

НОРМОТЕРМИЧЕСКАЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ПЕРФУЗИЯ IN SITU КАК СПОСОБ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ПОЧЕК У ДОНОРОВ С ВНЕЗАПНОЙ НЕОБРАТИМОЙ ОСТАНОВКОЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Багненко С.Ф.¹, Скворцов А.Е.¹, Попцов В.Н.², Логинов И.В.¹, Ананьев А.Н.¹,
Резник О.Н.¹, Мойсюк Я.Г.²

¹ ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им И.И. Джанелидзе»,
Санкт-Петербург

² ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов
им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

В статье приводится обоснование и описание нового метода получения донорских органов от доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения с помощью экстракорпоральной нормотермической перфузией in situ. Сделана попытка определить максимальное приемлемое время первичной тепловой ишемии при использовании такого перфузионного протокола для почек. Статья содержит описание результатов первых пересадок почек, полученных с помощью нового метода. Обосновываются изменения в практике работы донорской службы для увеличения числа эффективных доноров почек.

Ключевые слова: доноры с внезапной необратимой остановкой кровообращения, ишемия-реперфузия, экстракорпоральная нормотермическая перфузия донорских органов, удаление лейкоцитов

NORMOTHERMIC EXTRACORPORAL PERFUSION IN SITU AS A WAY OF RECOVERY KIDNEY TRANSPLANTS FROM DONORS WITH SUDDEN IRREVERSIBLE CARDIAC ARREST

Bagненко S.F.¹, Skvortsov A.E.¹, Poptsov V.N.², Loginov I.V.¹, Ananyev A.N.¹,
Reznik O.N.¹, Moysyuk Y.G.²

¹ State Research Institute for Emergency named after I.I. Djanelidze, Saint-Petersburg

² Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs,
Moscow

The potential of donors after cardiac death is actual issue. The crucial point in uncontrolled donors after cardiac death is the warm ischemic time. Definition of the limit of warm ischemic time is was the one task of our work and other one is development of preservation protocol saving quality of kidneys. There were 6 uncontrolled donors with warm ischemic time from 45 up to 91 minutes in which was adapted extracorporeal perfusion device for preservation and restoration of kidneys after ischemic damage. The main attention was paid to the elimination of leucocytes as the main damaging factor from modified donor's blood circulating in device. In 6 of such kidneys recipients from 12 were immediately graft function, and to the end of third month the average creatinine was $121,3 \pm 28,9$ mmol/l. Treatment of ischemically damaged kidneys by normothermic extracorporeal perfusion with leucocytes depletion before procurement could consider as challenging protocol and demands further study.

Key words: uncontrolled donors after cardiac death, warm ischemic time, leucocytes depletion

Статья поступила в редакцию 03.12.09 г.

Контакты: Резник Олег Николаевич, д. м. н., руководитель отдела трансплантологии и органного донорства ГУ «Санкт-Петербургский НИИ им И.И. Джанелидзе». Тел. (812) 774-88-97, e-mail: onreznik@yahoo.com

ВВЕДЕНИЕ

Современные подходы к решению проблемы дефицита донорских органов заключаются в пристальном изучении возможности использовать доноров, ранее считавшихся непригодными. Становится очевидным, что при адекватной работе системы здравоохранения и систем трансплантационной координации в ряде западных стран число доноров со смертью мозга остается постоянным из года в год [20]. Особую актуальность в связи с этим получает практика использования доноров с необратимой остановкой кровообращения. Так, например, если в 1996 году в США был представлен всего 71 донор с асистолией (1% от общего числа доноров), то в 2005 их было 561 (7%) [30]. При этом основным источником органов от асистолических доноров является практика их получения от «контролируемых» (III класс по Маастрихтской классификации, 1993) [20] доноров, т. е. таких пациентов, у которых при бесперспективности лечения осуществляется по согласованию с родственниками «отход» от поддерживающей терапии, и остановка сердца донора наступает, как правило, в ожидаемые сроки, с последующей операцией эксплантации органов и планируемым сроком первичной тепловой ишемии. В России такая практика представляется весьма отдаленной перспективой. Наиболее вероятным в этом аспекте представляется использование «неконтролируемых» доноров, т. е. доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения (I и II класс асистолических доноров по Маастеркласс, 1993). Число потенциальных доноров с внезапной остановкой кровообращения в США определялось в 2006 году 22000/год, в то время как число эффективных доноров со смертью мозга составляет примерно 7500 в год [28].

В условиях Российской Федерации перспективным является изучение возможности получения донорского материала от доноров с внезапной остановкой кровообращения, когда это происходит в стационаре, в отделении реанимации, в приемном покое, в шок-зале, в таких условиях, когда трансплантационная служба не оповещена заранее о наличии в стационаре пациента с заболеванием или травмой головного мозга, несовместимыми с жизнью. По нашему мнению, основное число потенциальных доноров почек могла бы составлять именно эта категория пациентов, особенно в условиях наступления так называемой «досуточной» смертности [4, 5]. Критическое значение при этом играет время тепловой ишемии донорских органов.

В последнее время появляются результаты исследований, определяющих роль перфузионной технологии как ведущей при получении органов от доноров с расширенными критериями [1, 2, 27]. Доноры

с необратимой остановкой кровообращения, безусловно, относятся к такой категории. В доступной литературе имеется определенное количество работ, посвященных проведению экстракорпоральной перфузии при работе с асистолическими донорами [25, 32]. Использование доноров I категории принято в Испании, в Hospital San-Carlos, Madrid, в виде программы «donor from the street» [7, 13, 11, 23, 35]. Схематично основными компонентами программы являются следующие этапы: в случае внезапной смерти пациента на улице, вне дома или стационара, вслед за машиной «скорой помощи» в течение 15 минут (установленный норматив) прибывает машина донорской службы, которая оборудована всем необходимым для кардиореспираторной реанимации, которая возобновляется после констатации смерти больного, теперь уже расцениваемого как донор. Последний в условиях, обеспечиваемых дорожной полицией, эвакуируется в госпиталь, в специально оборудованный блок, где начинается нормотермическая перфузия органов брюшной полости. Затем, после получения согласия семьи на изъятие, иногда через 4–6 часов, выполняется донорская операция [14]. На наш взгляд, методика эта интересна, но трудно воспроизводима в связи с особенностями организации службы «Скорой помощи» в Испании. Тем не менее с 2006 года планы развития такой программы существуют и в трех крупнейших мегаполисах США – Чикаго, Нью-Йорке, Вашингтоне [28]. Существуют и другие сообщения об успешном применении экстракорпоральной перфузии для практики получения почек от доноров с необратимой остановкой кровообращения [11]. Так, группой тайваньских исследователей [39] с 2000 года успешно используется экстракорпоральное кровообращение с трансмембранной оксигенацией в условиях гипотермии при наступлении асистолии у доноров органов, использование данного протокола, подчеркивают авторы, минимизирует влияние тепловой ишемии и позволяет решать проблемы, связанные с получением разрешения юриста на изъятие органов [39].

При определении характера нашего исследования основное внимание уделялось ведущей роли лейкоцитарной агрессии и лейкоцитарно-эпителиальной адгезии в ишемически-реперфузионном повреждении трансплантата при критической тепловой ишемии у доноров [13, 15, 22, 31]. Роль лейкоцитов при ишемии-реперфузии достаточно полно изучалась кардиохирургами [10, 34, 6, 18], в то время как большинство публикаций трансплантологов посвящено вопросам сохранения и поддержания обмена веществ в удаленном из тела донора органе [17, 19, 26, 33, 38]. Взаимосвязь между ишемией и причинами адгезии лейкоцитов к эндотелию показана в недавней публикации M. Figura et al. [12]. По-

казано, что при гипоксии происходит угнетение калиевых каналов (K_{ATP} -channels – АТФ-регулируемые калиевые каналы), вызывающее ионный дисбаланс, что приводит к активации SAPK/JNK (стресс-активируемая протеин-киназа/киназа NH2-конца c-Jun). Активированная SAPK/JNK вызывает перемещение телец Weibel–Palade к поверхности эндотелия и к выбросу из них кластеров E- и P-селектинов. Селектины связываются с лигандами на поверхности лейкоцитов, приводя к замедлению скорости их перемещения, роллингу и последующей адгезии к стенкам сосудов [12]. Кроме того, в условиях гипоксии и прекращения продукции АТФ нарушается работа и других мембранных АТФ-зависимых ионных каналов, что приводит к резкой деполяризации и дезинтеграции мембран клеток, ведущих к отеку и набуханию эндотелиоцитов, что вызывает также блок микроциркуляции [3, 19, 24].

Идея использования экстракорпоральной перфузии изолированного абдоминального региона с трансмембранной оксигенацией не нова [21, 39], однако ее авторы либо применяют низкотемпературные режимы перфузии, либо не учитывают ключевой роли лейкоцитов в развитии ишемически-реперфузионных повреждений. В литературе есть только две работы M. Nicolson, в эксперименте показывающие важную роль удаления лейкоцитов при проведении перфузии почечных трансплантатов цельной кровью [15, 29]. Активно используются лейкоцитарные фильтры для проведения перфузии легких *ex vivo*, полученных от асистолических доноров, группой исследователей во главе с S. Steen [16, 36, 37]. Работами этих авторов показана возможность улучшения качества легочного трансплантата с помощью перфузионных технологий и хорошие результаты пересадки таких органов [16]. Группа канадских исследователей проводит длительную «терапевтическую» перфузию уже изъятых у донора с расширенными критериями легких с помощью аппаратной перфузии для улучшения их качества и последующей пересадки [8, 9, 40].

Возможность такого «лечебного» воздействия на донорский орган, на наш взгляд, определяется тем, что основной причиной необратимых посмертных изменений донорского органа является блок микроциркуляции лейкоцитарными конгломератами, образующимися в агональном периоде донора, при критическом замедлении и остановке кровотока в тканях. После трансплантации кровь реципиента не поступает в дистальные, заблокированные отделы микроциркуляции органа (no reflow syndrom), возникает шунтирующий кровоток, усугубляющий повреждение [22].

В целом в доступной литературе нам не удалось найти описание такого метода получения донорских органов, при котором попытка не со-

хранения, а восстановления их жизнеспособности после перенесенного длительного периода тепловой ишемии предпринималась бы до осуществления изъятия. Обеспечить такой подход к «лечению и реабилитации» донорских органов может лишь применение перфузионных технологий, сочетающих:

- 1) нормотермию как принцип сохранения метаболизма тканей при проведении перфузии их кровью донора;
- 2) удаление лейкоцитов из крови донора, как основного фактора повреждения тканей;
- 3) проведение перфузии *in situ*, до начала изъятия, в теле донора.

При планировании исследования мы рассматривали удаление лейкоцитов при помощи пульсативной перфузии и лейкоцитарного фильтра, включенного в контур экстракорпоральной гемоперфузии, как основной фактор восстановления проходимости русла микроциркуляции.

Возобновление снабжения кислородом донорского органа (после «санации» микроциркуляторного русла от лейкоцитарных масс) способно привести к восстановлению его функционального резерва за счет возобновления синтеза АТФ, к восстановлению работы калий-натриевых мембранных насосов, к редукции отека эндотелиоцитов и к инактивации молекул адгезии. Эти теоретические предпосылки, данные мировой литературы и собственный опыт применения перфузионных технологий при работе с донорами с расширенными критериями [2] легли в основу разработанного протокола работы с донорами с внезапной необратимой остановкой кровообращения. Целями предпринятого исследования являлись попытки определить время максимально приемлемой первичной тепловой ишемии при изъятии почек у доноров с необратимой внезапной остановкой кровообращения и возможность осуществления пересадки таких органов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применение данного перфузионного протокола проводилось в соответствии с решением ученого совета СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе № 7 от 30 июня 2009 года, о создании научного направления «Использование перфузионных технологий в органном донорстве для клинической трансплантации» и протоколом заседания этического комитета СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе № 6 от 15 июля 2009 года. Согласно Решению этического комитета, потенциальными донорами почек, у которых может выполняться предложенный перфузионный протокол, являются пациенты, погибшие от черепно-мозговой травмы, нарушений мозгового кровообращения

ния, не старше 55 лет, не рассматривавшиеся как потенциальные доноры, с внезапно развившейся остановкой кровообращения, с проведенным полным комплексом мероприятий сердечно-легочной реанимации и, при безуспешности последнего, с констатированной смертью. После констатации смерти пациента, заполнения соответствующих документов оповещается трансплантационная служба. Перфузионная и эксплантационная бригады прибывают в стационар, перемещают тело умершего (рассматриваемого теперь как потенциального донора) в операционную, где начинаются мероприятия по восстановлению кровообращения в органах брюшной полости с помощью экстракорпорального контура перфузии.

Протокол проведения экстракорпоральной нормотермической изолированной абдоминальной гемоперфузии *in situ* с трансмембранной оксигенацией и удалением лейкоцитов

Для проведения экстракорпоральной нормотермической перфузии с трансмембранной оксигенацией и удалением лейкоцитов использовались следующие материалы и устройства:

- 1) двухбаллонный трехпросветный катетер, 16F, Balton Ltd., Польша;
- 2) фильтр лейкоцитарный Pall, Leukoguard – 6, «Палл ГмбХ», Корпорация ПАЛЛ, Германия;
- 3) мехатронный перфузионный модуль «МАРС», Государственный научный Центр России «ЦНИИ робототехники и технической кибернетики», Санкт-Петербург, Россия;
- 4) портативный источник кислорода с системой понижающих редукторов, ЗАО «Альтернативная наука», Санкт-Петербург, Россия;
- 5) венозный резервуар 4,4 л и оксигенатор 280 мл (технические данные: скорость потока 8 л/мин, минимальный рабочий объем 200 мл) для проведения искусственного кровообращения, Gish Vision Biomedical, Inc. USA;
- 6) система экстракорпоральных перфузионных трубок для проведения искусственного кровообращения, Tianjin Plastics Research Institute, Tianjin, P.R. China (трубки диаметром 1/2" и 1/4").

Нормотермическая перфузия проводилась модифицированной кровью асистолического донора, перфузат включал в себя следующие компоненты:

1. Кустодиол, 2 л;
2. Гепарин, 25 000 ЕД;
3. Стрептокиназа, 1,5 млн ЕД;
4. Перфторан, 400 мл;
5. Солумедрол, 500 мг;
6. Изоптин, 5мг;
7. Нитроглицерин 5 мг.

Общий вид проведения перфузии и компонентов перфузионного контура представлен на рисунке.

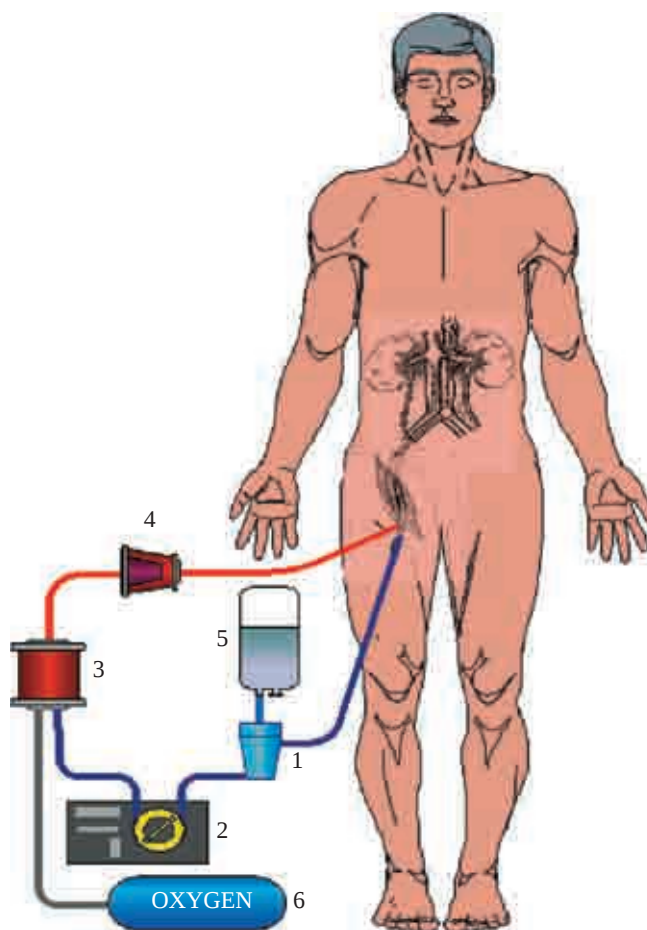


Рис. Общая схема проведения изолированной абдоминальной нормотермической перфузии с трансмембранной оксигенацией и удалением лейкоцитов. Компоненты перфузионного контура: 1 – резервуар, 2 – мехатронный модуль «МАРС», 3 – оксигенатор, 4 – лейкоцитарный фильтр, 5 – емкость с раствором Кустодиола, 6 – устройство подачи кислорода

После прибытия трансплантационной хирургической бригады и получения разрешения на изъятие органов от администрации больницы выполнялась транспортировка асистолического донора в операционную. Осуществлялся доступ к бедренным сосудам справа, в аорту устанавливался трехпросветный двухбаллонный катетер для изоляции бассейна абдоминальной перфузии по общепринятой методике доступом через бедренную артерию, через бедренную вену осуществлялась канюляция нижней полой вены, после чего к артериальному и венозным портам присоединялся перфузионный контур. Первичное заполнение контура выполнялось 2 литрами неохлажденного Кустодиола. Инициальная скорость потока 500 мл/мин с увеличением до 1200 мл/мин к середине перфузионного цикла, поток пульсативный, скорость потока кислорода 200–250 мл/мин, температура раствора 27–30 °С. Последовательно в

контур вводились гепарин – 25000 ЕД, стрептокиназа – 1,5 млн ЕД, Перфторан – 400 мл, Солумедрол – 500 мг, изоптин – 5мг, нитроглицерин – 5 мг. Из контура отбирались пробы крови на инфекционную диагностику, содержание газов, биохимические и клинические анализы.

Операция изъятия органов начиналась после прибытия судебно-медицинского эксперта и получения его разрешения на изъятие. Решение о времени начала изъятия принималось также на основании результатов исследования содержания лейкоцитов в перфузионном контуре, при достижении значения в 1×10^9 и ниже результаты проведения перфузии признавались удовлетворительными. В целом для элиминации лейкоцитов из контура кровообращения было достаточно 120 минут. Операции эксплантации выполнялись при продолжении проведения перфузии, которая заканчивалась непосредственно перед извлечением органов. Как правило, цвет и консистенция органов брюшной полости соответствовал прижизненному, отмечалась перистальтика кишечника и мочеточников в ответ на механические стимулы, у 2 доноров было отмечено выделение мочи до 100 мл в ходе выполнения эксплантации. Консервация органов осуществлялась в первых 2 случаях (4 трансплантата) с использованием аппаратной перфузии (LifePort™, ORS, USA), в последующем от ее применения решено было воздержаться в связи с объективизацией состояния почечных трансплантатов в ходе изъятия.

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования явились 8 асистолических доноров с внезапной остановкой кровообращения, главной особенностью которых явилось то обстоятельство, что смерть от остановки сердечной деятельности у этих доноров была констатирована до извещения донорской службы о наличии потенциального донора, а изъятие не начиналось до прибытия судебно-медицинского эксперта, что оп-

ределяло критические сроки первичной тепловой ишемии.

Работа с одним донором была остановлена в ходе проведения экстракорпоральной перфузии в связи с выявлением у последнего антител к гепатиту С. Не учитывались данные случая работы с донором с выраженным атеросклерозом абдоминального отдела аорты, при котором не удалось добиться адекватной перфузии абдоминального региона.

Характеристики доноров приведены в табл. 1. Среди доноров было 2 женщины, 4 мужчин; средний возраст $44,5 \pm 11,6$ года; среднее время первичной тепловой ишемии $74,5 \pm 16,9$ (минимальное – 45 мин, максимальное – 91 мин), среднее время проведения экстракорпоральной нормотермической перфузии абдоминальных донорских органов *in situ* с трансмембранной оксигенацией и удалением лейкоцитов составило $136,7 \pm 15,1$ мин (минимальное – 120, максимальное – 160 мин).

Реципиентами почек стали 12 пациентов, находившихся на заместительной почечной терапии различными видами диализа. Средний возраст пациентов составил $53,3 \pm 8,5$ года, 6 мужчин и 6 женщин. Типичные операции пересадок почек выполнялись реципиентам с письменным заполнением ими бланка информированного согласия, в соответствии с решением этического комитета СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе № 6 от 15 июля 2009 года. Схемы иммуносупрессии включали 3 компонента – ингибиторы кальциневрина, препараты микофеноловой кислоты и глюкокортикоиды в стандартных дозах.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Сроки наблюдения результатов пересадок почек от доноров с критическим временем первичной тепловой ишемии, полученных с использованием описанного протокола, ограничиваются у 8 реципиентов 3 месяцами, у 4 – 6 неделями после выполненных пересадок. У 50% реципиентов на-

Таблица 1

Характеристика доноров

Доноры	Возраст	Причина смерти	Время тепловой ишемии, мин	Время проведения ЭКПН, мин	Число лейкоцитов в начале перфузии, $\times 10^9$	Число лейкоцитов в конце перфузии, $\times 10^9$
1	47	ОНМК	45	120	16	2,4
2	22	ЗЧМТ	68	120	19,4	0,4
3	55	ЗЧМТ	75	150	21	0,1
4	51	ЗЧМТ	78	150	13,4	0,6
5	44	ОНМК	90	150	23,6	0,8
6	48	ЗЧМТ	91	130	12,3	1,01

Примечание. ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЭКПН – экстракорпоральная нормотермическая перфузия *in situ*.

Таблица 2

Характеристики реципиентов

Реципиенты*	Возраст	Функция трансплантата	Креатинин 2 нед., ммоль/л	Креатинин 6 нед., ммоль/л	Креатинин 3 мес., ммоль/л
1. 1a	59	ОФТ (36)	469	213	110
2. 1б	61	ОФТ (21)	203	136	128
3. 2a	67	НФТ	204	96	85
4. 2б	58	НФТ	182	112	105
5. 3a	36	НФТ	351	151	153
6. 3б	42	НФТ	300	124	115
7. 4a	55	ОФТ (4)	346	146	173
8. 4б	49	НФТ	256	118	101
9. 5a	53	ОФТ (15)	454	124	–
10. 5б	49	НФТ	343	115	–
11. 6a	52	ОФТ (12)	673	153	–
12. 6б	59	ОФТ (18)	545	204	–

Примечание. * Реципиенты в соответствии с порядковым номером и номером донора, ОФТ – отсроченная функция трансплантата, НФТ – немедленная функция трансплантата.

блюдалась немедленная функция трансплантата. Сводные данные, характеризующие реципиентов и течение послеоперационного периода, представлены в табл. 2.

Среднее время восстановления функции трансплантатов у реципиентов с отсроченной функцией составило $17,7 \pm 10,7$ дня (минимальный срок – 4 дня, максимальный срок восстановления функции – 36). Среднее значение креатинина к 6-й неделе после трансплантации составило $141 \pm 35,8$ ммоль/л (12 реципиентов), к 3-му месяцу после трансплантации – $121,3 \pm 28,9$ ммоль/л (8 реципиентов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты применения экстракорпоральной нормотермической изолированной абдоминальной гемоперфузии *in situ* с трансмембранной оксигенацией и удалением лейкоцитов являются предварительными и требуют дальнейшего анализа и сравнения с другими категориями доноров и реципиентов. Протокол представляется перспективным, так как позволяет использовать почки от доноров с временем первичной тепловой ишемии до 90 минут.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bagnenko S.F., Moysyuk Y.G., Reznik O.N., Loginov I.V. et al. Machine perfusion as a tool to select kidneys recovered from uncontrolled donors after cardiac death // Transplant. Proc. 2008. Vol. 40. № 4. P. 1023–1026.
2. Багненко С.Ф. и др. Аппаратная перфузия почечных трансплантатов: эволюция представлений о технологии, собственные практические результаты и перспективы применения // Вестник трансплантол. и искусств. органов. 2008. № 2. С. 21–31.
3. Иванов К.П., Мельникова Н.Н. Роль лейкоцитов в динамике микроциркуляции в норме и при патологии // Журнал общей биологии. 2004. Т. 62. № 3. С. 3–13.
4. Мойсюк Я.Г. Мультиорганное донорство в клинической трансплантации (организация, методология, тактика, результаты и перспективы): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. 21 с.
5. Резник О.Н. Организационные и технологические основы получения и селекции почек для трансплантации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 224 с.
6. Allen B., Ilbawi M. Hypoxia, reoxygenation and the role of systemic leukodepletion in pediatric heart surgery // Perfusion. 2001. Vol. 16. P. 19–29.
7. Coll E., Miranda B., Matesanz R. et al. Organ donors in Spain: evolution of donation rates per regions and determinant factors // Med. Clin. (Barc). 2008. Vol. 131. № 2. P. 52–59.
8. Cypel M., Yeung J.C., Keshavjee S. et al. Technique for prolonged normothermic *ex vivo* lung perfusion // J. Heart Lung Transplant. 2008. Vol. 27. № 12. P. 1319–1325.
9. Cypel M., Rubacha M., Yeung J. et al. Normothermic *ex vivo* perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation // Am. J. Transplant. 2009. Vol. 9. № 10. P. 2262–2269.
10. De Vries A. J. et al. Leucocyte depletion during cardiac surgery: a comparison of different filtration strategies // Perfusion. 2003. Vol. 18. P. 31.
11. Fabienne F., Losser Marie-Reine, Laurent J. et al. Kidney retrieval after sudden out of hospital refractory cardiac arrest: a cohort of uncontrolled non heart beating donors // Critical Care. 2009. Vol. 13. № 4. P. 1–10.
12. Figura M., Chilton L., Tibbles L.A. et al. Blockade of K(ATP) channels reduces endothelial hyperpolarization and leukocyte recruitment upon reperfusion after hypoxia // Am. J. Transplant. 2009. Vol. 9. № 4. P. 687–696.

13. Gomez M., Alvarez J., Arias J. et al. Cardiopulmonary bypass and profound hypothermia as a means for obtaining kidney grafts from irreversible cardiac arrest donors: Cooling technique // *Transplant. Proc.* 1993. Vol. 25. P. 1501–1503.
14. Gonzales-Sequera C., Castelao A.M., Torras J. et al. A good alternative to reduce the kidney shortage: kidneys from non-heartbeating donors // *Transplantation*. 1998. Vol. 65. P.1465–1470.
15. Harper S., Nicholson M. et al. Leucocyte depletion improves renal function during reperfusion using an experimental isolated haemoperfused organ preservation system // *British Journal of Surgery*. 2006. Vol. 93. P. 623–629.
16. Ingemansson R., Eyjolfsson A., Steen S. et al. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs after reconditioning *ex vivo* // *Ann. Thorac. Surg.* 2009. Vol. 87. № 1. P. 255–260.
17. Jassem W., Roake J. The molecular and cellular basis of reperfusion injury following organ transplantation // *Transplantation reviews*. 1998. Vol. 12. № 1. P. 14–33.
18. Jordan J.E., Zhi-Qing Zhao, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury // *Cardiovascular Research*. 1999. Vol. 43. P. 860–878.
19. Koo D.H., Fuggle S.V. Impact of ischemia-reperfusion injury and early inflammatory responses in kidney transplantation // *Transplantation Reviews*. 2000. Vol. 14. № 2. P. 210–224.
20. Kootstra G., Kievit M.D., Nederstigt A. Organ Donors: Heartbeating and Non-heartbeating // *World J. Surgery*. 2002. Vol. 26. P. 181–184.
21. Lee C.Y., Tsai M.K., Lee P.H. et al. Expanding the donor pool: use of renal transplants from non-heart-beating donors supported with extracorporeal membrane oxygenation // *Clin. Transplant*. 2005. Vol. 19. № 3. P. 383–390.
22. Linfert D., Chowdhry T., Rabb H. et al. Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury // *Transplant. Rev.* 2009. Vol. 23. № 1. P. 1–10.
23. Matesanz R., Miranda B. Expanding the organ donor pool: the Spanish Model // *Kidney Int.* 2001. Vol. 59. № 4. P. 1594.
24. Menger M.D. et al. Microcirculatory disturbances secondary to ischemia-reperfusion // *Transplant. Proc.* 1995. Vol. 27. № 5. P. 2863–2865.
25. Miranda B., Fernandez Lucas M., de Felipe C. et al. Organ donation in Spain // *Nephrol. Dial. Transplant*. 1999. Vol. 14. № 3. P. 15–21.
26. Moers C., Leuvenink H.G.D., Ploeg R.J. et al. Non-heart-beating organ donation: overview and future perspectives // *European Society for Organ Transplant*. 2007. Vol. 20. P. 567–575.
27. Moers C. et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 7–19.
28. Moving forward in increasing organ donation: Opportunities and barriers to uncontrolled DCDD in major metropolitan cities, Institute of Medicine, Meeting summary. December 20, 2006, <http://www.iom.edu/> accessed 13.06.2007.
29. Nicholson M.L., Simon J.F., Harper L.W. et al. The Effect of Warm Ischemic Time on Renal Function and Injury in the Isolated Hemoperfused Kidney // *Transplantation*. 2008. Vol. 86. № 3. P. 445–451.
30. Punch J.D. Organ donation and utilization in the United States, 1996–2005 // *Am. J. of Transplant*. 2007. Vol. 7 (2). P. 1327–1338.
31. Rega F.R., Vandezande E.J. The role of leukocyte depletion in *ex vivo* evaluation of pulmonary grafts from (non-) HBD // *Perfusion*. 2003. Vol. 18. № 1. P. 13–21.
32. Rodríguez-Martínez D., Cabello-Benavente R., Pedemonte G. et al. Technical aspects of isolated organ perfusion systems // *Actas. Urol. Esp.* 2008. Vol. 32. № 1. P. 59–66.
33. Rowiński W. Future of transplantation medicine // *Ann. Transplant*. 2007. Vol. 12. № 1. P. 5–10.
34. Samankiatwat P., Samartzis I., Lertsithichai P. et al. Leucocyte depletion in cardiopulmonary bypass: a comparison of four strategies // *Perfusion*. 2003. Vol. 18. P. 95–105.
35. Sánchez-Fructuoso A., Prats Sánchez D., Barrientos Guzmán A. et al. Non-heart beating donors // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2004. Vol. 19. Suppl 3. P. 26–31.
36. Steen S., Wierup P., Haraldsson A. et al. *Ex vivo* evaluation of nonacceptable donor lungs // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 81. № 2. P. 460–466.
37. Steen S., Ingemansson R. et al. First Human Transplantation of Nonacceptable donor lung after reconditioning *ex vivo* // *The annals of thoracic surgery*. 2007. Vol. 83. № 6. P. 2191–2195.
38. Tilney N.L., Paz D., Ames J. et al. Ischemia-reperfusion injury // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. P. 843–844.
39. Wen-Je Ko, Yih-Sharnng Chen, Pi-Ru Tsai, Po-Huang Lee. Extracorporeal membrane oxygenation support of donor abdominal organs in non-heart-beating donors // *Clin. Transplantation*. 2000. Vol. 14. P. 152–156.
40. Yeung J.C., Cypel M., Keshavjee S. et al. Update on donor assessment, resuscitation, and acceptance criteria, including novel techniques – non-heart-beating donor lung retrieval and *ex vivo* donor lung perfusion // *Thorac. Surg. Clin.* 2009. Vol. 19. № 2. P. 261–274.