

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-82-89

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОГО ПЕРФУЗИОННОГО РАСТВОРА ДЛЯ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ EX VIVO ПЕРФУЗИИ ЛЕГКИХ ПО СРАВНЕНИЮ СО STEEN SOLUTION™ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

С.В. Готье^{1, 2}, О.М. Цирульникова^{1, 2}, И.В. Паиков¹, Н.В. Грудинин¹, Д.О. Олешкевич¹, Д.М. Бондаренко¹, Н.П. Можейко¹, А.А. Карпов³, Н.С. Буненков⁴

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Заболевания респираторной системы в совокупности с инфекционными осложнениями и наследственными болезнями легких занимают третью позицию в международной статистике смерти населения. На сегодняшний день трансплантация легких является признанным методом лечения терминальных стадий заболеваний легких. Однако небольшое количество трансплантаций обусловлено высокими требованиями, предъявляемыми к состоянию потенциального донора легких и непосредственно к качеству донорского легкого, что приводит к значительному ограничению количества оптимальных доноров. Реабилитация донорских легких до уровня оптимальных значений показателей газообмена может быть достигнута и объективно оценена в ходе проведения аппаратной экстракорпоральной перфузии. Технология EVLP имеет широкое распространение в ведущих трансплантационных центрах Европы и Северной Америки, позволяет значительно расширить пул донорских легких и тем самым обеспечить большее количество пациентов, нуждающихся в трансплантации легких. Продемонстрирована возможность проведения процедуры EVLP с использованием общедоступного перфузиологического оборудования. Оптимизированный протокол в полной мере продемонстрировал свою надежность и эффективность. Разработанный перфузионный раствор не имел статистически значимых отличий по сравнению с раствором Steen Solution™, что в перспективе позволит использовать его в качестве альтернативы для проведения процедуры EVLP.

Ключевые слова: трансплантация легких, донорство, аппаратная перфузия.

Для корреспонденции: Грудинин Никита Владимирович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (903) 805-63-58. E-mail: Zbignevev.reluga@mail.ru

Corresponding author: Nikita Grudin. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (903) 805-63-58. E-mail: Zbignevev.reluga@mail.ru

EVALUATION OF THE EFFICACY OF A NOVEL PERFUSION SOLUTION FOR NORMOTHERMIC EX VIVO LUNG PERFUSION COMPARED WITH STEEN SOLUTION™ (ANIMAL EXPERIMENTAL STUDY)

S.V. Gautier^{1, 2}, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}, I.V. Pashkov¹, N.V. Grudin¹, D.O. Oleshkevich¹, D.M. Bondarenko¹, N.P. Mozheiko¹, A.A. Karpov³, N.S. Bunenkov⁴

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Respiratory diseases, together with infectious complications and hereditary lung diseases, rank third in international mortality statistics. Today, lung transplantation is a recognized method of treating end-stage lung diseases. However, the number of transplant surgeries performed is not much. This is down to the high requirements on the condition of a potential lung donor and directly on the quality of the donor lung. This has significantly limited the number of optimal donors. Rehabilitation of donor lungs to optimal gas exchange indicators can be achieved and objectively assessed in the course of *ex vivo* lung perfusion (EVLP). The EVLP procedure is widespread in leading transplantation centers in Europe and North America. It allows to significantly expand the pool of donor lungs, thereby serving a greater number of patients in need of lung transplantation. The possibility of EVLP procedure using publicly available perfusion equipment was demonstrated. The optimized protocol fully demonstrated its reliability and efficiency. The developed perfusion solution had no statistically significant differences in comparison with the Steen Solution™, which in the future will serve as an alternative for EVLP procedure.

Keywords: lung transplantation, donation, *ex vivo* lung perfusion.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания респираторной системы в совокупности с инфекционными осложнениями и наследственными болезнями легких занимают третью позицию в международной статистике смерти населения. Прогрессия заболеваний дыхательной системы зачастую ставит врача и пациента перед необходимостью трансплантации легких. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), кистозный фиброз, интерстициальный легочный фиброз, первичная легочная гипертензия, муковисцидоз являются наиболее частыми показаниями для трансплантации легких, сообщается об эффективности трансплантации при злокачественных новообразованиях [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно выполняется порядка 3973 пересадок легких [1]. В Российской Федерации в период с 2009-го по 2019 г. выполнено 164 трансплантации легких. Небольшое количество трансплантаций легких обусловлено сложностью хирургического вмешательства и в большей степени высокими требованиями, предъявляемыми к состоянию потенциального донора легких и непосредственно к качеству донорского органа, что в итоге приводит к значительному ограничению количества оптимальных доноров. Для обеспечения большей части пациентов, нуждающихся в пересадке легких, рассматривается возможность использова-

ния легких от субоптимальных доноров [4]. Главным требованием к легким от субоптимальных доноров является функциональная способность обеспечивать достаточную оксигенацию крови реципиента [11]. Реабилитация донорских легких до уровня оптимальных значений показателей газообмена может быть достигнута и объективно оценена в ходе проведения аппаратной экстракорпоральной перфузии (от англ. *ex lung perfusion* – EVLP) [10, 12]. Технология EVLP имеет широкое распространение в ведущих трансплантационных центрах Европы и Северной Америки, позволяет значительно расширить пул донорских легких и тем самым обеспечить большее количество пациентов, нуждающихся в трансплантации легких [2, 4]. Первым проспективным нерандомизированным клиническим исследованием эффективности *ex vivo* перфузии легких было исследование HELP, опубликованное в 2011 году. Команда во главе с Cypel (Торонто, Канада) осуществила 4-часовую экстракорпоральную перфузию 23 донорских легких. Донорские легкие в исследованной группе были классифицированы как группа высокого риска с показателями $PaO_2 / FiO_2 < 300$ мм рт. ст. В 20 случаях в ходе проведения EVLP были достигнуты удовлетворительные показатели газообмена и индекса оксигенации, что позволило предпринять трансплантацию реабилитированных легких. При сравнении

с контрольной группой реципиентов, перенесших трансплантацию оптимальных донорских легких в течение того же периода, различий в 30-дневной летальности, продолжительности послеоперационной вентиляции легких, бронхиальных осложнений или времени пребывания в отделении интенсивной терапии выявлено не было [3].

Таким образом, на сегодняшний день EVLP может представлять большой интерес в качестве эффективного способа увеличения количества трансплантаций легких за счет реабилитации субоптимальных донорских органов.

Учитывая необходимость широкого внедрения и активного использования данной методики в рамках отечественной клинической трансплантологии, представляется целесообразным ее изучение и освоение в условиях эксперимента на крупных животных.

Цель исследования: оценить возможность применения аппаратной *ex vivo* перфузии донорских легких в эксперименте с использованием рутинных компонентов аппаратной перфузии, искусственной вентиляции и инвазивного мониторинга на биологической модели легких крупного экспериментального животного (барана); оценить эффективность собственного перфузионного раствора в эксперименте *ex vivo* перфузии легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использовали самцов баранов Романовской породы массой 50 кг. Программа экспериментов была одобрена комитетом по биологической безопасности и биоэтике. Опыты проводились с соблюдением правил Европейской конвенции по обращению с лабораторными животными и директивы 2010/63/EU.

Дизайн исследования подразумевал две серии экспериментов: 1-я группа (контроль) – легкие баранов, получавшие перфузию раствором Steen Solution™ ($n = 5$), 2-я группа (эксперимент) – легкие баранов, получавшие перфузию раствором собственной разработки ($n = 5$). Функциональную способность легких оценивали по следующим параметрам: индекс оксигенации, динамический комплаенс, легочное сосудистое сопротивление, гистологические изменения.

Эксперимент включал стадии наркотизации донора, эксплантации легких, статическое гипотермическое хранение 4 часа, инициацию *ex vivo* перфузии легких. Баранов содержали в стандартных загонках с обеспечением воды *ad libitum* в условиях 12-часового цикла дня и ночи.

Стадия наркотизации донора: в день проведения эксперимента животное седатировалось в загоне за 60 минут до операции раствором Золетил 100™ в дозировке 15 мг/кг. Во время седации животное доставлялось в операционную, выбривалось операционное поле и точки сосудистых доступов. Животное

позиционировалось на операционном столе в положении лежа на спине, подключали ЭКГ-мониторинг в стандартных отведениях. В асептических условиях выполнялась катетеризация наружной яремной вены двухпросветным центральным катетером 7 Fr и общей сонной артерии катетером 5 Fr с целью инвазивного мониторинга артериального давления (АД). Мониторинг гемодинамики осуществлялся через систему мониторинга Philips™. После постановки сосудистых доступов и обеспечения инвазивного мониторинга АД, центрального венозного давления (ЦВД) внутривенно выполнялась премедикация: лорноксикам 8 мг, метоклопромид 10 мг, хлоропирамин 20 мг, инфузия раствора бикарбоната натрия 4,2% 200 мл со скоростью 200 мл/час, инфузия раствора Стерофундина изотонического со скоростью 100 мл/ч. Вводный наркоз: атропин 1 мг внутривенно, метилпреднизолон 500 мг, Золетил 100™ 10 мг/кг, интубация трахеи интубационной трубкой 8.0. Искусственная вентиляция легких проводилась наркозно-дыхательным аппаратом Draeger Fabius plus в режиме контроля по объему из расчета 8–10 мл/кг, пиковое давление на вдохе не превышало 25 см вод. ст., положительное давление конца выдоха не превышало 5 см вод. ст., частота дыхания составляла 20 д/мин, глубина анестезии регулировалась использованием испарителя для изофлурана, оптимальная наркотизация для проведения операции эксплантации достигалась на отметке испарителя 3 об%. Для поддержания гемодинамики выполнялась инфузия раствора норадреналина 160 нг/кг через шприц-дозатор.

Процедура изъятия донорских легких. Хирургический доступ через срединную стернотомию. Перикард вскрывали продольно, тупым способом разделялись аорта и легочная артерия. После введения гепарина натрия в дозировке 300 ЕД/кг накладывали кисетные швы на аорту и легочную артерию. Аорта канюлировалась катетером 7 Fr для сбора донорской крови. Легочная артерия канюлировалась канюлей 20 Fr. Первым этапом осуществлялась заготовка аутокрови животного в гемоконтейнер с цитратным консервантом. Эритроцитарную массу получали путем центрифугирования цельной крови, очищенной от лейкоцитов. По завершении заготовки крови в легочную артерию вводился раствор простагландина E1 («Вазопростан», производство Bayer Schering Pharma, Германия) в дозе 20 мкг. Перед началом консервации проводилось изменение параметров ИВЛ с дыхательным объемом 4–5 мл/кг. С целью декомпрессии малого круга кровообращения ушко левого предсердия широко рассекалось, далее антероградно через легочную артерию вводился холодный 0,9% NaCl 4 °C в объеме 1 литр с добавлением 25 000 ЕД гепарина натрия. Консервация осуществлялась раствором Celsior™ 4 °C в объеме 2 литра. По окончании

перфузии консервирующего раствора приступали к эксплантации легких. Для удобства изъятия донорское сердце удалялось с сохранением максимальной длины легочной артерии для ее подключения к контуру EVLP. В трахею на уровне средней трети вводили интубационную трубку № 8 с последующей фиксацией синтетической тесьмой. Выше места интубации трахеи накладывался аппаратный шов. После интубации трахеи проводили несколько маневров рекрутмента с последующим пережатием интубационной трубки магистральным зажимом с целью сохранения легких в расправленном состоянии. По завершении эксплантации легкие помещались в стерильный пластиковый пакет, заполненный консервирующим раствором Celsior (производство компании Gанzume, Франция) в объеме 500 мл. Пакет герметично завязывался и помещался в термоконтейнер для статического холодового хранения на 4 часа.

Сборка перфузионного контура для EVLP включала магистрали размером $\frac{1}{4}$, соединенные с кардиотомным резервуаром и мембранным оксигенатором Terumo Corp. CarioxRX15™. К оксигенатору подключался гидроциркуляторный теплообменный элемент, деоксигенирующая смесь в составе N_2 – 86%, CO_2 – 8%, O_2 – 6%, кислородно-воздушная смесь. В системе магистралей между кардиотомным резервуаром и оксигенатором устанавливался роликовый насос аппарата искусственного кровообращения Stockert Sorin 5™. Магистраль после оксигенатора соединялась с канюлей, установленной в легочной

артерии. Измерение давления в системе магистралей проводилось путем установки двух инвазивных датчиков: первый устанавливался после оксигенатора для измерения давления в проксимальном отделе перфузионного контура, второй – непосредственно в канюле легочной артерии для измерения перфузионного давления в легочной артерии. По завершении установленного срока холодовой консервации трансплантат извлекался из стерильного пакета и располагался в prone-позиции в стерильном контейнере, оборудованном углублением с дренажным отверстием, сообщающимся с кардиотомным резервуаром. Перфузия трансплантата осуществлялась через легочную артерию, дренаж перфузата происходил пассивно через легочные вены. Сбор перфузата происходил самотеком в кардиотомный резервуар.

Схема контура EVLP представлена на рис. 1.

В контрольной группе в качестве перфузионного раствора использовался Steen Solution™ с добавлением эритроцитарной массы, в исследуемой группе – собственный раствор с добавлением альбумина и эритроцитарной массы в заданных пропорциях. Объем перфузата в обеих группах составлял 2 литра. Эритроцитарная масса заготавливалась путем центрифугирования со скоростью 3500 оборотов в минуту в течение 15 минут цельной делейкоцитированной крови. К перфузату добавлялись: цефепим 1000 мг, метилпреднизолон 1000 мг, инсулин 4 ед, глюкоза 40% 5 мл. Целевой уровень гемоглобина поддержи-

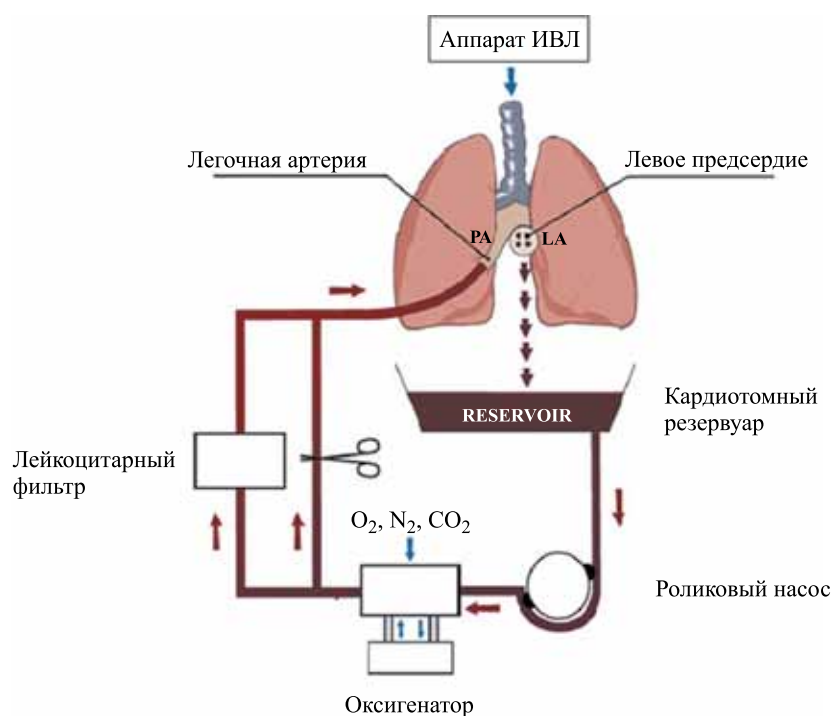


Рис. 1. Схема открытого контура *ex vivo* перфузии легких (EVLP)

Fig. 1. *Ex vivo* lung perfusion (EVLP) device scheme

вался на уровне 30 г/л, показатель гематокрита составлял 10–15% в обеих группах.

Максимальная продолжительность проведения перфузии не превышала 180 минут.

Инициация EVLP. Исходная температура перфузата составляла 15 °С, целевое давление в легочной артерии – 4–10 мм рт. ст. Скорость перфузии регулировалась исходя из значений давления в легочной артерии, в начале перфузии составляла 150–200 мл/мин. Поток газо-воздушной смеси, где $FiO_2 < 0,5$ устанавливался, соответствуя целевым минимальным значениям $pO_2 > 100$ мм рт. ст. Для достижения газового гомеостаза, где pCO_2 40–50 мм рт. ст., требовалось использование деоксигенирующей смеси, скорость потока соответствовала 1 : 1 скорости перфузии. Контроль ионного и газового состава перфузионного раствора проводился на газоанализаторе ABL 800™. При стабилизации всех параметров в течение 20 минут проводилось постепенное увеличение скорости перфузии до 1200 мл/мин, согревание перфузата до 32 °С. По достижении температуры в 34 °С начинали искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Параметры ИВЛ носили защитный характер и складывались из дыхательного объема от 6 до 8 мл/кг, положительного давления конца выдоха (ПДКВ) 5 см вод. ст., частоты дыхательных движений (ЧДД) 16/мин. Основной целью протективной ИВЛ являлась оптимизация объема и давления в дыхательных путях, при этом необходимо избегать повреждения ателектазированных участков альвеол. Маневр рекруитмента проводился не чаще одного раза в 10 минут для предотвращения вентилятор-ассоциированного повреждения трансплантата. Фракция кислорода на вдохе не превышала 50% ($FiO_2 < 0,5$). Контроль газового состава перфузата осуществлялся с заданной частотой. По достижении целевой температуры 37 °С в течение 20 минут объемная скорость перфузии увеличивалась до 100% от сердечного выброса и

составляла 1700–1900 мл/мин. Продолжительность перфузии не превышала 180 минут.

Оценка трансплантата после процедуры EVLP

После согревания трансплантата до 37 °С и стабилизации параметров газового и ионного состава перфузата фракция кислорода на вдохе снижалась до 21% ($FiO_2 = 0,21$), проводилась клиническая, инструментальная и лабораторная оценка газового состава. Пальпаторно и визуально хирургом оценивалась однородность паренхимы и отсутствие инфильтративных изменений легких. Проводилось рентгенографическое исследование для оценки остаточных ателектазов и явлений отека паренхимы легких, бронхоскопия с целью санации трахеобронхиального дерева и выявления косвенных признаков отека легких. Каждые 15 минут осуществлялась оценка газового и ионного состава перфузата. По окончании процедуры EVLP производили изъятие биоптатов для морфологического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В обеих группах среднее значение PaO_2/FiO_2 на момент эксплантации составило 220 ± 25 мм рт. ст.

Значения PaO_2 были сходными в обеих группах до момента эксплантации донорских легких (контроль: $220 \pm 20,25$ мм рт. ст. против эксперимент: $230 \pm 10,20$ мм рт. ст., $p = 0,606$). Также не было статистически значимых различий показателей PaO_2 и после перфузии легких $350 \pm 20,53$ мм рт. ст., $p = 0,348$). Обе группы показали значительное улучшение функции легких после процедуры EVLP (рис. 2).

Обе группы продемонстрировали значительное улучшение динамического комплаенса при проведении перфузии по сравнению с исходными показателями ($p < 0,0001$). Динамика исследуемого показателя в

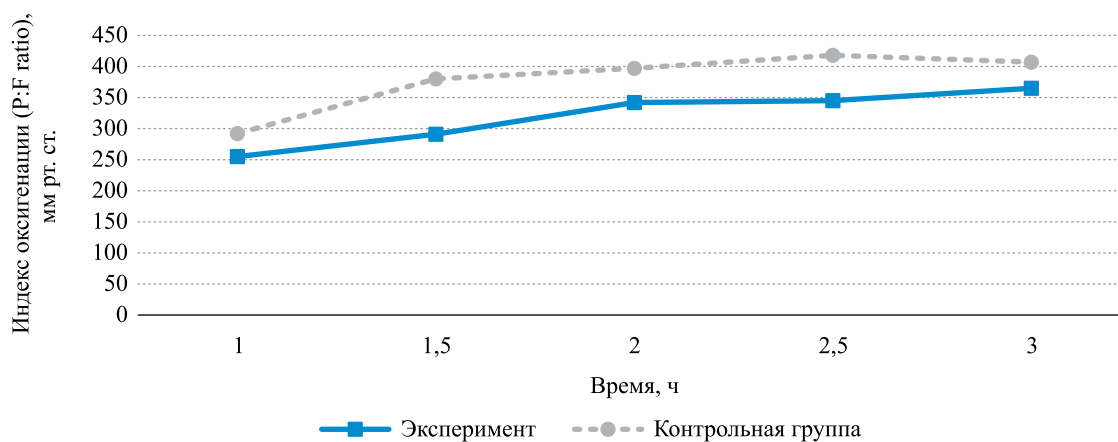


Рис. 2. Индекс оксигенации

Fig. 2. Oxygenation index

группах сравнения была сопоставима. Однако через три часа итоговый комплаенс в экспериментальной группе имел тенденцию к большим значениям, чем в контрольной группе: эксперимент – 38,8, контрольная – 29,3, $p = 0,22$ (рис. 3).

По результатам перфузии обе группы продемонстрировали снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). При этом статистически значимого различия между экспериментальной и контрольной группами не обнаружено ($p = 0,39$) (рис. 4).

Данные морфологического исследования

В обеих группах гистологическое исследование не показало достоверных различий и структурных повреждений легочной паренхимы (рис. 5, 6).

В обеих группах паренхима легкого имела гистологические признаки функционирующей ткани без патологических изменений. В большинстве срезов отмечались хорошо раздутые альвеолы. Микроате-

лектатические участки были распределены неоднородно в обеих группах и встречались только на отдельных участках.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация легких на протяжении многих лет зарекомендовала себя как радикальный и эффективный метод лечения пациентов с терминальной стадией респираторных заболеваний [13, 14]. Несмотря на развитие технологии и совершенствование протоколов иммуносупрессивной терапии, долгосрочная выживаемость реципиентов легких остается самой низкой среди всех трансплантаций солидных органов [12, 15]. Причиной тому является высокая восприимчивость трансплантированных легких к воздействию как внешних, так и внутренних негативных факторов [9]. Это же обстоятельство актуально и для легких потенциального донора на этапе кондиционирования. Жесткие режимы вент-

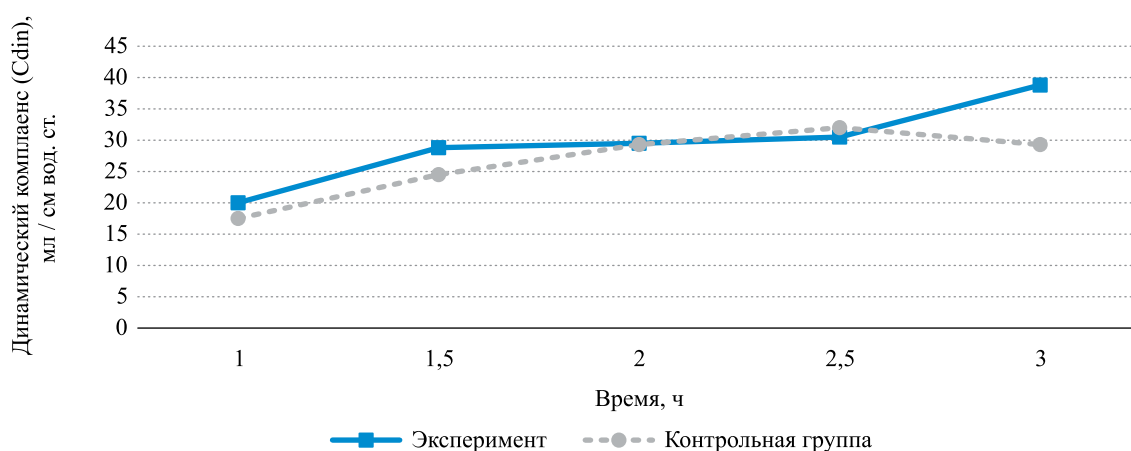


Рис. 3. Динамический комплаенс

Fig. 3. Dynamic compliance

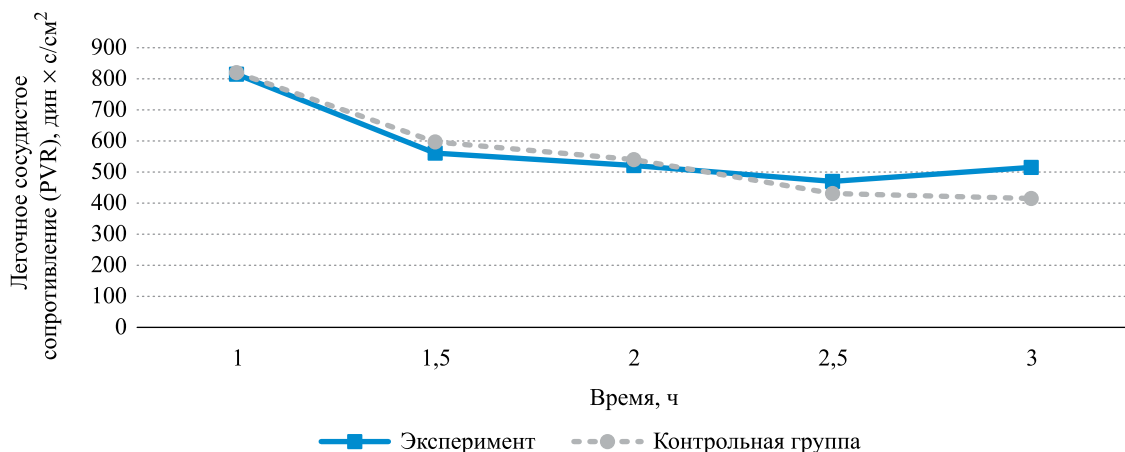


Рис. 4. Динамика изменения легочного сосудистого сопротивления

Fig. 4. Pulmonary vascular resistance dynamic

ляции, контаминация больничной флорой, последствия неэффективной гемодинамики, агрессивная кардиореспираторная реанимация и прочие обстоятельства приводят к повреждению легких донора, в результате чего отвергается около 70% потенциальных легочных трансплантатов ввиду их непригодности, и всего лишь 20–30% расцениваются как пригодные к трансплантации [4, 8, 16]. Появление процедуры нормотермической перфузии донорских легких *ex vivo* открыло новые горизонты в развитии трансплантации легких во всем мире [17, 18, 23]. В 2006 году исследовательская команда Stig Steen et al. (Lund University Hospital, Sweden) доложила первые результаты успешной трансплантации одного легкого после процедуры EVLP. В 2009 году Cypel et al. (Toronto, Canada) представили собственный протокол, впоследствии ставший самым физиологичным

и успешным, позволив проведение длительной перфузии более 12 часов [5, 15, 22]. Процедура EVLP позволила в несколько раз увеличить пул донорских легких, тем самым увеличив количество трансплантаций [4, 17].

Было разработано несколько запатентованных систем перфузии, включая систему перфузии XVIVO (XVIVO Perfusion AB, Гетеборг, Швеция), систему Vivoline LS1 (Vivoline Medical, Лунд, Швеция) и систему ухода за органами легких (OCS) (Transmedics, Andover, Массачусетс, США) [6, 17, 18]. В системе перфузии XVIVO используется бесклеточный раствор Steen (Vitrolife, Гетеборг, Швеция), а в системе Vivoline используется смесь раствора Steen и эритроцитарная масса. В OCS Lung используется комбинация раствора OCS Lung Solution и эритроцитарная взвесь [7, 14, 18]. Steen Solution – это раствор, содержащий декстран и альбумин, имитирующий концентрации внеклеточных электролитов [8, 14, 15]. OCS Lung Solution – это аналогичный буферный раствор, содержащий декстран вместо альбумина [5, 8, 20, 21].

В нашем исследовании за основу был взят протокол перфузии, разработанный Steen et al. в Швеции для оценки и восстановления легких. В исследовании удалось продемонстрировать выполнимость процедуры и воспроизводимость результатов EVLP в эксперименте на модели барана с использованием рутинных технических компонентов, имеющих широкое распространение в специализированных лечебных учреждениях. Условия эксперимента и адаптированный протокол перфузии были максимально приближены к клинической практике. Оценка эффективности собственного раствора для перфузии осуществлена в рамках стандартного протокола *ex vivo* перфузии, предпринятого в обеих группах. Перфузионный раствор Steen Solution™, считающийся «золотым стандартом» в процедуре EVLP во всем мире, использовался в качестве контроля. Результаты, полученные в обеих группах, демонстрируют отсутствие статистически достоверных различий. Легкие баранов в группах сравнения были схожи по функциональным и гистологическим характеристикам, и поэтому различия, обнаруженные после окончания перфузии, можно отнести к качеству сохранности легких. При гистологическом исследовании использовалась оценка, основанная на полуколичественном анализе изменений, наблюдаемых при обычной световой микроскопии. В группах сравнения отмечалась одинаковая степень повреждения тканей после холодовой ишемии и по окончании перфузии, что может говорить об эффективности разработанного раствора, сопоставимой с эффективностью Steen Solution™.

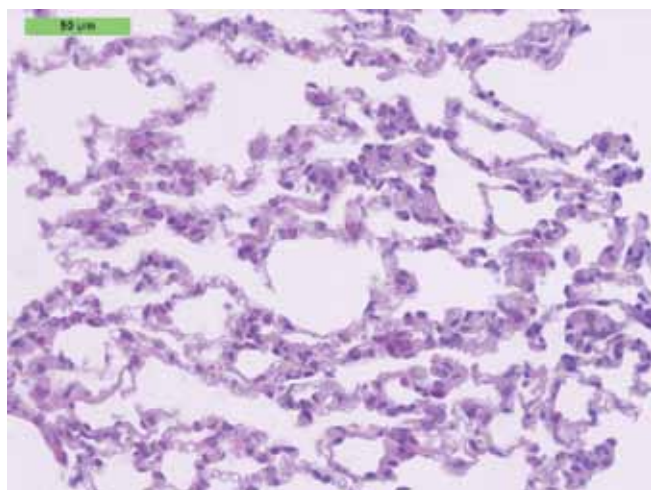


Рис. 5. Эксперимент

Fig. 5. Experiment

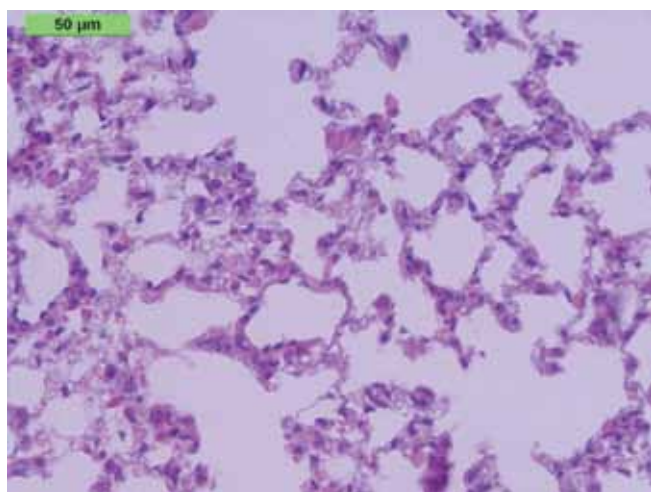


Рис. 6. Контроль

Fig. 6. Control group

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты экспериментального исследования продемонстрировали возможность проведения процедуры EVLP с использованием общедоступного перфузиологического оборудования. Оптимизированный протокол в полной мере продемонстрировал свою надежность и эффективность. Разработанный перфузионный раствор не имел статистически значимых отличий по сравнению с раствором Steen Solution™, что в перспективе позволит использовать его в качестве альтернативы для проведения процедуры EVLP.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Yusen RD et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart–Lung Transplant Report – 2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016; 35 (10): 1170–1184.
2. Andreasson ASI, Dark JH, Fisher AJ. Ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation-State of the art. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2014; 46 (5): 779–788.
3. Briot R et al. Ex vivo lung graft perfusion. 2016.
4. Chakos A et al. Ex-vivo lung perfusion versus standard protocol lung transplantation-mid-term survival and meta-analysis. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2020; 9 (1): 1–9.
5. Pan X et al. Application of ex vivo lung perfusion (EVLP) in lung transplantation. *Journal of Thoracic Disease*. 2018; 10 (7): 4637–4642.
6. Possoz J, Neyrinck A, Raemdonck D. Van Ex vivo lung perfusion prior to transplantation: An overview of current clinical practice worldwide. *Journal of Thoracic Disease*. 2019; 11 (4): 1635–1650.
7. Rosso L et al. Lung transplantation, ex vivo reconditioning and regeneration: State of the art and perspectives. *Journal of Thoracic Disease*. 2018; 10 (Suppl 20): S2423–S2430.
8. Slama A et al. Standard donor lung procurement with normothermic ex vivo lung perfusion: A prospective randomized clinical trial. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017; 36 (7): 744–753.
9. Yeung JC, Keshavjee S. Normothermic Ex Vivo Lung Perfusion in Clinical Lung Transplantation. *Current Transplantation Reports*. 2015; 2 (4): 324–328.
10. Pan X et al. Application of ex vivo lung perfusion (EVLP) in lung transplantation. *Journal of Thoracic Disease*. 2018; 10 (7): 4637–4642.
11. Van Raemdonck D et al. Ex-vivo lung perfusion. *Transplant International*. 2015; 28 (6): 643–656.
12. Jiao G. Evolving Trend of EVLP: Advancements and Emerging Pathways. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2019; 1 (4): 287–303.
13. Steinmeyer J et al. Cellular and acellular ex vivo lung perfusion preserve functional lung ultrastructure in a large animal model: A stereological study. *Respiratory Research*. 2018; 19 (1): 1–15.
14. Abdalla LG et al. Ex vivo lung perfusion in Brazil. *Journal Brasileiro de Pneumologia*. 2016; 42 (2): 95–98.
15. Becker S et al. Evaluating acellular versus cellular perfusate composition during prolonged ex vivo lung perfusion after initial cold ischaemia for 24 hours. *Transplant International*. 2016; 29 (1): 88–97.
16. Broberg E et al. A new way of monitoring mechanical ventilation by measurement of particle flow from the airways using Pexa method in vivo and during ex vivo lung perfusion in DCD lung transplantation. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2018; 6 (1): 18.
17. Liersch-Nordqvist A et al. The impact of alteplase on pulmonary graft function in donation after circulatory death – An experimental study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2017; 22: 1–6.
18. Looor G et al. Prolonged EVLP Using OCS Lung: Cellular and Acellular Perfusates. *Transplantation*. 2017; 101 (10): 2303–2311.
19. Martens A et al. Steroids can reduce warm ischemic reperfusion injury in a porcine donation after circulatory death model with ex vivo lung perfusion evaluation. *Transplant International*. 2016; 29 (11): 1237–1246.
20. Schiavon M et al. Ex-vivo recruitment and x-ray assessment of donor lungs in a challenging retrieval from a donor supported by lvad using the portable normothermic perfusion system: A case report. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2017; 12 (1): 1–5.
21. Schiavon M et al. Extended criteria donor lung reconditioning with the organ care system lung: a single institution experience. *Transplant International*. 2019; 32 (2): 131–140.
22. Stone ML et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate lung ischemia-reperfusion injury and enhance reconditioning of donor lungs after circulatory death. *Respiratory Research*. 2017; 18 (1): 1–12.
23. Terragni PP et al. Ventilatory management during normothermic ex vivo lung perfusion: Effects on clinical outcomes. *Transplantation*. 2016; 100 (5): 1128–1135.

Статья поступила в редакцию 30.06.2021 г.
The article was submitted to the journal on 30.06.2021