

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-173-182

# ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОКОЛОВ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ЛЕГКИХ ПРИ ДОНОРСТВЕ ПОСЛЕ ОСТАНОВКИ ЭФФЕКТИВНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ КРОЛИКОВ

*И.В. Пашков, Я.С. Якунин, К.С. Смирнов, В.К. Богданов, Н.П. Можейко,  
Л.А. Кирсанова, М.В. Ольховская, Н.В. Грудинин*

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

**Цель исследования:** сравнительный анализ протоколов прекондиционирования донорских легких у доноров после остановки эффективного кровообращения с последующей нормотермической *ex vivo* перфузией (EVL) на экспериментальной модели: с использованием топического охлаждения легких и с продолжающейся искусственной вентиляцией после остановки кровообращения. **Материалы и методы.** В рамках исследования использовали экспериментальных животных – самцов кроликов породы Серый великан массой 4,5–5 кг ( $n = 20$ ): группа 1 – экспериментальная группа прекондиционирования донорских легких после остановки эффективного кровообращения у донора с использованием топического охлаждения ( $n = 10$ ); группа 2 – экспериментальная группа прекондиционирования донорских легких после остановки эффективного кровообращения у донора с применением непрерывной искусственной вентиляции в протективных режимах ( $n = 10$ ). Для оценки жизнеспособности и функционального статуса донорских легких после периода прекондиционирования и фармако-холодового хранения в обеих группах проводилась нормотермическая перфузия донорских легких *ex vivo*, а также оценка концентрации лактата, газового состава перфузата, эндоскопической картины состояния трахеобронхиального дерева и последующее морфологическое исследование. **Результаты.** Спустя 6 часов фармако-холодовой консервации во время нормотермической перфузии *ex vivo* через 60 минут все трансплантаты демонстрировали удовлетворительную газотранспортную функцию, а показатели индекса оксигенации (ИО) в исследуемой группе 1 после прекондиционирования согласно первому протоколу составили 552 (461–599), и к 120 минутам регистрировалось увеличение до 558 (462–603); после прекондиционирования в рамках второго протокола (группа 2) показатели ИО через 60 минут составили 358 (343–368) с тенденцией к увеличению до 374 (349–395) в точке 120 минут, а достоверность полученных результатов подтверждалась  $p = 0,000$ . Концентрация же лактата в обеих группах имела динамику прироста со средним значением в обеих группах  $6,99 \pm 0,81$ , а достоверных статистически значимых различий между группами получено не было ( $p > 0,05$ ). **Заключение.** Проведенное исследование доказывает перспективность использования топического охлаждения в составе протокола кондиционирования легких от доноров после остановки эффективного кровообращения с использованием на всех этапах опытного раствора на основе декстрана-40 и открывает возможности для повышения числа пригодных к трансплантации органов.

**Ключевые слова:** трансплантация легких, нормотермическая перфузия *ex vivo*, донорство, консервация органов, декстрран-40.

**Для корреспонденции:** Богданов Владимир Константинович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (900) 110-42-41. E-mail: bogdanovv@bk.ru

**Corresponding author:** Vladimir Bogdanov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Phone: (900) 110-42-41. E-mail: bogdanovv@bk.ru

# COMPARATIVE STUDY OF LUNG PRECONDITIONING PROTOCOLS IN DONORS AFTER CIRCULATORY ARREST: AN EXPERIMENTAL RABBIT MODEL

I.V. Pashkov, Ya.S. Yakunin, K.S. Smirnov, V.K. Bogdanov, N.P. Mozheiko, L.A. Kirsanova, M.V. Olkhovskaya, N.V. Grudinin

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

**Objective:** to perform a comparative analysis of donor lung preconditioning protocols in donors after circulatory arrest, followed by normothermic *ex vivo* lung perfusion (EVLP), using two approaches: topical lung cooling and continued artificial ventilation after circulatory arrest. **Materials and methods.** The study was conducted on male Grey Giant rabbits weighing 4.5–5.0 kg (n = 20). Group 1: Donor lung preconditioning after circulatory arrest using topical cooling (n = 10). Group 2: Donor lung preconditioning after circulatory arrest with continued artificial ventilation in protective modes (n = 10). To evaluate the viability and functional state of donor lungs following preconditioning and cold preservation, both groups underwent normothermic EVLP. Assessments included lactate concentration, perfusate gas composition, endoscopic evaluation of the tracheobronchial tree, and subsequent morphological examination. **Results.** After 60 minutes of cold preservation, all grafts demonstrated satisfactory gas exchange function during normothermic EVLP. In Group 1 (topical cooling), the oxygenation index (OI) at 60 minutes was 552 (461–599) and increased to 558 (462–603) at 120 minutes. In Group 2 (continuous artificial ventilation), OI was 358 (343–368) at 60 minutes, with a tendency to increase to 374 (349–395) at 120 minutes. The difference between the groups was statistically significant ( $p = 0.000$ ). Lactate levels in both groups showed an upward trend, with a mean value of  $6.99 \pm 0.81$ , and no statistically significant intergroup differences were observed ( $p > 0.05$ ). **Conclusion.** The study demonstrates the potential advantages of using topical cooling as part of the donor lung preconditioning protocol after cessation of effective circulation, employing a dextran-40-based preservation solution at all stages. This approach may increase the number of donor lungs suitable for transplantation.

**Keywords:** *lung transplantation, normothermic ex vivo perfusion, organ donation, organ preservation, dextran-40.*

## ВВЕДЕНИЕ

Донорство органов после циркуляторной смерти (Donation after Circulatory Death, DCD) является одним из перспективных направлений в трансплантиологии, позволяющим расширить количество донорских органов в условиях перманентного дефицита. Традиционно трансплантация легких осуществляется от доноров со смертью мозга (Donation after Brain Death, DBD), однако все большее внимание уделяется использованию легких от доноров со смертью мозга после остановки эффективного кровообращения, что связано с ростом потребности в донорских легких, совершенствованием методов консервации органов, а также внедрением перфузионных технологий.

В последние годы наблюдается значительный рост использования легких от доноров DCD. В США, по данным от 2018 года, доля трансплантаций легких от доноров DCD составляла около 20% от общего числа трансплантаций легких. В Европе эта цифра варьируется в зависимости от страны и составляет от 5 до 40%, но в целом демонстрирует тенденцию к увеличению использования доноров после циркуляторной смерти [1]. Клинические исследования подтверждают, что трансплантация легких от доноров

DCD может быть столь же успешной, как и от доноров DBD. В частности, работы зарубежных коллег наглядно демонстрируют, что показатели выживаемости реципиентов и функции трансплантированных легких в долгосрочной перспективе не уступают тем, которые наблюдаются при пересадке легких от традиционных доноров. Более того, в некоторых центрах DCD-легкие составляют значительную часть всех пересаженных органов, что доказывает эффективность этой стратегии.

Так, в США однолетняя выживаемость пациентов после трансплантации легких от DCD-доноров составляет около 75–80%, что немного ниже, чем от доноров после смерти мозга [2, 3]. Однолетняя выживаемость пациентов после трансплантации легких от DCD-доноров в странах Европы составляет от 65 до 90%, в зависимости от страны. Результаты, сопоставимые с DBD-трансплантациями, демонстрируют Нидерланды, Бельгия, Испания и Италия [3–5]. Трехлетняя выживаемость пациентов после трансплантации легких от доноров DCD составляет около 70%, что близко к показателям для доноров DBD. Однако следует отметить, что трансплантации от доноров DCD сопряжены с более высоким риском

развития первичной дисфункции трансплантата [6]. Одной из основных проблем при донорстве легких после циркуляторной смерти, приводящих к первичной дисфункции, является ишемическое повреждение, возникающее из-за отсутствия перфузии легких после остановки сердца. В отличие от органов, полученных в результате DBD, где кровообращение сохраняется до момента эксплантации, в случае DCD легкие подвергаются периоду тепловой ишемии, что может негативно сказаться на их качестве. Современные технологии, такие как *ex vivo* перфузия легких (*ex vivo* lung perfusion, EVLP), позволяют предварительно оценивать, рекрутировать и более тщательно перфузировать микроциркуляторное русло легких перед трансплантацией, что значительно увеличивает количество пригодных для пересадки органов [3, 7, 8].

В представленной экспериментальной работе проведено сравнение двух протоколов эксплантации легких у донора после остановки эффективного кровообращения с последующей нормотермической *ex vivo* перфузией: методика с топическим охлаждением легких в плевральной полости консервирующим раствором [9–11] и методика с продолжающейся ИВЛ после прекращения сердечной деятельности [12, 13]. Для консервации и перфузии применялся оригинальный раствор на основе декстрана-40 [14, 15].

## ДИЗАЙН ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ

В работе использовались кролики породы Серый великан массой 4,5–5 килограммов 20 особей мужского пола. Настоящее исследование проводилось с соблюдением положений Европейской конвенции по обращению с лабораторными животными и директивы 2010/63/EU. Кроликов содержали в лабораторных клетках с контролируемой температурой ( $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) и влажностью 65%, соблюдался 12-часовой цикл света и темноты, соблюдали пищевой режим, а водный режим был представлен стерилизованной водой согласно физиологическим потребностям животных. В течение 2 недель соблюдались карантинные меры. Все проводимые эксперименты получили одобрение комитета по биологической безопасности и биоэтике.

Исследование проводилось в двух группах:

- группа 1 – модель DCD с топическим охлаждением донорских легких без ИВЛ, изъятие трансплантата легких у донора после 40-минутной остановки кровообращения, фармако-холодовая консервация органа в течение 6 часов, процедура EVLP в течение 2 часов ( $n = 10$ );
- группа 2 – модель DCD с продолжающейся ИВЛ, изъятие трансплантата легких у донора проводилось после 40-минутной остановки кровообращения, фармако-холодовая консервация органа в течение 6 часов, процедура EVLP в течение 2 часов ( $n = 10$ ).

После процедуры EVLP фрагмент трансплантата направлялся на гистологическое исследование.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Процедура эксплантации донорских легких

После подготовки животного-донора с соблюдением правил асептики и антисептики обрабатывалось операционное поле и изолировалось стерильным операционным бельем. Хирургический доступ выполняли посредством срединной стернотомии. После достижения гемостаза и мобилизации магистральных сосудов проводилась имитация DCD. В группе 1 ИВЛ продолжалась, а в группе 2 ИВЛ прекращалась, и в каждую плевральную полость заливался раствор на основе декстрана-40 в объеме 50 мл, что показано на рис. 1.

После 30 минут экспозиции выполнялось изъятие крови из левого желудочка в объеме 30 мл, устанавливалась канюля в устье легочной артерии и инициировалась антеградная перфузия раствором на основе декстрана-40 (OCS Lung Solution)  $4^{\circ}\text{C}$  60 мл через

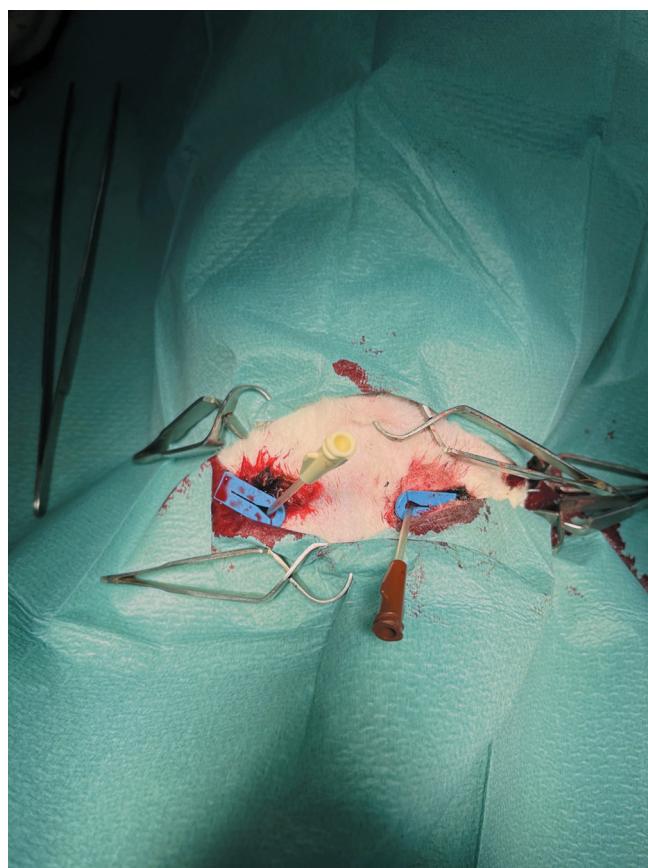


Рис. 1. Дренирование правой и левой плевральных полостей центральными венозными катетерами 8 Fr с целью проведения топического охлаждения легких

Fig. 1. Topical cooling of the lungs performed through drainage of the right and left pleural cavities using 8 Fr central venous catheters

шприц-дозатор со скоростью 500 мл/ч и временем экспозиции 7 минут. Далее проводилась мобилизация легких. После мобилизации на высоте вдоха ниже конца интубационной трубки герметично перевязывалась трахея и пересекалась. Легкие помещались в раствор на основе декстрана-40 4 °C, фармако-холодовое хранение проводилось в течение 6 часов.

### Анестезиологическое обеспечение

За 6 часов до операции животного-донора ограничивали в доступе к пище. Животное транспортировалось в предоперационную для подготовки. В рамках предоперационной подготовки проводилась седация Золетил 100 (Virbac, Франция) 50 мг подкожно. В условиях асептики и антисептики выполнялась установка внутривенного катетера Vasofix Certo 22G (B Braun, Германия), катетер фиксировался пластирем. Животное позиционировалось на спине. В качестве индукции выполнялось внутривенное введение атропина 0,3 мг, дексаметазон 2 мг. Далее вводился Золетил 100 (Virbac, Франция) 50 мг внутривенно, пропофол (Fresenius Kabi, Германия) 25 мг внутривенно, следом выполнялась прямая ларингоскопия и интубация трахеи интубационной трубкой 3,5 с манжетой. После верификации корректной интубации вводился рокуроний (Fresenius Kabi, Германия) 10 мг. Искусственная вентиляция легких проводилась аппаратом WATO EX-65 Pro vet (Mindray, Китай) в режиме VCV с параметрами  $V = 50$  мл,  $Bpm = 35/\text{мин}$ ,  $P_{peak} = 17$  см вод. ст.,  $PEEP = 3$  см вод. ст.,  $I : E = 1 : 1$ ,  $FiO_2 = 0,6$ ,  $EtCO_2 = 40$  мм рт. ст. Мониторинг проводился аппаратом ePM 12M Vet

(Mindray, Китай) со средними показателями  $HR = 170/\text{мин}$ ,  $SpO_2 = 98$ , noninvasive arterial pressure – 90/45 мм рт. ст. С целью анестезии вводился трамадол («Трамвей», Россия) внутривенно 25 мг, седация выполнялась изофлураном (Baxter, США) 1,5%. Поддержание гемодинамики обеспечивалось внутривенным введением панангина (Gedeon Richter, Венгрия) 10 мл/ч и норадреналином 100 нг/кг. Перед остановкой кровообращения для моделирования DCD внутривенно вводился гепарин 10 000 ЕД и вазапростан (IDT BIOLOGIKA, Германия) 10 мкг. Остановка кровообращения выполнялась путем нанесения разряда электродифибриллятором мощностью 20 Дж. Время экспозиции остановки кровообращения составляло 30 минут. Во время проведения экспозиции инфузия препаратов прекращалась, а параметры вентиляции изменяли: в группе 1 ИВЛ прекращалась, в группе 2 –  $V = 30$  мл,  $Bpm = 15/\text{мин}$ ,  $P_{peak} = 10$  см вод. ст.,  $PEEP = 5$  см вод. ст.,  $I : E = 1 : 1$ ,  $FiO_2 = 1,0$ . По истечении времени экспозиции выполнялся маневр рекрутмента и инициировалась процедура эксплантации легких с последующей фармако-холодовой консервацией.

### Процедура перфузии *ex vivo*

Для проведения процедуры нормотермической перфузии донорских легких определялся ударный объем (SV) левого желудочка донора УЗИ-аппаратом GE Logiq V2 в М-режиме и допплеровском режиме ЭхоКГ при положении животного на правом боку. Средний ударный объем составил 2,6 мл. Сердечный выброс рассчитывался по формуле  $CO = SV \cdot HR$ , где CO – сердечный выброс, SV – ударный объем, HR – частота сердечных сокращений (ЧСС), и в среднем составлял 410 мл/мин. Для проведения EVLP с применением технологий 3D-моделирования на принтере Picaso Designer X Pro был изготовлен органический контейнер – резервуар из биосовместимого пластика. Данное изделие выполняло роль кардиотомического резервуара и контейнера для позиционирования донорских легких во время процедуры EVLP. Контейнер был изделием многоразового применения, и после каждого использования проводилась газовая стерилизация в индивидуальной упаковке. Экстракорпоральный контур состоял из резервуара для позиционирования донорских легких, роликового насоса, теплообменного элемента, лабораторного оксигенатора с малым объемом заполнения, датчика потока, датчика давления. Сборка контура проводилась с соблюдением асептики и антисептики (рис. 2). Заполнение контура проводилось раствором на основе декстрана-40 (OCS Lung Solution) – 20 мл, цельная донорская кровь вливалась через инфузионный лейкофильтр в объеме 25 мл, 50 мг метилпреднизолона, 25 мкг вазапростана, 1000 мг гепарина, кальция хлорида 10% – 1 мл, инсулин Р – 3 ед., магния сульфат 25% – 0,2 мл, цефтриаксон – 100 мг. Общий объем

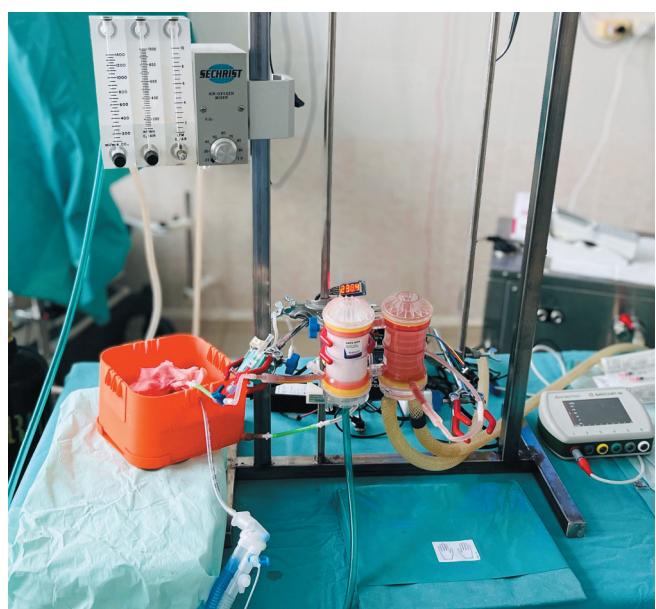


Рис. 2. Перfusionный контур для проведения нормотермической перфузии легких

Fig. 2. Perfusion circuit setup for normothermic EVLP

перфузата составлял 50 мл. Перфузат подогревался до 28 °C на рециркуляции 50 мл/мин.

После 6 часов фармако-холодового хранения легких в обеих группах начиналась хирургическая обработка трансплантата. В устье легочной артерии устанавливалась канюля диаметром 2,2–2,4 мм, в трахею устанавливалась интубационная трубка 3,0 без манжеты. Левое предсердие рассекалось для обеспечения оттока перфузата. Далее комплекс «сердце–легкие» позиционировался в перфузационном контейнере. Заполнение сосудистого русла проводилось ретроградно с контролем давления не более 3 мм рт. ст. После проведения заполнения сосудистого русла и выполнения дезаэрации безвоздушным способом выполняли коннекцию перфузационной магистрали к канюле легочной артерии.

Бронхоскопия трансплантата легких проводилась бронхоскопом Ambu aScopeTM 4 Broncho Slim 3.8/1.2. Эндоскопическая картина представлена на рис. 3.

Процедура EVLP проводилась по протоколу Лунда. Начальная скорость перфузии составляла 100 мл/мин (25–30% от СО), давление в легочной артерии до 25 мм рт. ст., температура 28 °C. Согревание трансплантата и выход на целевую скорость перфузии проводились за 30 минут. Общий вид донорских легких во время нормотермической перфузии представлен на рис. 4.

Искусственная вентиляция легких начиналась при температуре 34 °C через 15 минут после начала EVLP в объеме 2–4 мл/кг массы тела донора, Врт – 10/мин,  $P_{peak}$  = 20 см вод. ст., РЕЕР = 5 см вод. ст., I : E = 1 : 1,  $\text{FiO}_2$  – 0,21. Целевыми значениями являлись скорость перфузии 410–420 мл/мин (100% от СО), давление в легочной артерии до 25 мм рт. ст., температура 38,5 °C. Целевыми значениями искусственной вентиляции являлись V = 6 мл/кг, Врт – 17/мин,  $P_{peak}$  = 25 см вод. ст., РЕЕР = 5 см вод. ст., I : E = 1 : 1,  $\text{FiO}_2$  – 0,21. Длительность процедуры составляла 120 минут. На протяжении всей перфузии через оксигенатор вводилась базовая смесь: 21%  $O_2$ , 5%  $CO_2$ , 74%  $NO_2$ . Через каждые 30 минут выполнялась оценка функционального статуса донорских легких и вводилась деоксигенирующая смесь: 5%  $CO_2$ , 95%  $NO_2$ . По окончании EVLP через канюлю в легочной артерии выполнялась консервация донорских легких раствором на основе декстрана-40 (OCS Lung Solution) 60 мл через перфузор со скоростью 500 мл/ч, а участки паренхимы помещали в раствор формалина 10% для гистологического исследования.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уил-



Рис. 3. Эндоскопическая картина во время нормотермической перфузии

Fig. 3. Endoscopic image during normothermic perfusion

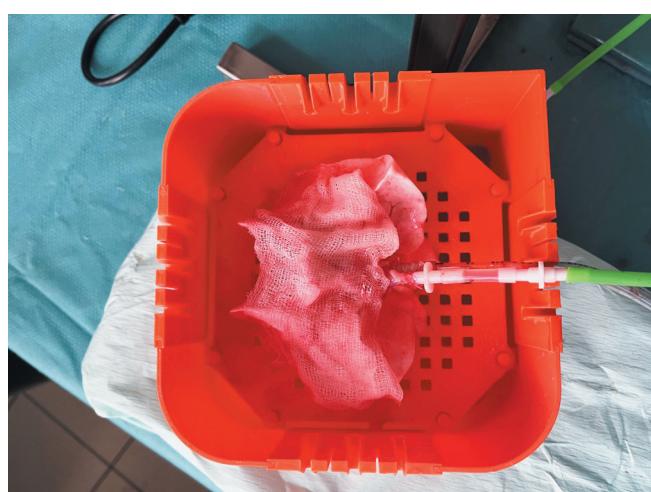


Рис. 4. Трансплантат легких в перфузационном резервуаре. Канюлирован ствол легочной артерии, трахея интубирована

Fig. 4. Lung graft placed in the perfusion reservoir. The pulmonary artery trunk is cannulated, and the trachea is intubated for ventilation

ка (число исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Различия считались достоверно значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Оценка функционального статуса донорских легких во время нормотермической перфузии

Несмотря на обширный перечень регистрируемых показателей и результатов биохимических анализов, исключительной ценностью для оценки эффективности сравниваемых протоколов прекондиционирования при DCD во время нормотермической перфузии донорских легких *ex vivo* являлся индекс оксигенации ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), рассчитываемый показатель на основе отношения концентрации кислорода в легочной вене к фракции кислорода на вдохе в газовоздушной смеси. Именно показатель респираторного индекса является главным критерием эффективности газотранспортной функции легких, отражая степень ишемически-реперфузионных повреждений и сохранности адекватного альвеолярного кровотока. Динамика изменения ИО в двух группах сравнительной оценки эффективности протоколов прекондиционирования донорских легких во время нормотермической перфузии *ex vivo* представлена на рис. 5.

Спустя 60 минут от начала ревитализации трансплантатов на экстракорпоральном контуре в обеих группах наблюдалось достижение средних пороговых значений ИО в 350, где в группе 1 средние

значения индекса оксигенации составили 552 (461–599), в то время как в группе 2 средние значения респираторного индекса составили 358 (343–368). Подобная разница в показателях была обусловлена более выраженным ишемически-реперфузионным повреждением донорских легких во время прекондиционирования на этапе DCD, а также последующим фармако-холодовым хранением. В результате 120 минут нормотермической перфузии *ex vivo* было отмечено умеренное снижение ИО в обеих группах в сравнении с пиковыми значениями в точках 90 минут, где в группе 1 ИО составлял 594 (500–619), в группе 2 – 408 (396–418), что обусловлено было неизбежным нарастанием интерстициального отека. Так, спустя 120 минут в группе 1 средние значения респираторного индекса составили 558 (462–603), а в группе 2 – 374 (349–395). Полученные результаты оценки индекса оксигенации демонстрировали пре-восходящую эффективность топического охлаждения на этапе прекондиционирования трансплантата легких при DCD в сравнении с непрерывной искусственной вентиляцией в протективных режимах, а достоверность полученных результатов подтверждалась  $p = 0,000$ .

Лактат, как биохимический маркер степени ишемически-реперфузионного повреждения, отражал выраженную патофизиологическую процессов в данном исследовании, а вследствие отсутствия ме-

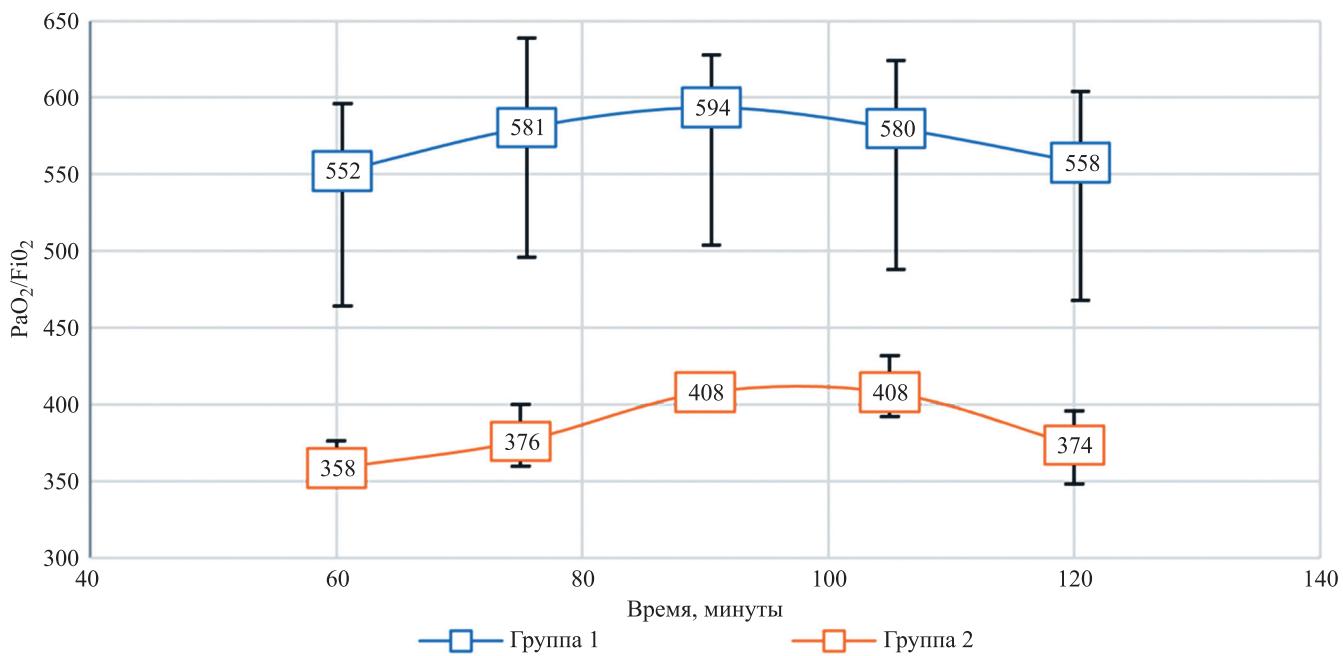


Рис. 5. Динамика изменения показателей  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . На графике изображены средние значения показателей индекса оксигенации ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) во время нормотермической EVLP. Показатели представлены в виде среднего, min и max значений. Точки измерения параметра соответствуют временными интервалам 60, 75, 90, 105, 120 минут

Fig. 5. Dynamics of changes in the  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio. The graph illustrates the mean oxygenation index ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) during normothermic EVLP. Values are presented as mean, minimum, and maximum. Measurements were taken at 60, 75, 90, 105, and 120 minutes

ханизма утилизации концентрация лактата имела устойчивую динамику прироста (рис. 6).

Исходные значения концентрации лактата регистрировались спустя 60 минут после начала нормотермической перфузии в обеих группах, регистрация показателя в более ранние временные интервалы не имеет ценности для оценки начального реперфузионного повреждения. В первой группе среднее значение лактата составило  $0,7 \pm 0,6$  ммоль/л, а во второй группе –  $1,54 \pm 0,58$  ммоль/л. В свою очередь, достоверных различий между первой точкой измерения лактата в двух группах не выявлено ( $p > 0,05$ ), что свидетельствовало об отсутствии различий в двух протоколах прекондиционирования донорских легких в степени первичного ишемически-реперфузионного повреждения.

В процессе наблюдения и регистрации значений концентрации лактата была отмечена уверенная динамика выраженного прироста данного маркера в обеих группах, а в заключительной точке измерений (120 минут) в первой группе среднее значение лактата составило  $6,44 \pm 1,35$  ммоль/л, во второй группе –  $7,02 \pm 1,55$  ммоль/л. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии выраженных ишемически-реперфузионных повреждений трансплантированных легких в двух группах, поскольку не было превышено пороговое значение концентрации лактата в

12 ммоль/л, а различия не были достоверны во всех случаях при  $p > 0,05$ . Таким образом, концентрация лактата не была достоверным сравнительным признаком для оценки протоколов прекондиционирования донорских легких при работе с DCD, а наиболее значимыми являлись показатели оценки функционального статуса трансплантатов.

### Оценка гистологических изменений донорских легких

Гистологическая оценка микропрепараторов после прекондиционирования донорских легких в двух группах сравнения и последующей нормотермической перфузии *ex vivo* являлась обязательным исследованием для доказательства эффективности и безопасности протоколов. Именно исследование микроструктуры обеспечивало наличие достоверных признаков ишемически-реперфузионного повреждения, а также степени его выраженности и обратимости. Так, в группе 1 гистологическая картина соответствовала минимальным патоморфологическим изменениям на микропрепаратах паренхимы на заключительном этапе исследования (рис. 7).

Во всех случаях в первой группе паренхима легких имела гистологические признаки функционирующей ткани с невыраженными патологическими изменениями. В большинстве срезов отмечались хо-

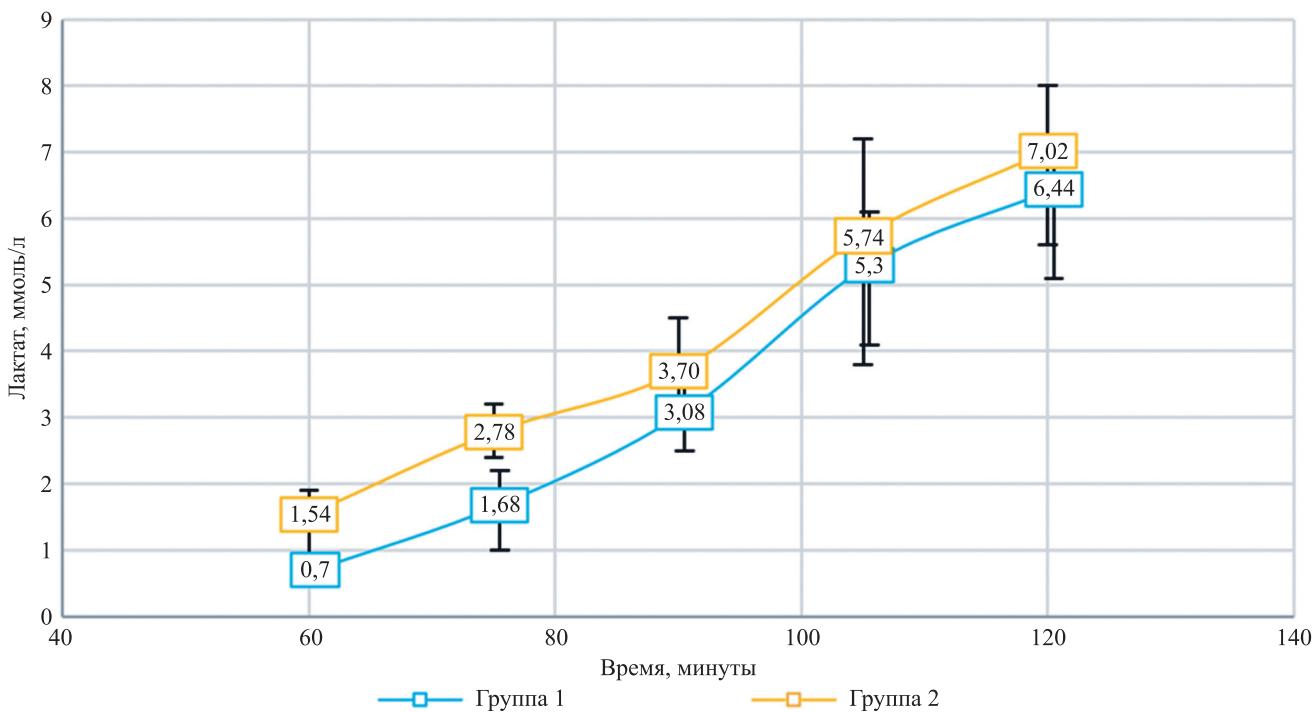


Рис. 6. График прироста уровня лактата во время *ex vivo* перфузии. На графике изображены средние значения показателей концентрации лактата во время нормотермической EVLP. Показатели представлены в виде среднего, min и max значений. Точки измерения параметра соответствуют временными интервалам 60, 75, 90, 105, 120 минут

Fig. 6. Dynamics of lactate levels during *ex vivo* perfusion. The graph presents the mean lactate levels measured during normothermic EVLP. Values are shown as mean, minimum, and maximum. Measurements were taken at 60, 75, 90, 105, and 120 minutes

рошо раздутые альвеолы. Микроателектатические участки были распределены неоднородно и встречались на отдельных участках. Умеренная интерстициальная инфильтрация отмечалась в нескольких образцах. Разницы в микроструктуре легочной паренхимы в образцах первой исследуемой группы выявлено не было – отмечались тонкие межальвеолярные перегородки, стенки бронхов были обычного гистологического строения, а кровенаполнение сосудов умеренное.

В свою очередь, во второй исследуемой группе, которая соответствовала протоколу прекондициони-

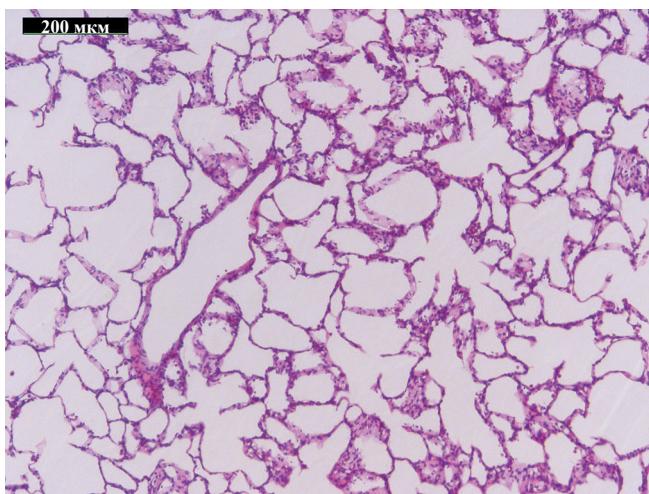


Рис. 7. Гистологическая картина паренхимы донорского легкого после нормотермической перфузии *ex vivo* в группе 1 (испанский протокол)

Fig. 7. Histological image of donor lung parenchyma after normothermic EVLP in Group 1 (Spanish protocol)

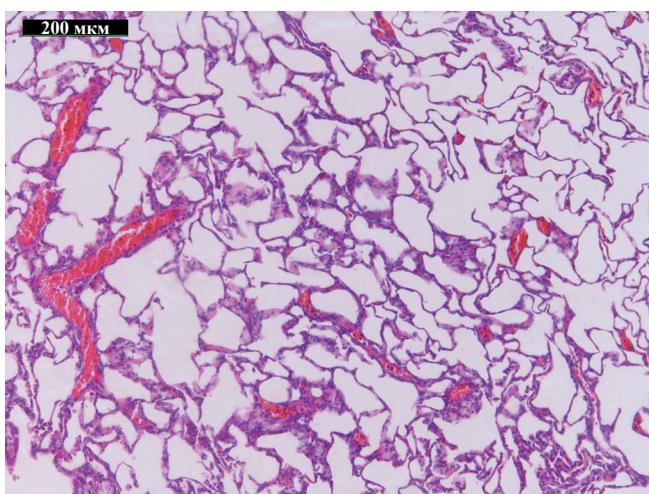


Рис. 8. Гистологическая картина паренхимы донорского легкого после нормотермической перфузии *ex vivo* в группе 2 (итальянский протокол)

Fig. 8. Histological image of donor lung parenchyma after normothermic EVLP in Group 2 (Italian protocol)

рования искусственной вентиляцией, спустя 120 минут нормотермической перфузии донорских легких *ex vivo* наблюдались явления первичной дисфункции трансплантата, которые коррелировали со сниженными показателями ИО при оценке функционального статуса трансплантата. Изменения носили характер умеренных патоморфологических признаков интерстициального отека паренхимы и субэндотелиального отека паравазального пространства (рис. 8).

При увеличении 200 мкм на гистологических микропрепаратах второй исследуемой группы отмечались фрагменты паренхимы легкого с выраженным полнокровием сосудов макро- и микроциркуляторного русла, дистелектазами, интраальвеолярными геморрагиями, десквамацией пневмоцитов. Особое значение было выделено классическим признакам дисфункции на фоне ишемически-реперфузационного синдрома – отеку межальвеолярных перегородок со смешанной воспалительной инфильтрацией интерстиции.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в данной экспериментальной работе данные позволяют провести сопоставительный анализ эффективности двух протоколов эксплантации донорских легких у DCD-доноров – с применением топического охлаждения и с продолжающейся искусственной вентиляцией легких после остановки кровообращения. Результаты нормотермической *ex vivo* перфузии свидетельствуют о том, что методика с топическим охлаждением демонстрирует более стабильные показатели газообмена и метаболической активности трансплантата. В частности, индекс оксигенации у животных группы 1 (с охлаждением) был стабильно выше на всех временных точках наблюдения, чем у животных из группы 2 (с продолжающейся ИВЛ), что может свидетельствовать о лучшей сохранности альвеолярно-капиллярной мембранны и снижении выраженности ишемического повреждения. Уровень лактата в группе 1 оставался ниже, что отражает более эффективный метаболизм тканей и меньшее накопление продуктов анаэробного гликолиза. Это может быть обусловлено более быстрой и равномерной термической защитой легочной паренхимы, достигнутой за счет топического охлаждения, тогда как продолжение ИВЛ после остановки кровообращения, возможно, не обеспечивает должной защиты от реперфузационного повреждения, а в отдельных случаях может усугублять альвеолярный отек, что было подтверждено эндоскопически в двух наблюдениях данной группы. Следует отметить, что в обоих протоколах использовался идентичный консервирующий раствор на основе декстрана-40, что минимизирует вариативность, связанную с составом

перфузата, и позволяет сосредоточиться на различиях именно между методами эксплантации.

Таким образом, представленные данные позволяют предположить, что методика эксплантации легких с использованием топического охлаждения обладает более выраженным протективным эффектом в условиях DCD-модели, чем методика с продолжающейся ИВЛ. Это согласуется с данными ряда клинических и экспериментальных исследований, указывающих на важность быстрого начала охлаждения и минимизации реперфузионного стресса как ключевых факторов успешной консервации легких от DCD-доноров [16, 17]. Ограничениями данной работы следует признать малую выборку животных и использование суррогатных моделей (кролики), что требует осторожности при экстраполяции данных на клиническую практику. Однако полученные результаты формируют основу для дальнейших исследований и оптимизации протоколов кондиционирования легких от доноров после циркуляторной смерти.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная экспериментальная работа продемонстрировала состоятельность методик донорства легких после остановки кровообращения с проведением нормотермической перфузии легких с применением оригинального консервирующего и перфузионного раствора. Использование раствора на основе декстрана-40 позволило провести консервацию донорских легких без развития альвеолярного отека в подавляющем большинстве наблюдений и с удовлетворительными показателями газообменной функции трансплантата при проведении нормотермической перфузии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что методика эксплантации легких с топическим охлаждением создает условия для более эффективной консервации донорского органа, что характеризуется наиболее приемлемыми показателями оксигенации и метаболизма трансплантата во время перфузии.

Клиническое применение донорства легких после циркуляторной смерти, согласно данным опубликованных экспериментальных работ и клинических исследований, позволит увеличить количество донорских органов без значимых увеличений рисков первичной дисфункции трансплантата при сопоставимых показателях выживаемости реципиентов легких в отдаленные сроки.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, Smith JM, Uccellini K, Lehman R et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant.* 2019 Feb; 19 Suppl 2: 404–484. doi: 10.1111/ajt.15279.
2. Cypel M, Sato M, Yildirim E, Karolak W, Chen F, Yeung J et al. Initial experience with lung donation after cardiocirculatory death in Canada. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Aug; 28 (8): 753–758. doi: 10.1016/j.healun.2009.05.009.
3. Van Raemdonck D, Ceulemans LJ, Neyrinck A, Levvey B, Snell GI. Donation After Circulatory Death in lung transplantation. *Thorac Surg Clin.* 2022 May; 32 (2): 153–165. doi: 10.1016/j.thorsurg.2021.11.002.
4. Inci I, Hillinger S, Schneiter D, Opitz I, Schuurmans M, Benden C, Weder W. Lung Transplantation with Controlled Donation after Circulatory Death Donors. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Dec 20; 24 (6): 296–302. doi: 10.5761/atcs.oa.18-00098.
5. Erasmus ME, Verschueren EA, Nijkamp DM, Vermeyden JW, van der Bij W. Lung transplantation from nonheparinized category III non-heart-beating donors. A single-centre report. *Transplantation.* 2010 Feb 27; 89 (4): 452–457. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c46a74.
6. Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, Erasmus M, Dark J, Love R et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. International Society for Heart and Lung Transplantation Donation After Circulatory Death Registry Report. *J Heart Lung Transplant.* 2015 Oct; 34 (10): 1278–1282. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.015.
7. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med.* 2011 Apr 14; 364 (15): 1431–1440. doi: 10.1056/NEJMoa1014597.
8. Spratt JR, Mattison LM, Iaizzo PA, Meyer C, Brown RZ, Iles T et al. Lung transplant after prolonged ex vivo lung perfusion: predictors of allograft function in swine. *Transpl Int.* 2018 Dec; 31 (12): 1405–1417. doi: 10.1111/tri.13315.
9. Gomez-de-Antonio D, Campo-Cañaveral JL, Crowley S, Valdivia D, Cordoba M, Moradiellos J et al. Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Apr; 31 (4): 349–353. doi: 10.1016/j.healun.2011.12.007.
10. De Antonio DG, Marcos R, Laporta R, Mora G, García-Gallo C, Gámez P et al. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant.* 2007 May; 26 (5): 529–534. doi: 10.1016/j.healun.2007.01.028.
11. Rodríguez DA, Del Río F, Fuentes ME, Naranjo S, Moradiellos J, Gómez D et al. Trasplante de pulmón con donantes no controlados a corazón parado. Factores pronósticos dependientes del donante y evolución inmediata postrasplante [Lung transplantation with uncontrolled non-heart-beating donors. Transplantation. Donor prognostic factor and immediate evolution post transplant]. *Arch Bronconeumol.* 2011 Aug; 47 (8): 403–409. Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2011.04.009.

12. *Palleschi A, Zanella A, Citerio G, Musso V, Rosso L, Tosi D et al.* Lung Transplantation From Controlled and Uncontrolled Donation After Circulatory Death (DCD) Donors With Long Ischemic Times Managed by Simple Normothermic Ventilation and *Ex-Vivo* Lung Perfusion Assessment. *Transpl Int.* 2023 Feb 8; 36: 10690. doi: 10.3389/ti.2023.10690.
13. *Valenza F, Citerio G, Palleschi A, Vargiu A, Fakhr BS, Confalonieri A et al.* Successful Transplantation of Lungs From an Uncontrolled Donor After Circulatory Death Preserved *In Situ* by Alveolar Recruitment Maneuvers and Assessed by *Ex Vivo* Lung Perfusion. *Am J Transplant.* 2016 Apr; 16 (4): 1312–1318. doi: 10.1111/ajt.13612.
14. Готье СВ, Пашков ИВ, Богданов ВК, Олешкевич ДО, Бондаренко ДМ, Можейко НП и др. *Ex vivo* перфузия донорских легких с использованием разработанного раствора с последующей ортопотической левосторонней трансплантацией легкого (экспериментальное исследование). *Вестник трансплантиологии и искусственных органов.* 2023; 25 (2): 158–166. *Gautier SV, Pashkov IV, Bogdanov VK, Oleshkevich DO, Bondarenko DM, Mozheiko NP et al.* Normothermic *ex vivo* lung perfusion using a developed solution followed by orthotopic left lung transplantation (experimental study). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2023; 25 (2): 158–166. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-2-158-166.
15. Готье СВ, Цирульникова ОМ, Пашков ИВ, Олешкевич ДО, Филатов ИА, Богданов ВК и др. Нормотермическая *ex vivo* перфузия изолированных легких в эксперименте с использованием отечественного перфузионного аппаратного комплекса. *Вестник трансплантиологии и искусственных органов.* 2022; 24 (2): 94–101. *Gautier SV, Tsirulnikova OM, Pashkov IV, Oleshkevich DO, Filatov IA, Bogdanov VK et al.* Normothermic *ex vivoperfusion* of isolated lungs in an experiment using a russian-made perfusion system. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2022; 24 (2): 94–101. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-2-94-101.
16. Schroder JN, Patel CB, DeVore AD, Bryner BS, Casalino S, Shah A et al. Transplantation outcomes with donor hearts after circulatory death. *N Engl J Med.* 2023 Jun 8; 388 (23): 2121–2131. doi: 10.1056/NEJMoa2212438.
17. Alzahrani A, Noda K, Chan EG, Ryan JP, Furukawa M, Sanchez PG. The length of the warm ischemic interval in lung donation after circulatory death does not impact post-transplantation outcomes. *JHLT Open.* 2025 Mar 11; 8: 100244. doi: 10.1016/j.jhlto.2025.100244.

Статья поступила в редакцию 3.08.2025 г.  
The article was submitted to the journal on 3.08.2025