

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-2-51-57

# ОПТИМАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С ДЛИТЕЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ИШЕМИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА (ОБЗОР)

*А.В. Фомичев<sup>1</sup>, Г.Б. Гармаев<sup>1</sup>, М.О. Жульков<sup>1</sup>, И.С. Зыков<sup>1</sup>, А.Г. Макаев<sup>1</sup>,  
А.В. Протопопов<sup>1</sup>, А.Р. Таркова<sup>1</sup>, М.Н. Муртазалиев<sup>1</sup>, Я.М. Смирнов<sup>1</sup>, А.Д. Лиманский<sup>1</sup>,  
А.В. Гусева<sup>1</sup>, К.Н. Калдар<sup>1</sup>, Д.А. Сирота<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

На сегодняшний день проблема недостатка донорских органов остается одной из главных в трансплантологии. Транспортировка донорских органов на значительные расстояния ведет к увеличению времени холодовой ишемии, что повышает риск ишемически-реперфузионных повреждений. Метод и время консервации играют ключевую роль для увеличения пула доноров в условиях критического дефицита. В данной работе проанализирован международный опыт подхода к способам консервации донорских органов, их преимущества и недостатки.

*Ключевые слова:* кардиоплегия, ишемически-реперфузионное повреждение, трансплантация сердца, аллотрафт.

# OPTIMAL STRATEGIES FOR PREVENTION OF ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN HEART TRANSPLANTATION WITH PROLONGED COLD ISCHEMIA TIME (REVIEW)

*A.V. Fomichev<sup>1</sup>, G.B. Garmaev<sup>1</sup>, M.O. Zhulkov<sup>1</sup>, I.S. Zykov<sup>1</sup>, A.G. Makaev<sup>1</sup>,  
A.V. Protopopov<sup>1</sup>, A.R. Tarkova<sup>1</sup>, M.N. Murtazaliev<sup>1</sup>, Ya.M. Smirnov<sup>1</sup>, A.D. Limanskiy<sup>1</sup>,  
A.V. Guseva<sup>1</sup>, K.N. Kaldar<sup>1</sup>, D.A. Sirota<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup> Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

The shortage of organs for transplant remains a major challenge in transplantology. Transporting donor organs over long distances increases cold ischemia time, which is a risk factor for ischemia-reperfusion injury (IRI). In the face of critical shortages, the method and timing of organ preservation are crucial in increasing the donor pool. This paper examines the approaches, benefits, and drawbacks of organ preservation techniques used around the world.

*Keywords:* cardioplegia, ischemia-reperfusion injury, heart transplantation, allograft.

## ВВЕДЕНИЕ

Пробелы в организации органного донорства в настоящее время остаются основной проблемой

трансплантологии. В условиях критического дефицита донорских органов одним из путей решения является использование не востребовавшихся органов

**Для корреспонденции:** Протопопов Андрей Владимирович. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15. Тел. (914) 708-39-79. E-mail: andrew-uss@yandex.ru

**Corresponding author:** Andrey Protopopov. Address: 15, Rechkunovskaya str., 630055, Novosibirsk, Russian Federation. Phone: (914) 708-39-79. E-mail: andrew-uss@yandex.ru

из отдаленных регионов. Особенности организации системы органного донорства в России являются большие расстояния между донорскими базами и центрами трансплантации при межрегиональном взаимодействии, преимущественное использование служебного автотранспорта либо гражданской авиации при транспортировке органов, отсутствие «зеленых коридоров». Как следствие – длительная транспортировка и логистические проблемы приводят к увеличению времени холодовой ишемии [1].

Качество сердечного трансплантата обратно пропорционально времени холодной ишемии, а рекомендуемое максимальное время холодовой ишемии донорского сердца составляет 240 минут [2, 3]. Превышение этого безопасного порога увеличивает риск развития послеоперационной дисфункции аллогraftа и смерти. Это становится особенно актуальным при трансплантации сердца от доноров с расширенными критериями, так как такое сердце наиболее чувствительно к воздействию ишемии. При этом количество субоптимальных доноров в России постепенно растет. Трансплантация сердца с длительной холодовой ишемией наиболее характерна для стран Европы, где доля трансплантаций сердца с ишемией более 4 часов составляет более 40% [4].

Во время ишемии снижение доступности кислорода вызывает переход от метаболизма жирных кислот к анаэробному гликолизу. Возникающий в результате лактоацидоз приводит к падению внеклеточного pH до 6,0–6,5. Продолжающийся ацидоз приводит к активации нескольких трансмембранных ионных каналов и рецепторов, каждый из которых способствует перегрузке кальцием, метаболической дисфункции и в конечном счете гибели клеток [5].

Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) донорского органа является основным механизмом нарушения функции трансплантата после длительной транспортировки. При запредельном риске ИРП и первичной дисфункции трансплантата при холодовой ишемии более 4 часов очевидна необходимость усиления защиты миокарда, однако не существует единого мнения об эффективности того или иного метода консервации при продленной ишемии донорского сердца.

В настоящее время в России стандартным методом консервации сердца является перфузия раствором «Кустодиол» с последующим статическим хранением в термоконтейнере со льдом и хладагентами, однако это не в состоянии полностью защитить орган в условиях длительной ишемии [6]. Метаболизм при фармакохолодовой консервации не прекращается в условиях ишемии, энергообеспечение метаболических процессов происходит в анаэробных условиях, что приводит к накоплению лактата и к закислению кардиомиоцитов, возникает метаболический ацидоз. К тому же гистидин – один из основных компонентов

Кустодиола – продемонстрировал цитотоксический эффект [7]. С другой стороны, неконтролируемое снижение температуры трансплантата до критических значений, неравномерное охлаждение сердца приводит к нарушению трансмембранного транспорта электролитов, образованию свободных радикалов, которые повреждают кардиомиоциты, а также процессу кристаллизации ткани. Смерть мозга вызывает каскад гормональных изменений, изменение уровня катехоламинов, высвобождение воспалительных медиаторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), что приводит к гипотонии и органной гипоперфузии. Гипоперфузия и воспалительная реакция оказывают дополнительное повреждающее действие на трансплантат еще до развития ИРП, поэтому грамотное ведение донора со смертью мозга (кондиционирование) до этапа изъятия не менее важно [2].

Все более широкое использование доноров с расширенными критериями [1], а именно высокой инотропной поддержкой, возрастом более 55 лет, гипертрофией миокарда, трансмиссивным коронарным атеросклерозом, также требует пересмотра стандартного подхода к консервации трансплантата сердца.

Таким образом, актуальность разработки новых стратегий транспортировки и консервации трансплантата очевидна. В настоящее время описаны различные стратегии для дальнейшего улучшения результатов консервации донорского сердца, включая фармакологические, организационные и другие методы, которые могут значительно снизить степень ИРП.

Анализ известных стратегий снижения повреждающего действия ИРП при длительной транспортировке донорского сердца позволяет выделить несколько ключевых аспектов.

Общеизвестно, что при предполагаемой длительной холодовой ишемии целесообразно использовать сердца от доноров молодого возраста. Интересное наблюдение опубликовали Kim et al. [8]. При анализе 43 304 трансплантаций сердца ученые выявили, что при трансплантации сердца с холодовой ишемией более 4 часов лучшие непосредственные и отдаленные результаты показали трансплантации от доноров с ожирением.

## ПОВТОРНАЯ ИНФУЗИЯ КОНСЕРВИРУЮЩЕГО РАСТВОРА

В нескольких исследованиях было показано, что применение повторной инфузии консервирующего раствора (кристаллоидная, кровяная кардиоплегия), которая выполняется непрерывно ретроградно или в виде терминальных hot shot, приводит к уменьшению ишемического повреждения органов и сокращению срока пребывания в отделении интенсивной терапии, а также повышению ранней выживаемости после трансплантации [9]. Авторы заключают, что мето-

дика особенно актуальна при использовании сердец от маргинальных доноров и с длительной холодовой ишемией трансплантата. История исследования эффективности повторной кардиopleгии начинается еще с 1990-х гг., когда были проведены первые проспективные исследования в этой области.

В 2 исследованиях использовалась нормотермическая кровяная кардиopleгия, вводимая непосредственно перед завершением окклюзии аорты (терминальный hot shot) [10, 11]. Результаты данных исследований показали, что использование кровяной кардиopleгии было связано с меньшей распространенностью правожелудочковой недостаточности, нарушений сердечного ритма и лабораторных признаков ишемии (снижение уровня КФК, КФК-МВ) в раннем послеоперационном периоде. 12-летние результаты ТС продемонстрировали [12], что использование кровяной кардиopleгии безопасно и приводит к сопоставимой выживаемости и распространенности нежелательных явлений на поздних сроках после ортотопической трансплантации сердца. Также были получены обнадеживающие результаты в отношении снижения частоты хронического отторжения трансплантата и меньшей степени развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца у пациентов после кровяной кардиopleгии, однако необходимы более масштабные проспективные исследования в этой области для подтверждения данной гипотезы.

В двух других исследованиях применялась антеградная холодовая кардиopleгия кровью и дополнительный терминальный hot shot теплым кровяным кардиopleгическим раствором. Сначала вводили холодную кристаллоидную кардиopleгию, а как только трансплантат поступал в операционную, вводили холодную кровяную кардиopleгию (Бакберг) каждые 30 мин [13]. Поверхностное охлаждение не применялось. Перед снятием аортального зажима была проведена кардиopleгическая реперфузия теплой кровью. Среднее время ишемии составило 158 минут. Потребность в катехоламинах после трансплантации была в десять раз ниже у пациентов с повторной кровяной кардиopleгией. Также цитологическое исследование трансплантата (через 7 дней) показало более низкую степень ишемического поражения в данной группе пациентов.

Ряд исследований был посвящен использованию непрерывной ретроградной нормотермической кровяной кардиopleгии во время имплантации донорского сердца [14–16]. Было выявлено, что непрерывная нормотермическая кровяная кардиopleгия может приводить к меньшему ишемическому повреждению, по данным патогистологического исследования миокарда, а также в группах с использованием методики непрерывной кровяной кардиopleгии наблюдались более низкие уровни КФК, КФК-МВ, более частое

восстановление спонтанного синусового ритма и более низкая длительность инотропной поддержки.

В одноцентровом ретроспективном исследовании в Швейцарии сравнили результаты ортотопической трансплантации сердца с дополнительной (37 человек) и без дополнительной кардиopleгии (41 человек) [17]. Протокол консервации миокарда был стандартизирован и включал инфузию под низким давлением 2000 мл холодного (4–8 °С) раствора Celsior. В исследуемой группе непосредственно перед имплантацией трансплантата была проведена дополнительная однократная антеградная коронарная инфузия 100 мл кардиopleгического раствора (Cardioplexol™, лаборатория Dr G. Bichsel AG, Унтерзен, Швейцария). Кардиopleксол™ представляет собой готовый раствор на основе калия, магния, прокаина и ксилита. Более частое спонтанное восстановление синусового ритма после снятия зажима с аорты и реперфузии миокарда, более низкое соотношение КФК-МВ/КФК, а также меньшие длительности пребывания в палате интенсивной терапии и госпитализации были выявлены в исследуемой группе.

Анализ доступных публикаций позволяет сделать вывод в пользу назначения повторной или дополнительной инфузии консервирующего раствора в отношении непосредственных результатов трансплантации, особенно если время консервации превышает 240 минут.

## ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

Ишемическое и фармакологическое преко́ндиционирование могут быть эффективными способами кардиопротекции вследствие активации митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов [18]. M.S. Mozaffari et al. утверждают, что защитный эффект ишемического преко́ндиционирования и постко́ндиционирования связан с уменьшением ИРП посредством регуляции пути фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K)/Akt, которая, в свою очередь, приводит к фосфорилированию и инактивации гликогенсинтазной киназы-3β (GSK-3β), что приводит к уменьшению митохондриальной проницаемости. Также описаны митохондриальные каналы КАТР, активация которых также обеспечивает защиту миокарда.

Эффект преко́ндиционирования был продемонстрирован в исследовании на моделях ортотопической трансплантации сердца у овец. Преко́ндиционирование достигалось кратковременной (5 секунд) окклюзией аорты с последующей 10-минутной реперфузией. После антеградной фармакохолодовой кристаллоидной кардиopleгии (1 литр) выполнялась эксплантация сердца, консервация в течение 2 часов с последующей имплантацией овце-реципиенту. Об-

щее время ишемии составляло 2 часа. Исследование показало, что однократный эпизод прекондиционирования значительно уменьшал оглушение миокарда и повышал уровень АТФ в тканях [19].

В другом исследовании технология дистанционного ишемического кондиционирования применялась сразу после индукции анестезии (прекондиционирование) и через 20 минут после снятия зажима с аорты (посткондиционирование) [20]. Сама технология заключается в создании четырех 5-минутных циклов ишемии правой верхней конечности, индуцированной манжетой, накачанной до 200 мм рт. ст., далее манжета сдувалась. В данном исследовании пациентам контрольной группы было выполнено ложное наложение манжеты на правое плечо без надувания. Образцы крови были собраны для измерения уровня сердечного тропонина I в сыворотке до операции и через 3, 6, 12 и 24 часа после снятия поперечного зажима аорты.

В итоге дистанционное ишемическое пре- и посткондиционирование уменьшали повреждение миокарда через 6 ч после пережатия аорты, однако не было обнаружено доказательств того, что этот способ может улучшить клинические исходы. Технологии пре- и посткондиционирования при трансплантации сердца демонстрируют снижение выраженности повреждения миокарда по лабораторным показателям, однако не было выявлено достоверного влияния на клинические исходы трансплантации. Доступные публикации основаны на небольшом количестве пациентов, ретроспективном анализе. Необходимо детальное исследование механизма технологии и дальнейшие испытания.

## КОНСЕРВИРУЮЩИЕ РАСТВОРЫ

Как уже было сказано выше, стандартным методом консервации сердца является перфузия сердца консервирующим раствором с последующим статическим хранением в холодильнике со льдом и хладоагентами. Несмотря на заметные недостатки раствора НТК (Кустодиол), он остается основным консервирующим раствором, используемым в России как при трансплантации сердца, так и при кардиохирургических операциях, предполагающих длительную ишемию миокарда.

В настоящее время для кардиоплегии и консервации донорского сердца разработаны и используются более 167 различных консервирующих растворов. Чаще всего используются раствор гистидин–триптофан–кетоглутарата (НТК), раствор Висконсинского университета (UW) и раствор Celsior [21]. Из-за небольшого количества проведенных трансплантаций сердца не хватает высококачественных рандомизированных клинических исследований для определения влияния консервирующих жидкостей на функцию трансплантата и выживаемость. Таким исследова-

ниям часто не хватает мощностей для определения оптимальных режимов применения этих консервирующих растворов.

Экспериментальные исследования дают противоречивые результаты в отношении эффективности различных консервирующих растворов в сохранении функции сердца при обычной транспортировке со льдом и хладоагентами. По данным некоторых исследований, которые сравнивали UW с раствором Celsior [22], UW продемонстрировал лучшую выживаемость через 30 и 90 дней после трансплантации. У реципиентов, получавших неоптимальные аллотрансплантаты, определяемые как возраст донора >50 лет или длительность ишемии >4 ч, было достоверно продемонстрировано увеличение смертности через 30 дней и через 1 год. Раствор UW был также связан с лучшей выживаемостью по сравнению с раствором гистидин–триптофан–кетоглутарата (НТК). При сравнении НТК с раствором Celsior статистической разницы в показателях дисфункции донорского сердца и госпитальной смертности выявлено не было, при среднем времени ишемии  $187,9 \pm 52,6$  мин [23]. Однако при многофакторном анализе предикторами смерти в стационаре были сочетание возраста реципиента и донора  $\geq 60$  лет, интраоперационная бивентрикулярная недостаточность и предшествующая операция на сердце.

За последнее десятилетие было разработано и доклинически протестировано несколько новых рецептур консервирующих растворов [6]. Новый внеклеточный раствор Somah включает энергетические субстраты, модуляторы метаболизма, антиоксиданты, L-аргинин, а также фосфатный и бикарбонатный буферы. Четырехчасовое сохранение свиных сердечных трансплантатов, полученных от животных-доноров с бьющимся и небьющимся сердцем, в Somah привело к лучшей жизнеспособности кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, а также к более высокому уровню экспрессии миокардиальных и эндотелиальных белков по сравнению с контролем. Лучшая кардиопротекция наблюдалась после 5-часовой консервации свиного сердца при температуре около 21 °С по сравнению с Celsior и UW.

Новый раствор Кустодиол-N представляет собой внутриклеточный консервирующий раствор, который отличается от НТК более низкой концентрацией гистидина, добавлением аминокислот глицин, аланин и аргинин, N-ацетил-гистидин частично заменил гистидин, а аспартат и лактобионат заменили хлорид. Превосходство Кустодиола-N над НТК было продемонстрировано на крысиной модели гетеротопической трансплантации сердца [24, 25]. Также Кустодиол-N продемонстрировал значительное преимущество на модели трансплантации сердца у собак после длительной консервации в течение 8 и 12 часов. После трансплантации сердца животным

группы контроля с использованием обычного НТК ни в одном случае не удалось отключиться от искусственного кровообращения, в группе с использованием Кустодиола-N во всех случаях удалось отойти от искусственного кровообращения со стабильной гемодинамикой [26]. По данным авторов, хелатор железа LK614 сыграл ключевую роль, уменьшив содержание в миокарде хелатируемого железа. Таким образом, Кустодиол-N, UW, Somah выглядят предпочтительнее обычного НТК в отношении длительной консервации.

Подробный анализ выполнен С.М. Минасян и соавторами. По их мнению, возможными методами совершенствования методов консервации при длительной ишемии являются оптимизация состава КР, добавление в КР различных активных компонентов (усиление буферной емкости и коллоидных компонентов), использование поляризирующих КР, постоянная перфузия донорского сердца и низкотемпературная консервация [27]. Интересной выглядит теория низкотемпературной консервации (менее 0 градусов Цельсия) с использованием белка-криопротектора, учитывая некоторое противоречие с концепцией, используемой в системе Paragonix [28]. Однако стандартная холодовая транспортировка донорского сердца в контейнере со льдом имеет ряд недостатков, в частности отсутствие контроля температуры органа. Исследование на 186 органах показало, что средняя температура органов при транспортировке опускалась ниже +2 °С; через 6 часов транспортировки – ниже 0 °С [29]. Консервация при такой температуре может вызвать повреждение донорского сердца, особенно при длительной. Известно, что при температуре <2 °С происходит повреждение структур кардиомиоцитов, при <1 °С – развитие необратимой диастолической дисфункции, а при температуре <0 °С – денатурация белка.

Разработана система SherpaPak Cardiac Transport System (CTS) (Paragonix Technologies, MA, USA), предполагающая равномерное охлаждение с поддержкой постоянной температуры от 4 до 8 °С, исключая любое влияние окружающей среды, что предотвращает риск холодового повреждения органа и дальнейших необратимых изменений миокардиальных клеток. Продемонстрировано снижение госпитальной летальности после трансплантации сердца в исследуемой группе (консервация в Paragonix) по сравнению со стандартной «ледяной» консервацией [30]. Система Paragonix SherpaPak™ Cardiac Transport System демонстрирует отличные результаты по сравнению со стандартной холодовой консервацией. Необходимы исследования системы для консервации сердца длительностью более 4 часов.

## НОРМОТЕРМИЧЕСКАЯ ПЕРФУЗИЯ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА

Наиболее перспективной технологией для длительной транспортировки донорских органов является машинная перфузия. В настоящее время наибольший клинический опыт имеет устройство для нормотермической машинной перфузии сердца производства TransMedics Inc. (Андовер, Массачусетс, США) [31]. В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании PROCEED II сравнили систему нормотермической машинной перфузии со стандартным хранением сердца на льду. 30-дневная выживаемость пациентов составила 94% в группе машинной перфузии со средним временем ишемии органа 5,4 часа и 97% в контрольной группе. Краткосрочные клинические результаты показали, что система ухода за органами производства TransMedics Inc. не уступает хранению трансплантата в холодильнике. Дальнейшие исследования не продемонстрировали различий в двухлетней выживаемости или серьезных неблагоприятных сердечных событиях между двумя группами [32].

У доноров с расширенными критериями использование систем нормотермической перфузии TransMedics Inc. продемонстрировало значительное преимущество перед аллотрансплантатами, хранящимися в холодильнике. Исследование EXPAND-Heart продемонстрировало, что сердца с расширенными критериями, использующие нормотермическую машинную перфузию, имели 30-дневную выживаемость 94% и 6-месячную выживаемость 88%. Частота тяжелой первичной дисфункции трансплантата составила 11% [33]. Также есть данные о проведении успешной трансплантации сердца с временем ишемии 611 минут, которая была проведена благодаря системе нормотермической перфузии миокарда [34]. По данным исследования, проведенного в США, данная система машинной перфузии была более экономически выгодной, чем стандартное хранение трансплантата в холодильнике [35]. Использование системы нормотермической перфузии выглядит наиболее предпочтительным и физиологичным способом сохранения донорского сердца. Система TransMedics демонстрирует хорошие результаты при короткой и длительной транспортировке. Недостатки системы определяются ее массогабаритными характеристиками, особенностями эксплуатации, но основной ограничивающий фактор – высокая стоимость. В настоящее время в России технология нормотермической перфузии сердца не используется.

## ТЕХНОЛОГИИ БУДУЩЕГО

Известно, что протон-активируемые кислоточувствительные ионные каналы (ASIC1a) играют ключевую роль в реализации ИПП. Meredith A. Redd

et al. продемонстрировали на экспериментальной модели крыс, что использование фармакологических ингибиторов ASIC1a, полученных из яда австралийского паука *Hadronyche infensa* (H1a), улучшает функциональное восстановление изолированных сердец грызунов после длительной гипотермической ишемии. Для оценки кардиопротекторного эффекта ингибирования ASIC1a в модели консервации донорского сердца ученые добавили в раствор Celsior фармакологический ингибитор H1a, время ишемии составило 8 часов. Затем восстанавливали коронарный кровоток и выполняли оценку функции сердца. Сердца, сохраненные с добавлением H1a, имели заметно улучшенное восстановление аортального потока и сердечного выброса по сравнению с группой контроля. Эти данные демонстрируют, что H1a обладает высокой кардиопротекторной активностью против ИРП в клинически значимой модели сохранения донорского сердца при длительной холодовой консервации [5].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При поиске оптимального метода консервации донорского сердца с длительной холодовой ишемией необходимо детальное понимание патофизиологии ишемически-реперфузионного повреждения и фундаментальный подход. Результаты доступных исследований по данной проблеме при предполагаемой продленной холодовой ишемии сердца диктуют необходимость использовать доноров без сопутствующих факторов риска, исключить любую потерю времени при транспортировке, а также выполнять повторную инфузию консервирующего раствора либо кровяной кардиopleгии. Очевидна острая необходимость разработки новых консервирующих растворов, доступных в России, перфузионных технологий в донорстве.

*Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект 24-25-00352).*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Фомичев АВ, Попцов ВН, Сирота ДА, Жульков МО, Едемский АГ, Протопопов АВ и др. Среднесрочные и отдаленные результаты трансплантации сердца с длительной холодовой ишемией. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (1): 99–105. Fomichev AV, Poptsov VN, Sirota DA, Zhul'kov MO, Edemskiy AG, Protopopov AV et al. Mid-term and long-term outcomes following heart transplantation with prolonged cold ischemia. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2023; 25 (1): 99–105. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-99-105>.
2. Erasmus M, Neyrink A, Sabatino M, Potena L. Heart allograft preservation: an arduous journey from the donor to the recipient. *Curr Opin Cardiol*. 2017; 32 (3): 292–300. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000395>.
3. Segovia J, Cosío MD, Barceló JM, Bueno MG, Pavia PG, Burgos R et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30 (6): 644–651. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.01.721>.
4. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report – 2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36 (10): 1037–1046. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.019>.
5. Redd MA, Scheuer SE, Saez NJ, Yoshikawa Y, Chiu HS, Gao L et al. Therapeutic Inhibition of Acid-Sensing Ion Channel 1a Recovers Heart Function After Ischemia-Reperfusion Injury. *Circulation*. 2021; 144 (12): 947–960. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001020>.
6. Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YV, Karpov AA, Vlasov TD. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015; 20 (4): 510–519. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu432>.
7. Rauen U, Klempt S, De Groot H. Histidine-induced injury to cultured liver cells, effects of histidine derivatives and of iron chelators. *Cell Mol Life Sci*. 2007; 64 (2): 192–205. <https://doi.org/10.1007/s00018-006-6456-1>.
8. Kim ST, Helmers MR, Iyengar A, Han JJ, Patrick WL, Weingarten N D et al. Interaction between donor obesity and prolonged donor ischemic time in heart transplantation. *J Cardiol*. 2022; 80 (4): 351–357. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2022.06.013>.
9. Ribeiro RVP, Friedrich JO, Ouzounian M, Yau T, Lee J, Yanagawa B. Supplemental Cardioplegia During Donor Heart Implantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2020; 110 (2): 545–552. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.10.094>.
10. Luciani GB, Faggian G, Montalbano G, Casali G, Forni A, Chiominto B, Mazzucco A. Blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection of donor hearts during transplantation: A prospective, randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 118 (5): 787–795. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(99\)70047-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(99)70047-4).
11. Luciani GB, Faggian G, Forni A, Montalbano G, Chiominto B, Mazzucco A. Myocardial protection during heart transplantation using blood cardioplegia. *Transplant Proc*. 1997; 29 (8): 3386–3388. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(97\)00950-0](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(97)00950-0).
12. Luciani GB, Forni A, Rigatelli G, Chiominto B, Cardaioli P, Mazzucco A, Faggian G. Myocardial protection in heart transplantation using blood cardioplegia: 12-year outcome of a prospective randomized trial. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30 (1): 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.08.014>.
13. Soots G, Crepin F, Prat A, Gosselin B, Pol A, Moreau D, Devulder JP. Cold blood cardioplegia and warm cardioplegic reperfusion in heart transplantation. *Eur J*

- Cardiothorac Surg.* 1991; 5 (8): 400–404. [https://doi.org/10.1016/1010-7940\(91\)90183-k](https://doi.org/10.1016/1010-7940(91)90183-k).
14. Carrier M, Leung TK, Solymoss BC, Cartier R, Leclerc Y, Pelletier LC. Clinical trial of retrograde warm blood reperfusion versus standard cold topical irrigation of transplanted hearts. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61 (5): 1310–1315. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(96\)00075-6](https://doi.org/10.1016/0003-4975(96)00075-6).
  15. Fiocchi R, Vernocchi A, Mammanna C, Iamele L, Gamba A. Continuous retrograde warm blood reperfusion reduces cardiac troponin I release after heart transplantation: a prospective randomized study. *Transpl Int.* 2000; 13 Suppl 1: S240–S244. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2000.tb02027.x>.
  16. Pradas G, Cuenca J, Juffe A. Continuous warm reperfusion during heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 111 (4): 784–790. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(96\)70338-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(96)70338-0).
  17. Tevaeearai Stahel HT, Unger D, Schmidli J, Gahl B, Engberger L, Kadner A et al. Supplemental Cardioplegia Immediately before Graft Implantation may Improve Early Post-Transplantation Outcome. *Front Surg.* 2014; 1: 46. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00046>.
  18. Mozaffari MS, Liu JY, Abebe W, Baban B. Mechanisms of load dependency of myocardial ischemia reperfusion injury. *Am J Cardiovasc Dis.* 2013; 3 (4): 180–196.
  19. Landymore RW, Bayes AJ, Murphy JT, Fris JH. Preconditioning prevents myocardial stunning after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1998; 66 (6): 1953–1957. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)00902-3](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)00902-3).
  20. Wang G, Zhang Y, Yang L, Chen Y, Fang Z, Zhou H et al. Cardioprotective effect of remote ischemic preconditioning with postconditioning on donor hearts in patients undergoing heart transplantation: A single-center, double-blind, randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2019; 19 (1): 1–8. <https://doi.org/10.21203/rs.2.182/v1>.
  21. Carter KT, Lirette ST, Baran DA, Creswell LL, Panos AL, Cochran RP et al. The Effect of Cardiac Preservation Solutions on Heart Transplant Survival. *J Surg Res.* 2019; 242: 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.04.041>.
  22. George TJ, Arnaoutakis GJ, Beaty CA, Shah AS, Conte JV, Halushka MK. A novel method of measuring cardiac preservation injury demonstrates University of Wisconsin solution is associated with less ischemic necrosis than Celsior in early cardiac allograft biopsy specimens. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31 (4): 410–418. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.11.023>.
  23. Cannata A, Botta L, Colombo T, Russo CF, Taglieri C, Bruschi G et al. Does the cardioplegic solution have an effect on early outcomes following heart transplantation? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41 (4): e48–e52. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr321>.
  24. Loganathan S, Radovits T, Hirschberg K, Korkmaz S, Koch A, Karcik M, Szabó G. Effects of Custodiol-N, a novel organ preservation solution, on ischemia/reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139 (4): 1048–1056. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.09.034>.
  25. Mohr A, Brockmann JG, Becker F. HTK-N: Modified Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution—A Promising New Tool in Solid Organ Preservation. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (18): 1–16. <https://doi.org/10.3390/ijms21186468>.
  26. Szabó G, Loganathan S, Korkmaz-Icöz S, Balogh Á, Papp Z, Brlecic P et al. Improvement of Left Ventricular Graft Function Using an Iron-Chelator-Supplemented Bretschneider Solution in a Canine Model of Orthotopic Heart Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (13): 7453. <https://doi.org/10.3390/ijms23137453>.
  27. Минасян СМ, Галагудза ММ, Дмитриев ЮВ, Карпов АА, Боброва ЕА, Красичков АС и др. Консервация донорского сердца: история и современность с позиции трансляционной медицины. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2014; 13 (3): 4–16. Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YuV, Karpov AA, Bobrova EA, Krasichkov AS et al. Donor heart preservation: history and current status in terms of translational medicine. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2014; 13 (3): 4–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2014-13-3-4-16>.
  28. Radakovic D, Karimli S, Penov K, Schade I, Hamouda K, Bening C et al. First clinical experience with the novel cold storage SherpaPak™ system for donor heart transportation. *J Thorac Dis.* 2020; 12 (12): 7227–7235. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-1827>.
  29. Horch DF, Mehlitz T, Laurich O, Abel A, Reuter S, Pratschke H et al. Organ transport temperature box: Multicenter study on transport temperature of organs. *Transplant Proc.* 2002; 34 (6): 2320. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(02\)03253-0](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(02)03253-0).
  30. Michel SG, LaMuraglia Ii GM, Madariaga ML, Anderson LM. Innovative cold storage of donor organs using the Paragonix Sherpa Pak™ devices. *Heart Lung Vessel.* 2015; 7 (3): 246–255.
  31. Kothari P. Ex-Vivo Preservation of Heart Allografts – An Overview of the Current State. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023; 10 (3): 105. <https://doi.org/10.3390/jcdd10030105>.
  32. Ardehali A, Esmailian F, Deng M, Soltész E, Hsieh E, Naka Y et al. 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): 2577–2584. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60261-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60261-6).
  33. Ragalie WS, Ardehali A. Current status of normothermic ex-vivo perfusion of cardiac allografts. *Curr Opin Organ Transplant.* 2020; 25 (3): 237–240. <https://doi.org/10.1097/mot.0000000000000759>.
  34. Stamp NL, Shah A, Vincent V, Wright B, Wood C, Pavvey W et al. Successful Heart Transplant after Ten Hours Out-of-body Time using the TransMedics Organ Care System. *Heart Lung Circ.* 2015; 24 (6): 611–613. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.01.005>.
  35. Voigt JD, Leacche M, Copeland H, Wolfe SB, Pham SM, Shudo Y et al. Multicenter Registry Using Propensity Score Analysis to Compare a Novel Transport/Preservation System to Traditional Means on Postoperative Hospital Outcomes and Costs for Heart Transplant Patients. *ASAIO J.* 2023; 69 (4): 345–349. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000001844>.

Статья поступила в редакцию 21.02.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 21.02.2024