р-селектинопосредованное связывание лейкоцитов, что негативно влияет на функциональное состояние трансплантата [15]. Недавно обнаруженный в тромбоцитах белок HMGB-1 показывает их важность в регуляции образования внеклеточных нейтрофильных ловушек и тромбообразования, опосредованного TLR [16]. Этот механизм обосновывает применение фибринолитиков и антикоагулянтов в составе перфузионного раствора при аппаратной перфузии, что позволяет до момента реперфузии разрушить возникшие и предотвратить образование новых нейтрофильных ловушек [17].

Деградация эндотелиального гликокаликса лежит в основе многих процессов, включая сепсис, травму и ИРП [18]. Образующаяся с помощью гликокаликса сложная сетка – важный фактор, определяющий проницаемость сосудов, – действует как зарядовоселективное «молекулярное сито», пропускающее небольшие молекулы (< 70 кДа) и воду, но отталкивающее негативно заряженные белки плазмы. Нарушение гликокаликса при воспалительных состояниях, в том числе ИРП, приводит к повышению проницаемости, отеку сосудистой стенки и сужению просвета, а недостаток эндотелиального релаксирующего фактора (NO) – к дополнительной вазоконстрикции, что, в свою очередь, ведет к нарушению или полному прекращению микроциркуляции [19]. В то же время эндотелиальный



гликокаликс, наряду с другими сенсорами, действует как индуктор-механотрансмиттер, передающий энергию сдвига, индуцированную потоком, в цитоскелете эндотелия, вызывая выработку NO, который ингибирует рост внутриклеточного кальция в тромбоцитах, тем самым предотвращая активацию и тромбообразование, а также ингибируя пролиферацию моноцитов и транскрипцию молекул адгезии (тромбоцитарные молекулы адгезии, VCAM, ICAM и интегрины CD11/CD18), что играет важную защитную роль микроциркуляции при ИРП. Таким образом, аппаратная перфузия посредством этого механизма приводит к выработке NO во время перфузионного аппаратного сохранения, что потенциально может вести к снижению реперфузионной травмы. Гликокаликс также обеспечивает сосудистую защиту путем «экранирования» эндотелиальных клеток от взаимодействия с циркулирующими тромбоцитами и лейкоцитами (так называемый эффект иммунного камуфляжа), поскольку проекции молекул адгезии физически короче, чем толщина здорового гликокаликса в сосудах, что предотвращает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов [20].

Профилактика локальных и системных нарушений травмы гликокаликса потенциально может стать новой объединяющей мишенью, позволяющей заметно снизить ранние и поздние осложнения, возникающие в результате ИРП у реципиента, а также обеспечить возможности для восстановления донорских органов в процессе аппаратного перфузионного сохранения.

Пока неизвестно, как аппаратная перфузия оказывает свое воздействие на изолированный донорский орган. Скорее всего, она помогает поддерживать функцию эндотелия, позволяет пополнять запасы АТФ и даже может изменять иммуногенность органа [21]. Увеличение продукции окиси азота и улучшение корковой микроциркуляции при аппаратной реперфузии за счет передачи энергии сдвига через гликокаликс ведут к улучшению фосфорилирования NO-синтазы эндотелия [22]. Кроме того, уменьшение степени окислительного стресса и вазоконстрикции, играющее критическую роль в нормальном функционировании сосудов, достигается за счет пульсативного потока, который также сам по себе может оказывать противовоспалительное действие [23].

Оксигенация при гипотермической аппаратной перфузии (ГАП) восстанавливает содержание АТФ в почках и печени [24]. В печени при проведении ГАП с оксигенацией обратимо подавляется митохондриальный окислительный метаболизм после ПХХ, уменьшается высвобождение реактивных

форм кислорода из митохондрий при реперфузии с торможением многочисленных внутриклеточных и внеклеточных процессов, в том числе провоспалительных и иммунных [25]. Что касается перфузии на основе крови, есть данные, свидетельствующие о том, что элиминация лейкоцитов и тромбоцитов снижает воспалительную реакцию и уменьшает степень апоптоза клеток [26, 27].

Современное состояние вопросов аппаратной перфузии органов донора

В 2016 г. S.A. Karangwa и соавт. предложили единую номенклатуру температурных диапазонов, которая значительно облегчила сравнение результатов различных исследований. В основу номенклатуры легли исследования аппаратной перфузии печени, хотя те же самые понятия применимы и к другим органам. Таким образом, были выделены следующие температурные режимы: ГАП (0–12 °С), аппаратная перфузия в среднем диапазоне температур (13–24 °С), субнормотермическая перфузия (25–34 °С), нормотермическая перфузия (35–38 °С). Принципиальными различиями методов аппаратной перфузии следует также считать выбор перфузата (кровь или консервирующий раствор), наличие или отсутствие оксигенации перфузата [28, 29].

Нормотермическая регионарная перфузия *in situ*

Протоколы изъятия органов от АСД варьируются в зависимости от законодательной базы той или иной страны/региона. В одних протоколах после констатации смерти сердечно-легочная реанимация продолжается до момента начала перфузии органов (холодовой проточной или аппаратной), в том числе с помощью механических устройств для непрямого массажа сердца, тогда как в других этого не делается [30]. Так, наши наблюдения показали возможность успешной пересадки почек после длительного периода полного отсутствия кровообращения (более 90 минут) при условии системной гепаринизации после констатации смерти [31].

Несмотря на расширение практики получения органов от АСД, процент отказов от пересадки таких органов остается неизменно более высоким по сравнению с таковым при получении органов от доноров со смертью мозга: 16,7% в Великобритании, 21,9% в Нидерландах, 23,9% в Бельгии, 36,5% в Испании и 44,7% во Франции. В связи с этим было предложено использовать нормотермическую регионарную перфузию (НРП), или «нормотермическую экстракорпоральную мембранную оксигенацию» (НЭКМО).



Впервые НЭКМО была описана в 1997 г. в Испании [32] как эффективный метод сохранения органов у «внегоспитальных» АСД [33, 34]. Сегодня наиболее часто НЭКМО используется на территории европейских государств, эффективно заменяя холодовую перфузию *in situ*. Региональная перфузия представляет собой изолированную аппаратную перфузию комплекса органов брюшной полости через бедренные сосуды с применением ограничения региона перфузии с помощью окклюзирующего баллонного катетера, установленного в грудном отделе аорты на уровне диафрагмы. Контур перфузии состоит из венозного резервуара, насоса, оксигенатора и теплообменника для поддержания определенной температуры.

С внедрением НЭКМО в клиническую практику существенно улучшились показатели выживаемости трансплантатов, полученных от «внегоспитальных» и «внутригоспитальных» АСД.

В 2019 г. С.Е. Watson и соавт. представили результаты исследований применения двухчасовой НРП абдоминального региона у «внутригоспитальных» АСД после контролируемой остановки кровообращения. Медиана времени от констатации смерти до начала НЭКМО составила 16 мин (диапазон 10–23 мин), медиана времени первичной тепловой ишемии – 26 мин (диапазон 13–48 мин). Для оценки 43 трансплантатов печени использовали контроль динамики показателей аланинаминотрансферазы и лактата во время перфузии, макроскопическую оценку печени, почек, тонкой кишки, слизистой оболочки желчного пузыря и кровотока в желчном протоке. После анализа результатов было сделано заключение, что оценка кровотока в печеночной артерии, воротной вене, артерии желчного протока наряду с динамикой аланинаминотрансферазы и лактата служат достоверными предикторами эффективного восстановления печени после пересадки. Существенно, что НЭКМО позволяет исключить возникновение ишемической холангиопатии после трансплантации (таких случаев зафиксировано не было). Стриктуры холедоха наблюдались в 7% случаев, а общая выживаемость трансплантатов составила 97,7% [35].

А.Е. Hessheimer и соавт. (2019) сравнили опыт применения НЭКМО (42%) с методикой «быстрой лапаротомии» у «внутригоспитальных» АСД, включавший результаты 152 трансплантаций печени, выполненных в Испании с 2012 по 2016 г., и показали превосходство НЭКМО в отношении снижения частоты билиарных осложнений до 8% и первичной дисфункции трансплантатов до 21%. При этом было зафиксировано только 2 первично нефункционирующих трансплантата. По мнению

авторов, для адекватного восстановления органов было достаточно 60–120 минут НЭКМО [36].

В том же году F. del Río и соавт. опубликовали результаты анализа 517 пересадок почки от 288 «внегоспитальных» АСД, где доля первично нефункционирующих трансплантатов составила 10%, а частота отсроченной функции трансплантата (ОФТ) – 76%, при этом общая годовая выживаемость трансплантатов составила 87%. В соответствии с Сох-моделью риск потери трансплантата в течение первого года после пересадки значительно увеличивали следующие факторы: возраст донора ≥ 60 лет, стандартная холодовая перфузия почек *in situ* вместо нормотермической или гипотермической региональной перфузии с использованием ЭКМО и ретрансплантация [37].

В исследовании J. Demiselle и соавт. (2016) по оценке результатов пересадок почек после применения 60-минутной аппаратной перфузии у «внегоспитальных» АСД (общее количество реципиентов = 50) в сравнении с трансплантациями от доноров с расширенными ($n = 57$) и стандартными ($n = 102$) критериями показано, что 94% выживаемость трансплантатов была ассоциирована с группой ДРК. При проведении многофакторного анализа НЭКМО была ассоциирована с низким риском развития отсроченной функции и скоростью клубочковой фильтрации больше 40 мл/мин/1,73 м² [38].

Наш опыт работы с «внутригоспитальными» ($n = 29$) и «внегоспитальными» ($n = 16$) АСД показал необходимость использования неселективной лейкофильтрации за счет высокопоточного лейкоцитарного фильтра во время (94%) ЭКМО, а также применения тромболитиков (например, стрептокиназы), антикоагулянтов (например, гепарина сульфата) и высоких доз метилпреднизолона в составе перфузата. Пятилетняя выживаемость реципиентов и почечных трансплантатов от «внутригоспитальных» АСД составила 96,5 и 82,8% соответственно. Необходимо отметить, что мы использовали режим субнормотермии (25–34 °С), и при этом не встретили в литературе сообщений о клиническом применении дополнительных медикаментозных препаратов, лейкофильтрации и абсорбции для модификации органов в процессе регионарной перфузии в теле донора [39, 31].

В целом место НРП в перечне методов сохранения донорских органов, как в организме донора, так и при изолированной перфузии, можно определить, опираясь на публикацию китайских авторов, в которой сообщается об использовании режима нормотермии и искусственного кровообращения от момента перфузии в теле донора до момента



пересадки, получившего название "ischemia-free liver transplantation". Авторы считают, что данный протокол позволит минимизировать ИРП, исключая повреждение в процессе тепловой и холодовой ишемии [40].

Аппаратная перфузия изолированных органов
ex vivo

Аппаратная перфузия почек

Спустя 30 лет после пионерских экспериментов А. Carrel и С. Брюхоненко, благодаря прорывным работам Т. Starzl (1963–1967) и Ф. Belzer (1964–1968) ГАП органов с использованием плазмы или крови стала клинической реальностью.

Эффективность использования ГАП почек была не раз доказана в многоцентровых исследованиях, особенно в отношении ДРК. Так, крупнейший метаанализ 18 рандомизированных исследований (более 2200 перфузированных трансплантатов), которые были посвящены сравнению ПХХ и ГАП с использованием устройства LifePort (Organ Recovery Systems, США), показал, что ГАП с низким перфузионным давлением (20–30 мм рт. ст.) достоверно снижает частоту ОФТ и улучшает отдаленную выживаемость [41, 42].

Продолжая обсуждение ГАП почек, можно привести пример проспективного исследования с целью анализа ее влияния на исходы пересадок почек от ДРК со смертью мозга. Удивительно, но в этой когорте ГАП не показала существенного влияния на ОФТ. Фактически «традиционные» маркеры, такие как время холодовой ишемии, повторная трансплантация, оказались независимыми факторами, влияющими на начальную функцию почек после пересадки. Однако, несмотря на малую выборку пациентов, для почек от ДРК было характерно значительное преимущество с точки зрения годичной выживаемости, особенно у пациентов с развитием ОФТ после аппаратной перфузии, по сравнению с группой с ПХХ [42, 43].

Продолжительность времени холодового хранения и его воздействие как раз и являются той точкой приложения, где нормотермическая аппаратная перфузия (НАП) может потенциально оказать значительное воздействие на результаты пересадок. Клинический и экспериментальный опыт, накопленный к настоящему времени, показал многообещающие результаты, свидетельствующие о том, что НАП представляет собой полноценную альтернативу ПХХ и ГАП. Убедительные данные, демонстрирующие превосходство НАП над ПХХ в сохранении почек, основаны на серии клинических и экспериментальных исследований группы из Кембриджского университета [44–48].

Ею же инициировано многоцентровое исследование в Великобритании с целью изучения влияния НАП почек, полученных от АСД, на развитие ОФТ [49].

В клинической трансплантации до сих пор не применяется метод продленной НАП почек. Обнадешивающие результаты использования длительной НАП почек были получены J.M. Kathis и соавт. (2017) в Университете Торонто при помощи экспериментальной свиной модели. Показано, что более длительные периоды НАП (до 16 ч) превосходят ПХХ и кратковременную НАП с точки зрения как морфологического повреждения (канальцевого некроза), так и посттрансплантационной функции органов [50].

Первые результаты длительной НАП не пересаженных почек человека были опубликованы А. Weissenbacher и соавт. в 2019 г. и показали, что применение 24-часовой НАП с использованием полностью автоматизированного прототипа позволяет сохранять и даже улучшать морфологическую структуру почек [51].

Вопрос по поводу места НАП в рамках всего процесса сохранения почек, скорее всего, в комбинации с непрерывной НАП как в организме донора, так и на этапе изолированной перфузии до момента пересадки или предтрансплантационной НАП остается открытым.

Исключение периода холодовой ишемии и его негативного влияния на результат трансплантации с возможностью оценки жизнеспособности должно помочь в принятии решения относительно «приемлемости» органа [52].

Аппаратная перфузия печени

До изобретения способа простого холодового хранения в начале 1970-х гг. аппаратная перфузия донорских органов была золотым стандартом сохранения печеночных трансплантатов [53, 54].

Глобальный дефицит донорских органов в течение двух последних десятилетий привел к увеличению количества случаев изъятия печени от ДРК. Это трансплантаты, полученные от доноров с необратимой остановкой кровообращения, выраженным стеатозом печени (более 30%), от пожилых доноров, а также трансплантаты с длительным периодом холодового хранения. Такие донорские органы более восприимчивы к ишемической травме в процессе холодового хранения, что может существенно увеличивать риск развития ранней дисфункции трансплантата и осложнений со стороны желчных путей в послеоперационном периоде [55].

J.V. Guarrera и соавт. (2015) и P. Dutkowski и соавт. (2015) при пересадке печени от ДРК, включая АСД,



после ГАП с оксигенацией независимо и синхронно показали значительные преимущества метода перед ПХХ в плане снижения частоты ишемической холангиопатии и увеличения годичной выживаемости трансплантатов [56, 57]. Интересно, что R. van Rijn и соавт. продемонстрировали 11-кратное увеличение содержания клеточного АТФ в течение двухчасовой оксигенированной двойной ГАП (артериальной и портальной) [58].

В недавних исследованиях X. Muller и соавт., A. Schlegel и соавт. демонстрируется значимый потенциал ГАП с оксигенацией для достижения впечатляющих результатов трансплантаций печени от АСД – 94% пятилетней выживаемости трансплантатов [59, 60]. Однако эти исследования ограничены использованием ретроспективных данных для контрольных групп.

Комбинация ГАП и НАП печени, по мнению Y.L. Boteon и соавт., может снижать уровень провоспалительных медиаторов в органе, а также способствовать лучшему восстановлению метаболизма и функции пересаженной печени [61].

Потенциальная роль ГАП в оценке жизнеспособности печени остается недоказанной, особенно в отношении терапевтического воздействия на орган, а также проведения перфузии стеатотической печени [56]. Так, Q. Liu и соавт. в эксперименте на крысах показали возможность снижения степени стеатоза после субнормотермической аппаратной перфузии до 20 °С [62].

Отметим: из-за высокого метаболизма в условиях нормотермии печень требует усиленного снабжения кислородом, которое не может быть достигнуто лишь за счет гипербарической оксигенации перфузата (через половолоконный мембранный оксигенатор) [63].

В идеале НАП необходимо начинать сразу же после извлечения органа, чтобы избежать любого дополнительного холодового ишемического повреждения. Это подтверждается экспериментальными исследованиями на свиньях, которые продемонстрировали, что ПХХ до проведения НАП увеличивает повреждение печени и ухудшает ее метаболическую функцию после трансплантации [64].

Недавно было опубликовано первое европейское многоцентровое рандомизированное клиническое исследование [65]. В нем сопоставлены результаты трансплантаций 121 печени после НАП с использованием аппарата Metra™ (OrganOx, Великобритания) и 101 после ПХХ. Исследование показало значительное снижение пикового значения аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови реципиента в группе НАП, что свидетельствует о меньшей степени ИРП.

В исследовании C.J. Watson и соавт. (2017) улучшение ранней функции печени после НАП происходило при значительно более длительном времени холодового хранения, что следует признать существенным преимуществом использования НАП [66].

Способность НАП повышать коэффициент использования органов от субоптимальных доноров до 50%, скорее всего, связана с возможностью объективизировать оценку функции печени во время НАП до трансплантации, что повышает уверенность хирурга-трансплантолога, несмотря на исходно высокие донорские риски [67].

Снижение лактата, восстановление метаболизма глюкозы, поддержание рН, выделение желчи и снижение уровня трансаминаз во время НАП были определены как предикторы благоприятного исхода трансплантации и получили название «Кембриджские критерии». Кембриджская группа также недавно изучила состав желчи и показала, что рН желчи, концентрация глюкозы и бикарбоната более показательны в качестве маркеров повреждения желчных протоков, чем объем выделяемой желчи [68–70].

Первые результаты применения субнормотермической перфузии трансплантатов печени *ex vivo*, от пересадки которых решено было отказаться, представлены V.G. Bruinsma и соавт. [71]. Авторы наблюдали увеличение внутриклеточной АТФ во время перфузии даже после продолжительного ПХХ (8–15 ч). Было отмечено усиление метаболической активности в течение первого часа «согревания» трансплантата, что подтверждено повышением поглощения кислорода, нормализацией уровня лактата и восстановлением АТФ, а также секрецией мочевины и альбумина. В то же время маркеры повреждения клеток увеличились умеренно.

НАП выступает потенциальной платформой для структурной и функциональной реабилитации донорской печени *ex situ* при исходном наличии жировой болезни (стеатоза) [18, 72].

Аппаратная изолированная перфузия легких

Клиническое применение НАП легких *ex vivo* было изучено в 1980-х гг. R.L. Hardesty и B.P. Griffith (1987), но от широкого ее использования было решено отказаться ввиду высокой летальности в результате применения [73].

Первая трансплантация легкого от АСД после аппаратной перфузии *ex vivo* проведена в Швеции под руководством S. Steen в 2001 г. [74]. Спустя несколько лет австрийская группа под руководством W. Klepetko сообщила уже о 13 случаях трансплантации легких от ДРК после изолированной



перфузии [75]. В исследовании S. Lindstedt и соавт. (2011) через 2 года после пересадки легких с применением перфузии *ex vivo* выживаемость реципиентов составила 66,7% [76].

Важные клинические результаты перфузии легких *ex vivo* были получены также командой из Торонто. М. Сурел и соавт. (2012) проанализировали 50 пересадок легких после аппаратной изолированной перфузии. В результате было показано, что после перфузии легких средний уровень $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ повысился с 334 до 400 мм рт. ст. Частота дисфункций легочных трансплантатов, время до экстубации после операции и выживаемость через 30 дней были сопоставимы с контрольной группой [77]. В 2015 г. эта же команда опубликовала результаты пятилетнего наблюдения 63 реципиентов легких после изолированной аппаратной перфузии, при этом выживаемость реципиентов и качество их жизни были сопоставимы с обычными трансплантациями, выполненными за тот же период наблюдения [78].

После новаторских работ шведских и канадских ученых другие группы начали реализацию собственных программ изолированной перфузии легких, используя либо протокол Лунда (Швеция) [79–81], либо протокол Торонто (Канада) [82–84]. Первый французский опыт (госпиталь Foch) был представлен в 2014 г. После 32 процедур аппаратной перфузии легких, от которых исходно отказались 11 французских центров трансплантации, была пересажена 31 пара легких с годичной выживаемостью 93%, в сравнении с 91% у 81 реципиента обычных легких [83].

Несмотря на отсутствие достоверных преимуществ метода аппаратной перфузии *ex vivo*, его дороговизну, сложность в исполнении, большинство авторов приходят к выводу, что перфузия легких *ex vivo* незаменима для оценки качества трансплантатов в случае использования ДРК и АСД, особенно когда нет полной клинической информации о состоянии легких на момент смерти. Кроме того, этот метод перспективен для «лечебных» перфузий «поврежденных» изолированных легких с целью их модификации как на гистоморфологическом, так и на молекулярно-генетическом уровне с использованием мезенхимальных стволовых клеток [85–87].

Аппаратная перфузия сердца

С тех пор как С. Barnard в 1967 г. впервые пересадил сердце человеку от донора с необратимой остановкой кровообращения [88], сохраняется научный и клинический интерес к аппаратной перфузии сердца *ex vivo*.

Недавние доклинические исследования с ГАП подтверждают, что она обеспечивает превосходную сохранность донорского сердца по сравнению с ПХХ с точки зрения функции левого желудочка, целостности кардиомиоцитов и запасов энергии [89, 90]. Аппарат для ГАП сердца был разработан и апробирован в эксперименте на свиньях, после чего выполнена первая успешная пересадка человеческого сердца с его использованием [91].

В нескольких экспериментальных исследованиях была проведена оценка эффективности НАП донорского сердца оксигенированной кровью для поддержания стабильного метаболизма в миокарде [92, 93]. Повышенный уровень лактата в исходе аппаратной перфузии был значимым предиктором первичной дисфункции трансплантата [94]. НАП сердца *ex vivo* в течение 12 часов показала потенциальную возможность восстановления функции сердца и сохранения функции эндотелиальных клеток [95, 96].

Эти исследования положили начало разработке клинических устройств для перфузии сердца *ex vivo*. Компанией Organ Care System было предложено первое и на данный момент единственное современное клиническое устройство, способное поддерживать работу донорского сердца вне организма в физиологическом состоянии перед трансплантацией, – OCS™ Heart (TransMedics, США).

В 2015 г. А. Ardehali и соавт. сообщили о результатах первого клинического исследования (PROCEED II) в области трансплантации сердца для оценки эффективности и безопасности этой новой технологии. В исследование 10 центров трансплантации сердца в США и Евросоюзе были включены реципиенты донорских сердец, перфузированных либо с помощью аппарата OCS ($n=67$), либо с помощью ПХХ ($n=63$). Показано, что выживаемость пациентов в течение 30 дней составила 94 и 97% соответственно ($p=0,45$). Восемь (13%) пациентов в группе OCS и 9 (14%) в группе холодового хранения имели серьезные осложнения [97]. Однако в редакционном комментарии журнала “Lancet” клиническая ценность этой новой технологии для стандартного сохранения сердца была поставлена под сомнение. Некоторые сердца, которые первоначально признавались приемлемыми для трансплантации, в конечном итоге не были пересажены. Кроме того, в этом случае требуется дополнительная хирургическая и техническая поддержка, обслуживание и надлежащая транспортировка, которые неизбежно имеют более высокую стоимость, чем те, которые необходимы для ПХХ [98].

В то же время сторонники аппаратной перфузии считают, что перфузия сердца *ex situ* способна



повысить жизнеспособность донорских органов за счет уменьшения ишемической травмы, зависящей от времени холодовой и тепловой ишемии [99].

Недавний успех клинической трансплантации сердца от доноров после остановки кровообращения повысил интерес к НАП сердца *ex vivo* в качестве инструмента, позволяющего оценить до трансплантации восстановление сердца после гипоксической остановки и последующую его функциональную работоспособность [93]. Имеются сообщения о серии случаев трансплантации сердца от доноров после остановки кровообращения с удовлетворительной выживаемостью трансплантатов и реципиентов на ранних сроках после пересадки [100, 101].

S.S.L. Tsui и G.C. Oniscu (2017) сообщили о новом методе оценки эффективности работы сердца, восстановленного у донора с остановкой кровообращения. Расширенная торакоабдоминальная НРП с помощью веноартериальной ЭКМО позволяет осуществить метаболическое и функциональное восстановление и последующую оценку «остановившегося» сердца в теле донора. Выдвигается предположение, что торакоабдоминальная НРП в будущем может стать новым золотым стандартом в оценке и использовании органов от АСД [102].

Перспективы применения аппаратной перфузии

По-видимому, взрывной рост интереса к аппаратным перфузионным методам в области сохранения органов, о чем свидетельствует возрастающее число публикаций, базирующихся на клинических исследованиях, уже в ближайшее время позволит использовать эти технологии рутинно. Вопрос применения аппаратной перфузии торакальных органов остается открытым. По результатам текущих исследований в ближайшее время будет понятно место аппаратной перфузии *ex vivo* и *in situ* в оценке как функционального состояния, так и возможного лечения жизненно важных экстракренальных органов.

Особый интерес вызывает возможность использования во время перфузии новых лекарственных препаратов для восстановления и иммуномодуляции поврежденных органов. Наиболее перспективным в этом отношении представляется использование нормотермических режимов и воспроизведение или моделирование физиологических условий. Кроме того, НАП может стать платформой для изучения и снижения иммуногенности органа, что позволит индивидуализировать режимы иммуносупрессии в соответствии с исходным статусом реципиента. Такой подход даст возможность

использовать биологические молекулы, стволовые клетки или гены на уровне изолированного органа и влиять на результат пересадки еще до ее выполнения. В отношении разрушительного каскада молекулярных событий ИРП оптимальной системой для его предотвращения также могла бы служить НАП с таргетной доставкой лекарственных препаратов на основе наночастиц [103].

Метод НРП в теле донора, вероятнее всего, будет либо связующим звеном между несколькими методами сохранения, либо использоваться для подготовки органов до момента изъятия путем удаления факторов и медиаторов повреждения, выделяющихся в процессе умирания как у ДСМ, так и у АСД [52].

Консолидирующим направлением в отношении использования аппаратной перфузии следует считать работу, которая была реализована в 2014 г. учеными В.А. Whitson и S.M. Black из Университета штата Огайо. Они предложили концепцию создания региональных центров оценки и восстановления органов, которая при нынешних достижениях в области аппаратной перфузии, молекулярной биологии и биомедицинской инженерии приведет к следующей эволюционной ступени в трансплантации органов [104].

Потенциал системного подхода применения технологии *ex vivo* был недавно проиллюстрирован работой С.Н. Wigfield и соавт., где поврежденные донорские легкие были транспортированы в центр восстановления и сохранения органов в Университете Торонто, а затем после их оценки с помощью аппаратной перфузии *ex vivo* перемещены обратно в центр трансплантации и успешно пересажены. Общее время ишемии при этом составило 15 ч 20 мин [105].

Заключение

Из-за усугубляющегося глобального дефицита донорских органов трансплантационное сообщество продолжает вносить изменения в стратегию дооперационной селекции доноров, получения, распределения и сохранения органов, что в целом создает предпосылки для использования альтернативных источников донорских органов. К основным ограничениям жизнеспособности трансплантатов, полученных от ДРК или АСД, относятся прижизненные дегенеративные изменения, связанные с возрастом донора и сопутствующими заболеваниями (фиброз интерстиция, гломерулосклероз, атеросклеротическое поражение артериол, жировой гепатоз и др.) и ИРП, неизбежно сопровождающие эксплантацию и пересадку органов. Эти повреждения могут значительно снижать потенциал



восстановления функции таких органов и их долгосрочную выживаемость. Таким образом, медицинское решение вопроса дефицита донорских органов сейчас в основном сводится к внедрению технологий, позволяющих модифицировать любой поврежденный и/или измененный донорский орган, от использования которого ранее было принято отказываться, до состояния приемлемости его для трансплантации. Необходимость смены парадигмы в донорстве органов, заключающейся в рутинном использовании портативных аппаратов восстановления кровообращения *in situ* в организме скончавшегося человека и *ex vivo* для реанимации и лечения органов перед их пересадкой, очевидна. Прежняя модель ПХХ трансплантатов постепенно уступает место применению различных перфузионных методов восстановления и сохранения жизнеспособности донорских органов. Недавно опубликованные систематические обзоры и мета-анализы убедительно свидетельствуют о преимуществах ГАП в отношении ОФТ, краткосрочной и длительной выживаемости почечных трансплантатов [106–108]. Возможно, в недалеком будущем трансплантационные центры будут оснащены парком аппаратов для перфузии органов с индивидуализацией схем перфузионной реабилитации

в зависимости от вида и состояния органа, что позволит объективно прогнозировать исход трансплантации еще до ее выполнения.

Несколько компаний в настоящее время вывели на медицинский рынок аппараты для обеспечения перфузии *ex vivo* для таких органов, как легкие, сердце, печень или почки. Эти устройства могут использоваться в том числе и для транспортировки органов, что создает условия для их гипотермического или нормотермического сохранения сразу же после изъятия, а также непрерывного мониторинга и оценки функции трансплантата на пути от донора к реципиенту. Они продемонстрировали обнадеживающие результаты в экспериментальных и клинических исследованиях трансплантации печени [109–111]. Нормотермическая аппаратная перфузия – перспективная научно-практическая платформа, которая позволяет проводить предтрансплантационную функциональную оценку и восстановление донорских органов, тем самым обеспечивая более эффективное использование трансплантатов и улучшая результаты трансплантаций. Безусловно, сохраняется потребность в проведении дальнейших крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли равный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3 Suppl 4:114–25. doi: 10.1034/j.1600-6143.3.s4.11.x.
2. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, Garrity ER, Roberts JP, Wynn JJ, Metzger RA, Freeman RB, Port FK, Merion RM, Love RB, Busuttill RW, Delmonico FL. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant.* 2002;2(8):701–11. doi: 10.1034/j.1600-6143.2002.20804.x.
3. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Castro S, Foutz J, Wainright JL, Snyder JJ, Kasiske BL, Israni AK. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2020;20 Suppl s1:20–130. doi: 10.1111/ajt.15672.
4. Chen SS, Pankratz VS, Litvinovich I, Al-Odat RT, Unruh ML, Ng YH. Expanded Criteria Donor Kidneys With Kidney Donor Profile Index \leq 85%: Are We Doing Enough to Counsel Our Patients? *Transplant Proc.* 2020;52(1):54–60. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.11.005.
5. Brasile L, Stubenitsky BM, Haisch CE, Kon M, Kootstra G. Repair of damaged organs in vitro. *Am J Transplant.* 2005;5(2):300–6. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00682.x.
6. Бягненко СФ, Мойсюк ЯГ, Скворцов АЕ, Резник ОН. Реабилитация донорских органов. Направление в консервации или новая парадигма трансплантологии? *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2009;11(3):17–29. doi: 10.15825/1995-1191-2009-3-17-29. [Bagnenko SF, Moysyuk YG, Skvortsov AE, Reznik ON. [Rehabilitation of organ from deceased donors. New preservation trend or new paradigm in transplantology?]. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2009;11(3):17–29. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2009-3-17-29.]
7. van Golen RF, Reiniers MJ, Olthof PB, van Gulik TM, Heger M. Sterile inflammation in hepatic ischemia/reperfusion injury: present concepts and potential therapeutics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(3):394–400. doi: 10.1111/jgh.12072.
8. Vollmar B, Glasz J, Post S, Menger MD. Role of microcirculatory derangements in manifestation of portal triad cross-clamping-induced hepatic reperfusion injury. *J Surg Res.* 1996;60(1):49–54. doi: 10.1006/jsre.1996.0009.
9. Land WG. The Role of Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Human Diseases: Part II: DAMPs as diagnostics, prognostics and therapeutics in clinical medicine. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2015;15(2):e157–70.
10. Olschewski P, Hunold G, Eipel C, Neumann U, Schöning W, Schmitz V, Vollmar B, Neuhäus P, Puhl G. Improved microcirculation by low-viscosity histidine-tryptophan-ketoglutarate graft flush and subsequent cold storage in University of Wisconsin solution: results of an orthotopic rat liver transplantation model. *Transpl Int.* 2008;21(12):1175–80. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00741.x.
11. Jassem W, Xystrakis E, Ghnewa YG, Yuksel M, Pop O, Martinez-Llordella M, Jabri Y, Huang X,



- Lozano JJ, Quaglia A, Sanchez-Fueyo A, Cousins CC, Rela M, Friend P, Heaton N, Ma Y. Normothermic Machine Perfusion (NMP) Inhibits Proinflammatory Responses in the Liver and Promotes Regeneration. *Hepatology*. 2019;70(2):682–95. doi: 10.1002/hep.30475.
12. Corso CO, Okamoto S, Leiderer R, Messmer K. Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock. *J Surg Res*. 1998;80(2): 210–20. doi: 10.1006/jsre.1998.5426.
13. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A. Hydrogen sulfide and endothelium-dependent vasorelaxation. *Molecules*. 2014;19(12):21183–99. doi: 10.3390/molecules191221183.
14. Worku D, Laluf S, McGee J, Goswami M, Van-Meter K, Slakey DP. P-selectin expression in cold preserved kidneys in University of Wisconsin and histidine-tryptophan-ketoglutarate solutions. *J Surg Res*. 2011;169(1):125–31. doi: 10.1016/j.jss.2009.09.021.
15. Selzner N, Selzner M, Jochum W, Amann-Vesti B, Graf R, Clavien PA. Mouse livers with macrosteatosis are more susceptible to normothermic ischemic injury than those with microsteatosis. *J Hepatol*. 2006;44(4):694–701. doi: 10.1016/j.jhep.2005.07.032.
16. Koneru B, Dikdan G. Hepatic steatosis and liver transplantation current clinical and experimental perspectives. *Transplantation*. 2002;73(3): 325–30. doi: 10.1097/00007890-200202150-00001.
17. Demos DS, Iyengar A, Bryner BS, Gray BW, Hoffman HR, Cornell MS, Wilkinson JE, Mazur DE, Bartlett RH, PUNCH JD, Rojas-Peña A. Successful Porcine Renal Transplantation After 60 Minutes of Donor Warm Ischemia: Extracorporeal Perfusion and Thrombolytics. *ASAIO J*. 2015;61(4): 474–9. doi: 10.1097/MAT.0000000000000228.
18. Banan B, Watson R, Xu M, Lin Y, Chapman W. Development of a normothermic extracorporeal liver perfusion system toward improving viability and function of human extended criteria donor livers. *Liver Transpl*. 2016;22(7):979–93. doi: 10.1002/lt.24451.
19. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AH, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the shed-dases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):389–402. doi: 10.1111/bcp.12629.
20. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature*. 1990;346(6283):425–34. doi: 10.1038/346425a0.
21. Stone JP, Sevenoaks H, Sjöberg T, Steen S, Yonan N, Fildes JE. Mechanical removal of dendritic cell-generating non-classical monocytes via ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(8):864–9. doi: 10.1016/j.healun.2014.03.005.
22. Chatauret N, Coudroy R, Delpuch PO, Vandebrouck C, Hosni S, Scepti M, Hauet T. Mechanistic analysis of nonoxygenated hypothermic machine perfusion's protection on warm ischemic kidney uncovers greater eNOS phosphorylation and vasodilation. *Am J Transplant*. 2014;14(11): 2500–14. doi: 10.1111/ajt.12904.
23. Gallinat A, Fox M, Lüer B, Efferz P, Paul A, Minor T. Role of pulsatility in hypothermic reconditioning of porcine kidney grafts by machine perfusion after cold storage. *Transplantation*. 2013;96(6):538–42. doi: 10.1097/TP.0b013e31829c24e2.
24. Buchs JB, Lazeyras F, Ruttimann R, Nastasi A, Morel P. Oxygenated hypothermic pulsatile perfusion versus cold static storage for kidneys from non heart-beating donors tested by inline ATP resynthesis to establish a strategy of preservation. *Perfusion*. 2011;26(2):159–65. doi: 10.1177/0267659110387184.
25. Schlegel A, Kron P, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic Oxygenated Perfusion (HOPE) downregulates the immune response in a rat model of liver transplantation. *Ann Surg*. 2014;260(5):931–7; discussion 937–8. doi: 10.1097/SLA.0000000000000941.
26. Hosgood SA, van Heurn E, Nicholson ML. Normothermic machine perfusion of the kidney: better conditioning and repair? *Transpl Int*. 2015;28(6):657–64. doi: 10.1111/tri.12319.
27. Naesens M, Sarwal MM. Molecular diagnostics in transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(10): 614–28. doi: 10.1038/nrneph.2010.113.
28. Karangwa SA, Dutkowski P, Fontes P, Friend PJ, Guarrera JV, Markmann JF, Mergental H, Minor T, Quintini C, Selzner M, Uygun K, Watson CJ, Porte RJ. Machine Perfusion of Donor Livers for Transplantation: A Proposal for Standardized Nomenclature and Reporting Guidelines. *Am J Transplant*. 2016;16(10):2932–42. doi: 10.1111/ajt.13843.
29. Petrenko A, Carnevale M, Somov A, Osorio J, Rodríguez J, Guibert E, Fuller B, Froghi F. Organ Preservation into the 2020s: The Era of Dynamic Intervention. *Transfus Med Hemother*. 2019;46(3):151–72. doi: 10.1159/000499610.
30. British Transplantation Society, Intensive Care Society. Donation after Circulatory Death: report of a consensus meeting [Internet]. 2010 Jun. Available from: https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/1360/donation-after-circulatory-death-dcd_consensus_2010.pdf.
31. Скворцов АЕ, Логинов ИВ, Кукушкин АА, Ананьев АН, Кутенков АА, Кузьмин ДО, Дайнеко ВС, Ульянкина ИВ, Шиганов МЮ, Резник ОН. Доноры с необратимой остановкой сердца: полноценный ресурс ренальной трансплантации. *Нефрология*. 2016;20(6): 90–100. doi: 10.24884/1561-6274-2016-20-6-8-17. [Skvortsov AE, Loginov IV, Kukushkin AA, Ananiev AN, Kutenkov AA, Kuzmin DO, Daineko VS, Uljankina IV, Shiganov MY, Reznik ON. [Donors with cardiac death: full resource of kidney transplantation]. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(6):90–100. Russian. doi: 10.24884/1561-6274-2016-20-6-8-17.]
32. Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Njoku MJ, Kuo PC, Bartlett ST. Successful emergency transplantation of a liver allograft from a donor maintained on extracorporeal membrane oxygenation. *Transplantation*. 1997;63(6):910–1. doi: 10.1097/00007890-199703270-00021.
33. Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P, Corinne A, Muehlbacher F, Brezovsky P, Costa AN, Rozenental R, Matesanz R; European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation. Council of Europe (CD-P-TO). Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int*. 2011;24(7):676–86. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01257.x.
34. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Ruiz A, Mestres N, Calatayud D, Paredes D, Rodríguez C, Fuster J, Navasa M, Rimola A, Taurá P, García-Valdecasas JC. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(1): 162–70. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03834.x.
35. Watson CJ, Hunt F, Messer S, Currie I, Large S, Sutherland A, Crick K, Wigmore SJ, Fear C, Cornateanu S, Randle LV, Terrace JD, Upponi S, Taylor R, Allen E, Butler AJ, Oniscu GC. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant*. 2019;19(6):1745–58. doi: 10.1111/ajt.15241.
36. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruiz P, Gastaca M, Rivas JI, Gómez M, Sánchez B, Santoyo J, Ramírez P, Parrilla P, Marín LM, Gómez-Bravo MÁ, García-Valdecasas JC, López-Monclús J, Bosca A, López-Andújar R, Fundora-Suárez J, Villar J, García-Sesma Á, Jiménez C, Rodríguez-Laíz G, Lladó L, Rodríguez JC, Barrera M, Charco R, López-Baena JA, Briceño J, Pardo F, Blanco G, Pacheco D, Domínguez-Gil B, Sánchez Turrión V, Fondevila C. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol*. 2019;70(4):658–65. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.013.
37. Del Río F, Andrés A, Padilla M, Sánchez-Fruetoso AI, Molina M, Ruiz Á, Pérez-Villares JM, Peiró LZ, Aldabó T, Sebastián R, Miñambres E, Pita L, Casares M, Galán J, Vidal C, Terrón C, Castro P, Sanroma M, Coll E, Domínguez-Gil B; Spanish Group for the Study of Donation after Circulatory Death. Kidney transplantation from donors after uncontrolled circulatory death: the Spanish experience. *Kidney Int*. 2019;95(2): 420–8. doi: 10.1016/j.kint.2018.09.014.
38. Demiselle J, Augusto JF, Videcoq M, Legeard E, Dubé L, Templier F, Renaudin K, Sayegh J, Karim G, Blanco G, Dantal J. Transplantation of kidneys from uncontrolled donation after circulatory determination of death: comparison with brain death donors with or without extended criteria and impact of normothermic regional perfusion. *Transpl Int*. 2016;29(4):432–42. doi: 10.1111/tri.12722.
39. Скворцов АЕ, Багненко СФ, Комаев СС, Теплов ВМ, Колачев ИИ, Щуров АЮ, Меркулов АЛ, Филатов ВП, Бойков АА, Резник ОН. Первый в Российской Федерации случай успешной трансплантации печени и почек от донора с внесоспиральной необратимой остановкой сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;21(1): 88–95. doi: 10.15825/1995-1191-2019-1-88-



95. [Skvortsov AE, Bagnenko SF, Komedev SS, Teplov VM, Kolachev II, Shchurov AY, Merkulov AL, Filatov VP, Boykov AA, Reznik ON. [First Russian experience of liver and kidneys transplantation obtained from the donor with out-of-hospital irreversible cardiac arrest]. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019;21(1):88–95. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2019-1-88-95.]
40. He X, Guo Z, Zhao Q, Ju W, Wang D, Wu L, Yang L, Ji F, Tang Y, Zhang Z, Huang S, Wang L, Zhu Z, Liu K, Zhu Y, Gao Y, Xiong W, Han M, Liao B, Chen M, Ma Y, Zhu X, Huang W, Cai C, Guan X, Li XC, Huang J. The first case of ischemia-free organ transplantation in humans: A proof of concept. *Am J Transplant*. 2018;18(3):737–44. doi: 10.1111/ajt.14583.
41. O'Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR, Morris PJ. Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. *Br J Surg*. 2013;100(8):991–1001. doi: 10.1002/bjs.9169.
42. Treckmann J, Moers C, Smits JM, Gallinat A, Maathuis MH, van Kasterop-Kutz M, Jochmans I, Homan van der Heide JJ, Squifflet JP, van Heurn E, Kirste GR, Rahmel A, Leuvenink HG, Pirenne J, Ploeg RJ, Paul A. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. *Transpl Int*. 2011;24(6):548–54. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01232.x.
43. Kox J, Moers C, Monbaliu D, Strelniec A, Treckmann J, Jochmans I, Leuvenink H, Van Heurn E, Pirenne J, Paul A, Ploeg R. The Benefits of Hypothermic Machine Preservation and Short Cold Ischemia Times in Deceased Donor Kidneys. *Transplantation*. 2018;102(8):1344–50. doi: 10.1097/TP.0000000000002188.
44. Hosgood SA, Nicholson ML. The evolution of donation after circulatory death donor kidney repair in the United Kingdom. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(1):130–5. doi: 10.1097/MOT.0000000000000477.
45. Hosgood SA, Thompson E, Moore T, Wilson CH, Nicholson ML. Normothermic machine perfusion for the assessment and transplantation of declined human kidneys from donation after circulatory death donors. *Br J Surg*. 2018;105(4):388–94. doi: 10.1002/bjs.10733.
46. Hosgood SA, Nicholson ML. The first clinical case of intermediate ex vivo normothermic perfusion in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(7):1690–2. doi: 10.1111/ajt.12766.
47. Hosgood SA, Nicholson ML. Ex vivo normothermic perfusion of declined human kidneys after inadequate in situ perfusion. *Am J Transplant*. 2014;14(2):490–1. doi: 10.1111/ajt.12568.
48. Hosgood SA, Mohamed IH, Bagul A, Nicholson ML. Hypothermic machine perfusion after static cold storage does not improve the preservation condition in an experimental porcine kidney model. *Br J Surg*. 2011;98(7):943–50. doi: 10.1002/bjs.7481.
49. Hosgood SA, Saeb-Parsy K, Wilson C, Callaghan C, Collett D, Nicholson ML. Protocol of a randomised controlled, open-label trial of ex vivo normothermic perfusion versus static cold storage in donation after circulatory death renal transplantation. *BMJ Open*. 2017;7(1):e012237. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012237.
50. Kathis JM, Cen JY, Chun YM, Echeverri J, Linares I, Ganesh S, Yip P, John R, Bagli D, Mucsi I, Ghanekar A, Grant DR, Robinson LA, Selzner M. Continuous Normothermic Ex Vivo Kidney Perfusion Is Superior to Brief Normothermic Perfusion Following Static Cold Storage in Donation After Circulatory Death Pig Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):957–69. doi: 10.1111/ajt.14059.
51. Weissenbacher A, Lo Faro L, Boubriak O, Soares MF, Roberts IS, Hunter JP, Voyce D, Mikov N, Cook A, Ploeg RJ, Coussios CC, Friend PJ. Twenty-four-hour normothermic perfusion of discarded human kidneys with urine recirculation. *Am J Transplant*. 2019;19(1):178–92. doi: 10.1111/ajt.14932.
52. Jochmans I, Akhtar MZ, Nasralla D, Kocabayoglu P, Boffa C, Kaisar M, Brat A, O'Callaghan J, Pengel LH, Knight S, Ploeg RJ. Past, Present, and Future of Dynamic Kidney and Liver Preservation and Resuscitation. *Am J Transplant*. 2016;16(9):2545–55. doi: 10.1111/ajt.13778.
53. Collins GM, Halasz NA. Forty-eight hour ice storage of kidneys: importance of cation content. *Surgery*. 1976;79(4):432–5.
54. Starzl TE, Brettschneider L, Martin AJ Jr, Groth CG, Blanchard H, Smith GV, Penn I. Organ transplantation, past and present. *Surg Clin North Am*. 1968;48(4):817–38. doi: 10.1016/s0039-6109(16)38585-1.
55. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014;13(2):125–37. doi: 10.1016/s1499-3872(14)60023-0.
56. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Reznik E, Musat C, Lukose TI, Ratner LE, Brown RS Jr, Kato T, Emond JC. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of "orphan" extended criteria donor livers. *Am J Transplant*. 2015;15(1):161–9. doi: 10.1111/ajt.12958.
57. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalaria I, DeOliveira ML, Kron P, Clavien PA. First Comparison of Hypothermic Oxygenated Perfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. *Ann Surg*. 2015;262(5):764–70; discussion 770–1. doi: 10.1097/SLA.0000000000001473.
58. van Rijn R, Karimian N, Matton APM, Burlage LC, Westerkamp AC, van den Berg AP, de Kleine RHJ, de Boer MT, Lisman T, Porte RJ. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *Br J Surg*. 2017;104(7):907–17. doi: 10.1002/bjs.10515.
59. Muller X, Schlegel A, Würdinger M, Wendt M, Kron P, Eshmuninov D, Müllhaupt B, Clavien PA, Dutkowski P. Can hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) rescue futile DCD liver grafts? *HPB (Oxford)*. 2019;21(9):1156–65. doi: 10.1016/j.hpb.2019.01.004.
60. Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, Müllhaupt B, Perera MTPR, Isaac JR, Clavien PA, Muiesan P, Dutkowski P. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol*. 2019;70(1):50–7. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.005.
61. Boteon YL, Laing RW, Schlegel A, Wallace L, Smith A, Attard J, Bhogal RH, Neil DAH, Hübscher S, Perera MTPR, Mirza DF, Afford SC, Mergental H. Combined Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion Improves Functional Recovery of Extended Criteria Donor Livers. *Liver Transpl*. 2018;24(12):1699–715. doi: 10.1002/lt.25315.
62. Liu Q, Berendsen T, Izamis ML, Uygun B, Yarmush ML, Uygun K. Perfusion defatting at subnormothermic temperatures in steatotic rat livers. *Transpl Proc*. 2013;45(9):3209–13. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.05.005.
63. Bellomo R, Marino B, Starkey G, Fink M, Wang BZ, Eastwood GM, Peck L, Young H, Houston S, Skene A, Opdam H, Jones R. Extended normothermic extracorporeal perfusion of isolated human liver after warm ischaemia: a preliminary report. *Crit Care Resusc*. 2014;16(3):197–201.
64. Nassar A, Liu Q, Farias K, D'Amico G, Buccini L, Urcuyo D, Kelly D, Hashimoto K, Eghtesad B, Uso TD, Miller C, Quintini C. Role of vasodilation during normothermic machine perfusion of DCD porcine livers. *Int J Artif Organs*. 2014;37(2):165–72. doi: 10.5301/ijao.5000297.
65. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, Chiochia V, Dutton SJ, Garcia-Valdecasas JC, Heaton N, Imber C, Jassem W, Jochmans I, Karani J, Knight SR, Kocabayoglu P, Malagò M, Mirza D, Morris PJ, Pallan A, Paul A, Pavel M, Perera MTPR, Pirenne J, Ravikumar R, Russell L, Upponi S, Watson CJE, Weissenbacher A, Ploeg RJ, Friend PJ; Consortium for Organ Preservation in Europe. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*. 2018;557(7703):50–6. doi: 10.1038/s41586-018-0047-9.
66. Watson CJ, Randle LV, Kosmoliaptsis V, Gibbs P, Allison M, Butler AJ. 26-hour Storage of a Declined Liver Before Successful Transplantation Using Ex Vivo Normothermic Perfusion. *Ann Surg*. 2017;265(1):e1–2. doi: 10.1097/SLA.0000000000001834.
67. Laing RW, Mergental H, Mirza DF. Normothermic ex-situ liver preservation: the new gold standard. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(3):274–80. doi: 10.1097/MOT.0000000000000414.
68. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Pley C, Randle L, Fear C, Crick K, Gimson AE, Allison M, Upponi S, Brais R, Jochmans I, Butler AJ. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant*. 2018;18(8):2005–20. doi: 10.1111/ajt.14687.
69. Matton APM, de Vries Y, Burlage LC, van Rijn R, Fujiyoshi M, de Meijer VE, de Boer MT, de Kleine RHJ, Verkade HJ, Gouw ASH, Lisman T, Porte RJ. Biliary Bicarbonate, pH, and Glucose Are Suitable Biomarkers of Biliary Viability During Ex Situ Normothermic Machine Perfusion of Human Donor Livers. *Transplantation*. 2019;103(7):1405–13. doi: 10.1097/TP.0000000000002500.



70. Laing RW, Mergental H, Yap C, Kirkham A, Whilku M, Barton D, Curbishley S, Boteon YL, Neil DA, Hübscher SG, Perera MTPR, Muiesan P, Isaac J, Roberts KJ, Cilliers H, Afford SC, Mirza DF. Viability testing and transplantation of marginal livers (VITTAL) using normothermic machine perfusion: study protocol for an open-label, non-randomised, prospective, single-arm trial. *BMJ Open*. 2017;7(11):e017733. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017733.
71. Bruinsma BG, Yeh H, Ozer S, Martins PN, Farmer A, Wu W, Saeidi N, Op den Dries S, Berendsen TA, Smith RN, Markmann JF, Porte RJ, Yarmush ML, Uygun K, Izamis ML. Subnormothermic machine perfusion for ex vivo preservation and recovery of the human liver for transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1400–9. doi: 10.1111/ajt.12727.
72. Eshmuninov D, Becker D, Bautista Borrego L, Hefti M, Schuler MJ, Hagedorn C, Muller X, Mueller M, Onder C, Graf R, Weber A, Dutkowski P, Rudolf von Rohr P, Clavien PA. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week. *Nat Biotechnol*. 2020;38(2):189–98. doi: 10.1038/s41587-019-0374-x.
73. Hardesty RL, Griffith BP. Autoperfusion of the heart and lungs for preservation during distant procurement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;93(1):11–8.
74. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet*. 2001;357(9259):825–9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04195-7.
75. Aigner C, Slama A, Hötzenecker K, Scheed A, Urbanek B, Schmid W, Nierscher FJ, Lang G, Klepetko W. Clinical ex vivo lung perfusion – pushing the limits. *Am J Transplant*. 2012;12(7):1839–47. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04027.x.
76. Lindstedt S, Eyjolfsson A, Koul B, Wierup P, Pierre L, Gustafsson R, Ingemansson R. How to recondition ex vivo initially rejected donor lungs for clinical transplantation: clinical experience from Lund university hospital. *J Transplant*. 2011;2011:754383. doi: 10.1155/2011/754383.
77. Cypel M, Yeung JC, Machuca T, Chen M, Singer LG, Yasufuku K, de Perrot M, Pierre A, Waddell TK, Keshavjee S. Experience with the first 50 ex vivo lung perfusions in clinical transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(5):1200–6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.08.009.
78. Tikkanen JM, Cypel M, Machuca TN, Azad S, Binnie M, Chow CW, Chaparro C, Hutcheon M, Yasufuku K, de Perrot M, Pierre AF, Waddell TK, Keshavjee S, Singer LG. Functional outcomes and quality of life after normothermic ex vivo lung perfusion lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(4):547–56. doi: 10.1016/j.healun.2014.09.044.
79. Fildes JE, Archer LD, Blaikley J, Ball AL, Stone JP, Sjöberg T, Steen S, Yonan N. Clinical Outcome of Patients Transplanted with Marginal Donor Lungs via Ex Vivo Lung Perfusion Compared to Standard Lung Transplantation. *Transplantation*. 2015;99(5):1078–83. doi: 10.1097/TP.0000000000000462.
80. Valenza F, Citerio G, Palleschi A, Vargiolu A, Fakhr BS, Confalonieri A, Nosotti M, Gatti S, Ravasi S, Vesconi S, Pesenti A, Blasi F, Santambrogio L, Gattinoni L. Successful Transplantation of Lungs From an Uncontrolled Donor After Circulatory Death Preserved In Situ by Alveolar Recruitment Maneuvers and Assessed by Ex Vivo Lung Perfusion. *Am J Transplant*. 2016;16(4):1312–8. doi: 10.1111/ajt.13612.
81. Wallinder A, Hansson C, Steen S, Hussein AA, Sjöberg T, Dellgren G. A simplified preservation method for lungs donated after cardiac death. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(5):528–35. doi: 10.1016/j.healun.2014.01.854.
82. 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):779–88. doi: 10.1093/ejcts/ezu228.
83. Sage E, Mussot S, Trebbia G, Puyo P, Stern M, Darteville P, Chapelier A, Fischler M; Foch Lung Transplant Group. Lung transplantation from initially rejected donors after ex vivo lung reconditioning: the French experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(5):794–9. doi: 10.1093/ejcts/ezu245.
84. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Cypel M, Keshavjee S. Ex-vivo lung perfusion. *Transpl Int*. 2015;28(6):643–56. doi: 10.1111/tri.12317.
85. Mordant P, Nakajima D, Kalaf R, Iskender I, Maahs L, Behrens P, Coutinho R, Iyer RK, Davies JE, Cypel M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Mesenchymal stem cell treatment is associated with decreased perfusate concentration of interleukin-8 during ex vivo perfusion of donor lungs after 18-hour preservation. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1245–54. doi: 10.1016/j.healun.2016.04.017.
86. 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. doi: 10.1097/MOT.0b013e32835c494f.
87. Stone ML, Zhao Y, Robert Smith J, Weiss ML, Kron IL, Laubach VE, Sharma AK. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate lung ischemia-reperfusion injury and enhance reconditioning of donor lungs after circulatory death. *Respir Res*. 2017;18(1):212. doi: 10.1186/s12931-017-0704-9.
88. World Health Organization. Global Glossary of Terms and Definitions on Donation and Transplantation [Internet]. Geneva; 2009. 15 p. Available from: <https://www.who.int/transplantation/activities/GlobalGlossaryonDonation-Transplantation.pdf?ua=1>.
89. Michel SG, La Muraglia GM 2nd, Madariaga ML, Titus JS, Selig MK, Farkash EA, Allan JS, Anderson LM, Madsen JC. Twelve-Hour Hypothermic Machine Perfusion for Donor Heart Preservation Leads to Improved Ultrastructural Characteristics Compared to Conventional Cold Storage. *Ann Transplant*. 2015;20:461–8. doi: 10.12659/AOT.893784.
90. Van Caenegem O, Beauloye C, Bertrand L, Horman S, Lepropre S, Sparavier G, Vercurysse J, Bethuyne N, Poncelet AJ, Gianello P, Demuylder P, Legrand E, Beaurin G, Bontemps F, Jacquet LM, Vanoverschelde JL. Hypothermic continuous machine perfusion enables preservation of energy charge and functional recovery of heart grafts in an ex vivo model of donation following circulatory death. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(5):1348–53. doi: 10.1093/ejcts/ezv409.
91. Steen S, Paskevicius A, Liao Q, Sjöberg T. Safe orthotopic transplantation of hearts harvested 24 hours after brain death and preserved for 24 hours. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50(3):193–200. doi: 10.3109/14017431.2016.1154598.
92. Garbade J, Krantz C, Aupperle H, Ullmann C, Lehmann S, Kempfert J, Borger MA, Dhein S, Gummert JF, Mohr FW. Functional, metabolic, and morphological aspects of continuous, normothermic heart preservation: effects of different preparation and perfusion techniques. *Tissue Eng Part C Methods*. 2009;15(2):275–83. doi: 10.1089/ten.tec.2008.0475.
93. Chien SF, Diana JN, Oeltgen PR, Salley R. Functional studies of the heart during a 24-hour preservation using a new autoperfusion preparation. *J Heart Lung Transplant*. 1991;10(3):401–8.
94. Hamed A, Tsui S, Huber J, Lin R, Poggio EC, Ardehali A. Serum Lactate Is a Highly Sensitive and Specific Predictor of Post Cardiac Transplant Outcomes Using the Organ Care System. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(2 Suppl):S71. doi: 10.1016/j.healun.2008.11.025.
95. Trahanas JM, Witer LJ, Alghanem F, Bryner BS, Iyengar A, Hirschl JR, Hoenerhoff MJ, Potkay JA, Bartlett RH, Rojas-Pena A, Owens GE, Bocks ML. Achieving 12 Hour Normothermic Ex Situ Heart Perfusion: An Experience of 40 Porcine Hearts. *ASAIO J*. 2016;62(4):470–6. doi: 10.1097/MAT.0000000000000382.
96. Hassanein WH, Zellos L, Tyrrell TA, Healey NA, Crittenden MD, Birjiniuk V, Khuri SF. Continuous perfusion of donor hearts in the beating state extends preservation time and improves recovery of function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(5):821–30. doi: 10.1016/S0022-5223(98)00452-8.
97. Ardehali A, Esmailian F, Deng M, Soltesz E, Hsieh E, Naka Y, Mancini D, Camacho M, Zucker M, LePrince P, Padera R, Kobashigawa J; PROCEED II trial investigators. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385(9987):2577–84. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60261-6.
98. Freed DH, White CW. Donor heart preservation: straight up, or on the rocks? *Lancet*. 2015;385(9987):2552–4. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60614-6.
99. LePrince P, Popov AF, Simon AR, Benk C, Siepe M. Ex vivo perfusion of the heart with the use of the Organ Care System. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(5):1318–20. doi: 10.1093/ejcts/ezw075.
100. Macdonald P, Verran D, O'Leary M, Cavazzoni E, Dhital K. Heart transplantation from donation after circulatory death donors. *Transplantation*. 2015;99(6):1101–2. doi: 10.1097/TP.0000000000000791.



101. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, Chew HC, Gao L, Doyle A, Hicks M, Kumarasinghe G, Soto C, Dinale A, Cartwright B, Nair P, Granger E, Jansz P, Jabbour A, Kotlyar E, Keogh A, Hayward C, Graham R, Spratt P, Macdonald P. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *Lancet*. 2015;385(9987):2585–91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60038-1.
102. Tsui SSL, Oniscu GC. Extending normothermic regional perfusion to the thorax in donors after circulatory death. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(3):245–50. doi: 10.1097/MOT.0000000000000413.
103. DiRito JR, Hosgood SA, Tietjen GT, Nicholson ML. The future of marginal kidney repair in the context of normothermic machine perfusion. *Am J Transplant*. 2018;18(10):2400–8. doi: 10.1111/ajt.14963.
104. Whitson BA, Black SM. Organ assessment and repair centers: The future of transplantation is near. *World J Transplant*. 2014;4(2):40–2. doi: 10.5500/wjt.v4.i2.40.
105. Wigfield CH, Cypel M, Yeung J, Waddell T, Alex C, Johnson C, Keshavjee S, Love RB. Successful emergent lung transplantation after remote ex vivo perfusion optimization and transportation of donor lungs. *Am J Transplant*. 2012;12(10):2838–44. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04175.x.
106. Leite RRA, Schanaider A, da-Fonseca ER, Xavier VL, de-Miranda LCD. [Machine perfusion versus cold storage in renal preservation of deceased donors with brain death: systematic review and meta-analysis]. *Rev Col Bras Cir*. 2019;46(2):e2079. Portuguese, English. doi: 10.1590/0100-6991e-20192079.
107. Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Talbot D, Wilson CH. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD011671. doi: 10.1002/14651858.CD011671.pub2.
108. Peng P, Ding Z, He Y, Zhang J, Wang X, Yang Z. Hypothermic Machine Perfusion Versus Static Cold Storage in Deceased Donor Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Artif Organs*. 2019;43(5):478–89. doi: 10.1111/aor.13364.
109. Zhang Y, Zhang Y, Zhang M, Ma Z, Wu S. Hypothermic machine perfusion reduces the incidences of early allograft dysfunction and biliary complications and improves 1-year graft survival after human liver transplantation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e16033. doi: 10.1097/MD.00000000000016033.
110. Nostedt JJ, Skubleny DT, Shapiro AMJ, Campbell S, Freed DH, Bigam DL. Normothermic Ex Vivo Machine Perfusion for Liver Grafts Recovered from Donors after Circulatory Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *HPB Surg*. 2018;2018:6867986. doi: 10.1155/2018/6867986.
111. Jiang X, Feng L, Pan M, Gao Y. Optimizing Livers for Transplantation Using Machine Perfusion versus Cold Storage in Large Animal Studies and Human Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9180757. doi: 10.1155/2018/9180757.

Preservation and perfusion rehabilitation of donor organs: achievements of the last decade

O.N. Reznik^{1,2,3} • A.E. Skvortsov^{1,2} • Ya.G. Moysyuk⁴

At present, it is widely recognized that machine perfusion allows for a decreased rate of delayed function of the renal graft and of the risk of liver graft early dysfunction. The aim of the review is to present the actual changes of the donor pool related to prevailing numbers of donors by expanded criteria, to determine the prospects of expanding of the available donor pool based on their selection, as well as development of functional rehabilitation and modification at tissue, cell and molecular levels with the help of perfusion technologies. The article presents the state-of-the-art view on the mechanisms of ischemic-reperfusion injury of donor organs, delineates the trends in the maintenance of their viability, and gives the literature data on the role and outlook of perfusion methods in organ transplantation. The authors provide the rationale for a comprehensive

systemic approach to the assessment of the functional status of a donor organ with any baseline parameters and discuss a number of theoretical provisions on the implementation of a personalized perfusion approach to ensure the availability of transplantation care.

Key words: organ donation and transplantation, ischemia-reperfusion, machine organ perfusion

For citation: Reznik ON, Skvortsov AE, Moysyuk YaG. Preservation and perfusion rehabilitation of donor organs: achievements of the last decade. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(3):193–206. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-038.

Received 17 July 2020; revised 24 August 2020; accepted 25 August 2020; published online 16 September 2020

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors have contributed equally to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before submission.

Oleg N. Reznik – MD, PhD, Head of Department of Transplantology and Organ Donation¹; Professor, Chair of Cardiovascular Surgery, Surgery Faculty²; Head of Department of Transplantology, Scientific Research Institute of Surgery and Emergency Medicine³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2770-1432>

✉ 3A Budapeshtskaya ul., Saint Petersburg, 192242, Russian Federation. Tel.: +7 (921) 935 51 91. E-mail: onreznik@gmail.com

Andrey E. Skvortsov – MD, PhD, Surgeon, Research Fellow, Department of Transplantology and Organ Donation¹; Assistant, Chair of Cardiovascular Surgery, Surgery Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5205-0331>

Yan G. Moysyuk – MD, PhD, Professor, Head of Department of Transplantology⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0002-9183>

¹ Saint-Petersburg I.I. Dzhaneldidze Research Institute of Emergency Medicine; 3A Budapeshtskaya ul., Saint Petersburg, 192242, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

³ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

⁴ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation