

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.61-089.843:616.61-005.4-008:616.12-78

С.Ф.Багненко, К.Ю.Сенчик*, А.Е.Скворцов, О.Н.Резник

КОНЦЕПЦИЯ ПЕРФУЗИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе» (дир. — чл.-кор. РАМН проф. С.Ф.Багненко); * ГНЦ России Центральный научно-исследовательский и опытно-конструкторский институт робототехники и технической кибернетики (дир. — чл.-кор. РАН проф. В.А.Лопота), Санкт-Петербург

Ключевые слова: аппаратная перфузия, консервация донорских органов, трансплантация органов, доноры с расширенными критериями, асистолические доноры.

Одним из самых значимых достижений в медицине XX в. является разработка методов лечения заболеваний, ранее неизбежно приводивших к гибели пациентов, с помощью пересадки органов. Необходимо отметить приоритет России в разработке этого вида лечения. Первую трансплантацию выполнил русский ученый Ю. Вороной в 1933 г., основные приемы были разработаны В.П.Демиховым.

Развитие хирургической техники и революционные открытия в иммуносупрессивной терапии на рубеже веков сделали в большинстве развитых стран повседневной реальностью пересадку сердца, печени, поджелудочной железы и почек. Однако при наличии юридической и технической возможности выполнения этих операций успехи трансплантологии привели к глобальному ее кризису, не имеющему национальных границ — во всем мире число нуждающихся в пересадке органов не соответствует числу донорских органов. Недостаток донорских органов сегодня можно рассматривать как болезнь, ежегодно уносящую жизнь тысяч пациентов [38].

По данным Российского диализного общества, к 2005 г. 16 483 пациента (114,9 на 1 млн населения против 293 на 1 млн населения в странах Евросоюза) в Российской Федерации находились на заместительной почечной терапии. При этом в нашей стране выполняются 3 трансплантации почки на 1 млн населения в год, что составляет менее 5–10% от потребности в трансплантации. В силу недоступности этого вида помощи регистры пациентов, нуждающихся в пересадке сердца, легких, печени, поджелудочной железы, не ведутся, пациенты обречены на гибель [4].

Смысл трансплантации сегодня — не в демонстрации возможностей хирургии, а в доступности этого вида медицинской помощи. Если достижением XX в. стала возможность выполнения трансплантаций, то достижением XXI в. должна стать их доступность.

В чем причина дефицита донорских органов? Не только в трудности восприятия проблемы посмертного донорства врачебной общественностью и обычными людьми. Одним из основных условий успешности трансплантации является хорошее состояние донорского органа, обеспечивающее не

только его функцию после пересадки, но жизнь и качество жизни реципиента. Однако в современных условиях ресурса родственного донорства недостаточно, а по условиям осуществления донорства от людей, погибших от травм и заболеваний головного мозга, что является общепринятой практикой, донорские органы и системы подвергаются существенным повреждениям в преагональном и агональном периодах, во время осуществления изъятия, что обусловлено недостаточным их кровоснабжением [17].

Патофизиология повреждения донорских органов на этапе эксплантации. Феномен ишемии-реперфузии и мобилизация лейкоцитов. Отсутствие кровотока в органе приводит к прекращению аэробного окисления глюкозы и жирных кислот. В анаэробных условиях происходит прекращение синтеза АТФ в ишемизированной клетке, что ведет к угнетению деятельности калий-натриевой помпы, нарушается внутриклеточный баланс жидкостей и ионов: хлор, кальций и вода диффундируют в клетку, а калий и магний — из нее. Возникают отек и набухание клетки, внутриклеточный калий и магний истощаются, а кальций способствует активации фосфолипазы А, ответственной за лизис клеточных мембран. Наступает дезинтеграция мембран органелл и самой клетки [2, 6, 23, 42]. Возрастает концентрация лактата и других недоокисленных продуктов вследствие возникающего анаэробного гликолиза, что также приводит к снижению клеточного pH и нарушению целостности лизосомальных мембран с высвобождением лизосомальных ферментов. Последние разрушают связи транспортных белков (трансферрин, ферритин) с входящими в их структуру ионами металлов (железо, медь). В течение нескольких минут в ишемизированных тканях накапливается большое количество гипоксантина и ксантиноксидазы. Это первая фаза ишемически-реперфузионных повреждений. Следующая фаза — реперфузионная. Высвободившиеся ионы металлов и кальция играют роль катализаторов в окислении гипоксантина (продукт распада АТФ) под влиянием ксантиноксидазы, а это приводит к лавинообразному увеличению свободных радикалов после реперфузии. Роль свободных радикалов в разрушении органических структур клеток и клеточных органелл хорошо известна [6, 26, 42].

Внимательный анализ литературы, посвященной проблемам проведения операций на остановленном сердце с применением искусственного кровообращения, показывает, что на современном этапе трансплантологами недостаточно

оценена роль лейкоцитов в повреждении трансплантата на всех этапах его получения. У доноров со смертью мозга, как показано рядом работ [42, 45], и у доноров с необратимой остановкой кровообращения в силу нестабильности гемодинамики и замедления кровотока повреждение эндотелия и активация лейкоцитов происходят еще до изъятия, носят универсальный характер. Повреждение трансплантата происходит при этом еще до начала консервации и тем более до повторного запуска кровотока [15, 24].

Каковы же основные этапы и цели мобилизации лейкоцитов при ишемии? Продуцируемые ишемизированным эндотелием молекулы адгезии, такие как ICAM-1, VCAM-1, Р-селектин и Е-селектин, приводят к связыванию полиморфноядерных лейкоцитов с поверхностью самого эндотелия — происходит адгезия к стенке кровеносного сосуда, и друг с другом [1, 10, 26].

Первая стадия адгезии заключается в выходе лейкоцита в пристеночный слой плазмы микрососуда, где происходит своеобразное «перекатывание» лейкоцита по внутренней стенке сосуда в направлении движения крови (rolling). Далее движение лейкоцитов все более замедляется (activation). Затем лейкоциты фиксируются к стенке сосуда (firm adhesion), после чего содержимое клетки «переливается» с помощью интегринов — разновидности молекул рецепторов CD11/CD18b [5], через поры в стенке сосуда в окружающие сосуд ткани и инфильтрируют весь орган, его паренхиму и интерстиций в целом [20, 26]. Массовая адгезия лейкоцитов к стенкам сосудов и друг к другу приводит в конечном счете к образованию крупных лейкоцитарных конгломератов, которые закупоривают просвет сосудов и резко ухудшают венозный отток. В поперечнике конгломераты достигают порой 20–50 мкм. В терминальный период кислородного голодания тканей, вплоть до полной остановки дыхания и сердечной деятельности, конгломераты достигают размеров до 80 мкм, что приводит к окклюзии сосудов все большего диаметра и к их резкой деформации. Этим впоследствии объясняется трудность или невозможность восстановления микроциркуляции при глубокой гипоксии [1]. Наибольшее значение при этом имеет время нестабильной гемодинамики, тепловой ишемии и происходящая при этом «мобилизация лейкоцитов», имеющая мишенью микроциркуляторное русло и эндотелий органа [26]. После запуска кровотока активированные нейтрофилы становятся главным источником продукции свободных радикалов, ферментов лизиса, происходит презентация антигенной информации прямым и непрямым путем, подключается эффекторное воздействие активированных Т-лимфоцитов. Возникают сценарии осложнений, которые включают в себя неспецифические воспалительные и иммунологические конфликты, приводящие к утере трансплантата в разные сроки в зависимости от степени выраженности нерешенной ишемически-реперфузионной травмы [19].

Таким образом, в снижении функциональных резервов донорского органа наиболее значимым является не только истощение энергетических запасов тканей при ишемии, а также редукция потенциала восстановления энергетического резерва из-за блокирования микроциркуляторного русла конгломератами лейкоцитов.

В нынешнюю эпоху эффективной иммуносупрессивной терапии судьба донорских органов, в том числе вероятность отказа от их пересадки, определяется в большей степени ишемически-реперфузионной травмой, возрастом и предшествующим хроническим повреждением органов, чем иммунными механизмами [17]. Кроме того, синергическое взаимодействие между неиммунными и иммунными механизмами повреждения трансплантата способствует активации иммунного ответа и снижает иммунологическую толерантность органа. Это комплексное повреждение исто-

щает потенциал восстановления органа, что приводит к хроническому ухудшению функции трансплантата.

Роль аппаратной перфузии органов в современной трансплантологии. Дефицит донорских органов часто бывает обусловлен возникновением экстренных ситуаций в клинической практике, когда необходимо решать: пригоден донорский орган к трансплантации или нет, есть ли возможность предоперационной оценки качества и перспектив органа? Сомнения принято решать в пользу потенциального реципиента. К пересадке предоставляются только органы идеального качества, именно поэтому их число и ограничено, а органы, качество которых может быть поставлено под сомнение, отвергаются. Между тем существует только один метод действенного определения пригодности трансплантата и воздействия на донорский орган после прекращения в нем кровообращения и после его эксплантации — это метод проведения аппаратной перфузии.

Аппаратные перфузионные методы консервации занимают в трансплантологии все более важное место. Следует отметить, что на сегодняшний день их использование отличается от замыслов 70-х годов, аппаратные методы не только позволяют увеличивать сроки хранения органов, но и проводить селекцию и диагностику органов, влиять на состояние сосудистого русла органа. В предыдущие годы было немало работ, посвященных обсуждению выгод применения аппаратной перфузии или простого холодового хранения в практике трансплантации органов [33, 39], но лишь с повсеместным началом использования доноров с расширенными критериями в качестве источника донорского материала [15, 32] стали очевидными и преимущества аппаратной перфузии, и новые ее задачи [3, 9, 11, 13, 14].

По данным ряда обширных обзоров [21, 22, 27, 30, 41], в современной практике донорства определяются несколько принципиальных направлений применения аппаратной перфузии — экстракорпоральная перфузия целого региона *in situ*, например, абдоминального, с применением аппарата искусственного кровообращения и перфузия отдельных органов *ex vivo* с применением органоспецифичных аппаратов [9, 11, 13, 28, 47]. В перфузии печени, например, применяются термины рециркуляция и реперфузия [46]. Речь в этом случае идет сначала о перфузии донорской печени аутологичной кровью с различными модификациями, а затем о перфузии печени в аппарате для консервации с обеспечением потока через систему воротной вены и через артериальное русло [38]. Все больший интерес вызывают программы нормотермической перфузии донорских органов [21, 22, 30], что является не совсем традиционным способом консервации, так как основным ее принципом долгое время считалось понижение кислородного запроса тканей за счет охлаждения [7]. Авторы считают, что применение нормотермической перфузии способно восстановить энергетический и функциональный потенциал поврежденного ишемией органа, в частности печени [21]. В современной литературе появляются сообщения о результатах применения аппаратной перфузии «поврежденных» донорских органов с удовлетворительными послеоперационными результатами [8, 12, 40, 44].

Основной целью применения всех этих сложных способов аппаратной перфузии органов как в теле донора, так и *ex vivo*, как в эксперименте, так и в клинике явилось стремление улучшить состояние донорского органа перед трансплантацией. При этом основными факторами, способствующими такому улучшению трансплантатов, следует считать «отмывку» микроциркуляторного русла от лейкоцитарных масс, купирование отека эндотелия за счет проточного вымывания недоокисленных продуктов анаэробного гликолиза,

«деактивацию» эндотелия, проведение своеобразной подготовки трансплантата к запуску кровотока.

Данные литературы о новых аспектах применения аппаратной перфузии в практике консервации органов. Наиболее изученным является влияние аппаратной перфузии на результаты пересадок почек. И здесь первоначальный скептицизм, вызванный относительной дороговизной метода, отступает на второй план. Большинство исследований говорят о преимуществах использования аппаратной перфузии при работе с органами, полученными от асистолических доноров, аппаратная перфузия на сегодняшний день становится методом выбора органной консервации таких органов [3, 9].

В литературе приводятся много исследований, демонстрирующих пользу в использовании аппаратной перфузии в сравнении с гипотермической консервацией, особенно применительно к донорским органам, полученным от «доноров с расширенными критериями». В обширном исследовании J.D.Schold и соавт. [38], основанном на анализе 10-летних результатов (98 736 трупных почечных трансплантатов) использования аппаратной перфузии в США, авторы пытаются ответить на 4 фундаментальных вопроса — как влияет аппаратная перфузия на уровень утилизации трансплантатов, какие почки должны подвергаться аппаратной перфузии, каковы результаты пересадок почек после аппаратной перфузии, когда применение аппаратной перфузии наиболее эффективно? Оказалось, что общий уровень утилизации в течение 10 лет (с 1994 по 2003 г.) почек доноров со стандартными критериями после аппаратной перфузии равен таковому для таких же почек, не подвергавшихся перфузии — 92,9 и 92,5% соответственно. А в группах почек от доноров с расширенными критериями разница была существенно выше — почки после аппаратной перфузии были утилизированы в 70,1% случаев, а без перфузии — в 58,9%. Для перфузии были отобраны всего 12,7% почек из этой когорты. Общего принципа для отбора не было, так как применение аппаратной перфузии носит в США сегментированный характер, в основном это были почки с расширенными критериями приемлемости. Развитие отсроченной функции трансплантата в группе с аппаратной перфузией отмечено в 19,6%, а в группе с бесперфузионной консервацией — в 27,6%. G.L.Bumgardner и соавт. [9] высказывают в публикациях предположения о том, что с использованием аппаратной перфузии маргинальных почек можно достигнуть не только низкого процента отсроченной функции и первично нефункционирующих трансплантатов, но также можно уменьшать степень ишемически-реперфузионной травмы, изменять иммуногенность донорского органа и способствовать восстановлению функционального резерва тканей.

M.L.Nicholson и соавт. [34] были определены гистологические и биохимические маркеры ишемически-реперфузионной травмы в зависимости от времени первичной тепловой ишемии в условиях изолированной перфузионной системы с цельной кровью. По результатам проведенного исследования была четко определена зависимость между временем тепловой ишемии и функцией почек, которая коррелирует с уровнем специфических маркеров (каспаза-3, 8-изопропан, карбонил), что, по мнению ученых, может стать моделью оценки функционального состояния трансплантата.

По данным некоторых авторов [14], использование продолженной гипотермической аппаратной перфузии при работе с органами, полученными от доноров с необратимой остановкой сердечной деятельности, в сравнении со стандартной холодной консервацией ассоциировано с более удовлетворительной функцией трансплантата в раннем

послеоперационном периоде и годичной выживаемостью трансплантата более 94%.

Использование нормотермической экстракорпоральной аппаратной перфузии с мембранной оксигенацией «in situ» у асистолических доноров, по данным некоторых авторов [29], способно увеличить донорский пул не менее чем на 30%. Результаты пересадок и функциональное состояние таких донорских органов эквивалентно органам, полученным от доноров со смертью мозга, и ассоциировано с низким уровнем первично нефункционирующих органов и отсроченной функции трансплантата. Так, по данным M.Gravel и соавт. [16], частота отсроченной функции при использовании методики, приведенной выше, составила 11% в пределах одного центра за 3-летний период наблюдения.

M.S.Metcalfе и соавт. [31] сравнили функциональное состояние донорских почек, консервированных с использованием пульсовой перфузионной системы с оксигенированной аутологической кровью в условиях нормотермии, удаления активированных форм лейкоцитов и аппаратной гипотермической перфузии. Была доказана эффективность такого метода по улучшению функционального состояния органов, полученных от доноров с расширенными критериями.

Первыми роль лейкоцитов при обсуждении результатов пересадок отметили трансплантологи, выполняющие пересадку легких [35]. Применение лейкоцитарных фильтров, унаследованное ими из приемов кардиохирургии, привело к значимому улучшению результатов пересадок легких, полученных от доноров с необратимой остановкой кровообращения [37]. Эволюция перфузионных методов в консервации органов привела к тому, что для пересадки стали использоваться легкие, считавшиеся ранее неприемлемыми [12]. В 2007 г. в публикации S.Steen и соавт. [40] сообщается о впервые выполненной пересадке поврежденного контузионного легкого, от использования которого вначале отказались на основании анализа информации о доноре и внешнего вида изъятых легких. Этими авторами были проведены диагностика и «лечение» легких с помощью перфузии Perfadex (Vitrolife AB) и локальной экстракорпоральной оксигенацией в течение 17 ч, после чего была выполнена повторная оценка трансплантатов, и произведена пересадка этих легочных трансплантатов реципиенту 70 лет с удовлетворительными послеоперационными результатами.

Созданы, пока в эксперименте, системы аппаратной перфузионной консервации сердечных трансплантатов, полученных от доноров с необратимой остановкой кровообращения [11].

Успешный опыт, достигнутый применением аппаратной перфузии в трансплантации почек, в современных условиях может быть принят на вооружение и при трансплантации печени, особенно с учетом перспективы расширения донорского пула за счет использования доноров с расширенными критериями [18].

Одни авторы [44] приводят результаты экспериментальных исследований применения аппаратной субнормотермической (20 °C) перфузии стеатотической печени в сравнении с простой холодной консервацией. Было установлено, что применение исследуемого метода достоверно улучшало морфологию, увеличивало уровень вырабатываемого гликогена и характеризовалось низким уровнем свободных кислородных радикалов, выделяемых синусоидальными клетками печени. По данным других исследователей [43], последовательное применение холодной перфузии, а затем нормотермической аппаратной перфузии печени значительно улучшает результаты трансплантации при использовании такой методики в работе с асистолическими донорами (с временами тепловой ишемии 45 мин) в отличие от статической холодной консервации со льдом с

применением UW. Инсуффляция кислородом печеночного трансплантата через полую вену значительно улучшает функцию печени в сочетании с супероксидом (SOD, 600 U/мл) или таурином (0,5 мл/мл), которые одинаково эффективно снижают перекисное окисление липидов, высвобождение ферментов и реперфузионные расстройства, а также увеличивают выработку желчи [25].

По данным некоторых авторов [13], применение в процессе консервации печени интерлейкина-6 от доноров с расширенными критериями достоверно снижает степень ишемического холангита и, как следствие, стриктур общего желчного протока в послеоперационном периоде.

Необходимо привести упоминание о публикации A.Brolese и соавт. [8]. Сообщается о редком наблюдении, отражающем намечающиеся тенденции в современном органном донорстве. Посмертными донорами стали погибшие под снежными завалами люди, один донор, найденный под снегом, после 1 ч сердечно-легочной остановки, вторым донором стала 49-летняя женщина, извлеченная из-под снега после 1 ч 12 мин. Изъятие органов у доноров было выполнено после 3-дневной перфузии с использованием аппарата искусственного кровообращения. Необходимо отметить, что органы перфузировались до тех пор, пока не были достигнуты удовлетворительные перфузионные характеристики. Спустя 3 дня был выполнен мультиорганый забор, и произведена пересадка печени и почек пожилому реципиенту с удовлетворительными послеоперационными результатами.

Таким образом, в контексте мирового дефицита донорских органов расширение донорского пула будет происходить за счет использования доноров с расширенными критериями, ранее считавшихся неприемлемыми. Однако ишемически-реперфузионная и иммунологическая травма органов, сопутствующая практике получения таких органов, не позволяет использовать однообразные стандартные приемы консервации, принятые при работе с органами от идеальных доноров. Произошедшие изменения в донорском органе могут быть обратимы только лишь на инициальном этапе консервации и с применением методов аппаратной перфузии, позволяющими устранить возникшие изменения.

Консервация поврежденного органа без предварительной подготовки на сегодняшний день является не вполне рациональной на фоне все более широкого использования трансплантатов от доноров с расширенными критериями. Логика показывает, что на этапе инициальной консервации для максимального восстановления функционального резерва донорского органа необходимо произвести «санацию микроциркуляторного русла» и «реабилитацию энергетического потенциала». Под санацией микроциркуляторного русла следует понимать удаление из просвета капилляров и венул активированных лейкоцитов и их конгломератов, «дезактивацию» эндотелия. В условиях существующего дефицита донорских органов и все более широкого внимания к практике использования доноров с расширенными критериями недопустимой является практика безучастной консервации ишемически поврежденных трансплантатов с последующей констатацией его состояния после пересадки и выполнения мероприятий по улучшению качества трансплантата уже в организме реципиента.

Необходимо придерживаться упреждающей тактики, воздействовать на органы на всех этапах кондиционирования донора и после трансплантации, поскольку весь спектр вероятных событий при трансплантации органа программируется еще до его изъятия.

Санация микроциркуляторного русла от лейкоцитарных сгустков-конгломератов и восстановление проходимости капилляров на этапе изъятия/остановки кровообращения возможно только с использованием аппа-

ратных перфузионных методов. В этом и заключается «реабилитация» поврежденного органа, подготовка его для последующего хранения и трансплантации, снижение степени реперфузионных расстройств после возобновления кровотока. Анализ литературных данных и собственного опыта [3] позволяет нам сформулировать новое определение консервации органов в трансплантологии, отражающее суть вышеизложенной концепции.

Консервация органов — это интегративный процесс профилактики, лечения и реабилитации трансплантатов от эксплантационной ишемической травмы и 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 лейкоцитарной агрессии, мониторинг и экспертную оценку качества трансплантатов.

Комплексными усилиями Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, НИИ робототехники и СПбГУ начата разработка импортнозамещающих перфузионных систем, создание которых может привести к большей доступности трансплантологической помощи населению.

Концепция перфузионной реабилитации донорских органов способна привести к созданию в будущем специальных подразделений в трансплантационных центрах (центрах донорства), занимающихся «реанимацией» и реабилитацией органов, подобных обычным отделениям реанимации для пациентов, с индивидуализацией схем перфузионной консервации в зависимости от вида органа, полученного от одного и того же донора.

В Российской Федерации сегодня насчитывается 36 трансплантационных центров, работающих не на полную мощность в связи с недостатком донорских органов. Разработка и внедрение систем для перфузионной консервации органов в организме и в специальных аппаратах для изолированной перфузии может стать техногуманитарным ресурсом, облегчающим доступность оказания трансплантологической помощи населению.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Иванов К.П., Мельникова Н.Н. Роль лейкоцитов в динамике микроциркуляции в норме и при патологии // Журн. общ. биологии. — 2004. — № 3. — С. 3–13.
2. Онищенко Н.А. Консервация органов и тканей // Трансплантология: Руководство / Под ред. В.И.Шумакова. — М.: Медицина, 1995. — С. 75–91.
3. Reznik O.N., Bagненко S.F., Loginov I.V. et al. Machine perfusion as a tool to select kidneys recovered from uncontrolled donors after cardiac death // Transplant. Proc.—2008.—Vol. 40, № 4.—P. 1023–1026.
4. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Состояние заместительной почечной терапии в Российской Федерации в 1998–2005 гг. // Нефрология и диализ.—2005.—№ 3.—С. 1–25.
5. Adams D.H., Nash G.B. Disturbance of leucocyte circulation and adhesion to the endothelium as factors in circulatory pathology // Br. J. Anaesth.—1996.—Vol. 77.—P. 17–31.
6. Álvarez-Vijande R., Luque Gálvez P. Study of cell energy charge in experimental kidney transplant with different warm ischemia periods (0, 30, 45, and 90') // Actas. Urol. Esp.—2008.—Vol. 32, № 1.—P. 41–58.
7. Brasile L., Stubenitskaya B.M., Kootstra G. et al. Hypothermia — a limiting factor in using warm ischemically damaged kidneys // Am. J. Transplantation.—2001.—Vol. 1.—P. 316–320.
8. Brolese A., Bassanello M., Cillo U. Extreme marginal donor: severe hypothermia as a rare preservation condition for explant-

- able organs — a case report // *Transplant. Proc.*—2003.—Vol. 35, № 4.—P. 1282–1284.
9. Bumgardner G.L., Henry M.L. Pulsatile perfusion: a preservation strategy to optimize the use and function of transplanted kidneys // *Cur. Opinion Organ Transplant.*—2007.—Vol. 12.—P. 345–350.
 10. Caldwell C.C., Tschoep J., Lentsch A.B. Lymphocyte function during hepatic ischemia/reperfusion injury // *J. Leukocyte Biol.*—2007.—Vol. 82.—P. 457–464.
 11. Cobert M.L., West L.M., Jessen M.E. Machine perfusion for cardiac allograft preservation // *Cur. Opinion Organ Transplant.*—2008.—Vol. 13.—P. 526–530.
 12. Cypel M., Rubachal S. Ex-vivo repair and regeneration of damaged human donor lungs // *J. Heart Lung Trans.*—2008.—Vol. 27, № 2.—P. 180.
 13. Dutkowski P., de Rougemont O., Clavien P.A. Machine Perfusion for «Marginal» Liver Grafts // *Am. J. Transplantation.*—2008.—Vol. 8.—P. 917–924.
 14. Friend P.J., Moustafellos P., Hadjianastassiou V. et al. The influence of pulsatile preservation in kidney transplantation from non-heart-beating donors // *Transplantation Proc.*—2007.—Vol. 39.—P. 1323–1325.
 15. Garcia C.E., Bramhall S., Mirza D.F. Use of marginal donors // *Cur. Opinion Organ Transplant.*—2000.—Vol. 5.—P. 50–56.
 16. Gravel M.T., Arenas J.D., Chenault R. 2nd, et al. Kidney transplantation from organ donors following cardiopulmonary death using extracorporeal membrane oxygenation support // *Ann. Transplantation.*—2004.—Vol. 9, № 1.—P. 57–58.
 17. Greenstein S.M., Schwartz G., Schechner R. et al. Selective use of expanded criteria donors for renal transplantation with good results // *Transplant. Proc.*—2006.—Vol. 38, № 10.—P. 3390–3392.
 18. Guarrera J.V., Karim N.A. Liver preservation: is there anything new yet? // *Cur. Opinion Organ Transplant.*—2008.—Vol. 13.—P. 148–154.
 19. Huang Y., Rabb H., Karl L. et al. Womer Ischemia-reperfusion and immediate T cell responses // *Cell Immunol.*—2007.—Vol. 248, № 1.—P. 4–11.
 20. Jaeschke H. Mechanisms of neutrophil-induced liver cell injury during hepatic ischemia-reperfusion and other acute inflammatory conditions // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*—2006.—Vol. 290.—P. 1083–1088.
 21. Jamieson R.W., Friend P.J. Normothermic organ preservation // *Transplant. Reviews.*—2006.—Vol. 20.—P. 172–178.
 22. Jamieson R.W., Friend P.J. Organ reperfusion and preservation // *Frontiers Bioscience.*—2008.—Vol. 13.—P. 221–235.
 23. Jassem W., Roake J. The molecular and cellular basis of reperfusion injury following organ transplantation // *Transplant. Rev.*—1998.—Vol. 12, № 1.—P. 14–33.
 24. Kootstra G. Asystolic, or non-heartbeating, donor // *Transplantation.*—1997.—Vol. 63, № 7.—P. 917–921.
 25. Lauschke H., Kötting M., Minor T. et al. Use of taurine as antioxidant in resuscitating livers from NHBD by gaseous oxygen persufflation // *J. Invest. Surg.*—2003.—Vol. 16, № 1.—P. 7–11.
 26. Linfert D., Chowdhry T., Rabb H. et al. Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury // *Transplant Rev.*—2009.—Vol. 23, № 1.—P. 1–10.
 27. Maathuis M.H.J., Leuvenink H.G.D., Ploeg R.J. et al. Introduction perspectives in organ preservation // *Transplantation.*—2007.—Vol. 83.—P. 1289–1298.
 28. Maathuis M.H.J., Manekeller S., Van der Plaats A. et al. Improved kidney graft function after preservation using a novel hypothermic device: the groningen machine perfusion system // *Ann. Surgery.*—2007.—Vol. 246.—P. 982–991.
 29. Magliocca J.F., Magee J.C., Rowe S.A. et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool // *J. Trauma.*—2005.—Vol. 58.—P. 1095–1102.
 30. McLaren J.A., Friend P.J. Trends in organ preservation // *Transplant. Int.*—2003.—Vol. 16.—P. 701–708.
 31. Metcalfe M.S., Waller J.R., Hosgood S.A. et al. A paired study comparing the efficacy of renal preservation by normothermic autologous blood perfusion and hypothermic pulsatile perfusion // *Transplant. Proc.*—2002.—Vol. 34.—P. 1473–1474.
 32. Metzger R.A., Delmonico F.L., Feng S. et al. Expanded criteria donors for kidney transplantation // *Am. J. Transplant.*—2003.—Vol. 3, № 4.—P. 114–125.
 33. Moers C., Smits J.M., Maathuis M.H. et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation // *N. Engl. J. Med.*—2009.—Vol. 360.—P. 7–19.
 34. Nicholson M.L., Simon J.F., Harper L.W. et al. The effect of warm ischemic time on renal functional injury in the isolated hemoperfused kidney // *Transplantation.*—2008.—Vol. 86, № 3.—P. 445–451.
 35. Rega F.R., Vandezande E.J. The role of leukocyte depletion in ex vivo evaluation of pulmonary grafts from (non-) HBD // *Perfusion.*—2003.—Vol. 18, № 1.—P. 13–21.
 36. Rozenthal R. Organ Donation: Quo vadis? // *Annals Transplantation.*—2006.—Vol. 11, № 3.—P. 49–51.
 37. Samankiatwat P., Samartzis I., Lertsithichai P. et al. Leucocyte depletion in cardiopulmonary bypass: a comparison of four strategies // *Perfusion.*—2003.—Vol. 18.—P. 95–105.
 38. Schold J.D., Scicchitano M.J., Howard R.J. The expanded criteria donor policy: an evaluation of program objectives and indirect ramifications // *Am. J. Transplant.*—2006.—Vol. 6.—P. 1689–1695.
 39. Schön M.R., Kollmar O., Wolf S. et al. Liver transplantation after organ preservation with normothermic extracorporeal perfusion // *Ann. Surgery.*—2001.—Vol. 233, № 1.—P. 114–123.
 40. Southard J.H. Improving early graft function: role of preservation // *Transpl. Proc.*—1997.—Vol. 25.—P. 3510–3511.
 41. Steen S., Ingemansson R., Eriksson L. et al. First human transplantation of nonacceptable donor lung after reconditioning ex vivo // *Ann. Thoracic surgery.*—2007.—Vol. 83, № 6.—P. 2191–2195.
 42. Stubenitsky B.M., Booster M.H., Nederstigt A.P. et al. Kidney preservation in the next millenium // *Transplant. Int.*—1999.—Vol. 12.—P. 83–91.
 43. Tilney N.L., Paz D., Ames J. et al. Ischemia — reperfusion injury // *Transplant. Proc.*—2001.—Vol. 33.—P. 843–844.
 44. Tolboom H., Milwid J. M., Izamis M. L. et al. Sequential cold storage and normothermic perfusion of the ischemic rat liver // *Transplant. Proc.*—2008.—Vol. 40, № 5.—P. 1306–1309.
 45. Vairetti M., Ferrigno A., Carlucci F. et al. Subnormothermic machine perfusion protects steatotic livers against preservation injury: a potential for donor pool increase? // *Liver Transplant.*—2009.—Vol. 15, № 1.—P. 20–29.
 46. Van der Hoeven J.A.B., Ploeg R.J. Effects of brain death on donor organ viability // *Cur. Opinion Organ Transplant.*—2001.—Vol. 6.—P. 75–82.
 47. Van der Plaats A., 't Hart N.A., Verkerke G. J. et al. Hypothermic machine preservation in liver transplantation revisited: concepts and criteria in the new millennium // *Ann. Biomed. Engineering.*—2004.—Vol. 32.—P. 623–631.
 48. Wen-Je K., Yih-Shang C., Po-Huang Lee et al. Extracorporeal membrane oxygenation support of donor abdominal organs in non-heart-beating donors // *Clin. Transplant.*—2000.—Vol. 14.—P. 152–156.

Поступила в редакцию 17.05.2009 г.