



REVIEW

Patient blood management in general intensive care patients



Patrick Meybohm^{1,2*}, David M. Baron³, Dietmar Fries⁶, Sigismond Lasocki^{2,7}, Alexander P. J. Vlaar⁴, Kai Zacharowski^{5,8} and Suma Choorapoikayil⁵ 

МЕНЕДЖМЕНТ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОБЩЕГО ПРОФИЛЯ

Перевод В.С. Гороховского



Менеджмент крови пациентов в отделении интенсивной терапии общего профиля

Patrick Meybohm, David M. Baron, Dietmar Fries, Sigismond Lasocki, Alexander P. J. Vlaar, Kai Zacharowski, Suma Choorapoikayil

Резюме

Цель. Пациенты в критическом состоянии и с высоким риском осложнений в периоперационном периоде, нуждающиеся в интенсивной терапии, часто имеют несколько сопутствующих заболеваний и нуждаются в быстром и высокоспециализированном лечении. Большинство сопутствующих заболеваний трудно поддаются коррекции в условиях острого состояния, но анемия, особенно железодефицитная, является потенциально корректируемым фактором риска. Кроме того, врачи часто сталкиваются со сложными нарушениями гемостаза, которые требуют быстрой оценки и целенаправленных терапевтических вмешательств, в том числе оптимального использования препаратов крови. В этом обзорном материале обобщены современные данные о стратегиях управления кровью пациентов, в том числе о лечении анемии, использовании пробирок малого объема и правильном применении препаратов крови у пациентов в отделениях интенсивной терапии.

Результаты. Внутривенное введение препаратов железа может безопасно повысить уровень гемоглобина до клинически значимой отметки. Терапия эритропоэтином также может повысить уровень гемоглобина, но ее следует применять с осторожностью из-за неопределенного риска тромбоэмболии. Для снижения риска ятрогенной анемии следует регулярно использовать пробирки для забора крови малого объема и закрытые системы для сохранения крови. Современные данные подтверждают целесообразность ограничительных стратегий при переливании эритроцитсодержащих компонентов в большинстве клинических случаев, особенно у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями. Аналогичным образом современные данные подтверждают целесообразность ограничительных стратегий при переливании тромбоцитсодержащих компонентов. Профилактическое переливание тромбоцитов следует проводить только при злокачественных гематологических заболеваниях с высоким риском. У других пациентов в критическом состоянии с тяжелой тромбоцитопенией предпочтительнее терапевтический подход (в зависимости от интенсивности кровотечения). Наконец, имеющиеся данные не подтверждают целесообразность профилактического переливания свежезамороженной плазмы у пациентов без кровотечений.

Выводы. В целом полученные результаты подтверждают целесообразность внедрения стратегий управления кровью пациентов, которые оптимизируют состояние крови и способствуют более безопасному и индивидуальному подходу к лечению пациентов в критическом состоянии.

Ключевые слова: дефицит железа, коагулопатия, тромбоциты, свежезамороженная плазма, безопасность, здоровье крови



МЕНЕДЖМЕНТ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОБЩЕГО ПРОФИЛЯ

Введение

Врачи часто сталкиваются со сложными нарушениями гемостаза, требующими быстрой оценки и целенаправленных терапевтических вмешательств, включая оптимальное использование препаратов крови.

Цель

Предложить практическую модель управления запасами крови для врачей отделений интенсивной терапии, обеспечивающую баланс между сохранением крови, восстановлением после анемии, риском кровотечения и безопасностью переливания крови.



Результаты

- Менеджмент крови пациента в отделении интенсивной терапии — это не просто «ограничение переливания крови»: это комплексная стратегия сохранения здоровья крови, ограничения ятрогенной кровопотери и индивидуализации решений о переливании крови.
- Анемия — распространенное, многофакторное и частично поддающееся коррекции заболевание: внутривенное введение железа может незначительно, но существенно повысить уровень гемоглобина, в то время как эритропоэтин может помочь отдельным пациентам, зависимым от переливания крови.
- Использование пробирок малого объема и закрытых систем отбора проб — это низкотехнологичные, но эффективные методы, для снижения диагностической кровопотери и внутрибольничной анемии.
- Ограничительное переливание эритроцитов безопасно для большинства пациентов отделения интенсивной терапии.
- Тромбоциты и свежезамороженную плазму не следует вводить «просто для коррекции показателей»: ключевыми моментами являются ограничительные стратегии введения тромбоцитов и отказ от профилактического введения плазмы у пациентов без кровотечений.



Введение

Анемия очень распространена у пациентов, получающих интенсивную терапию, и связана с повышением потребности в переливании крови, длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии (ОРИТ) и худшими исходами [1]. Этиология анемии многофакторна, и ключевые способствующие факторы включают гемолиз, частые заборы для лабораторных исследований, кровотечения, снижение эритропоэза и (функциональный) дефицит железа, все из которых способствуют снижению массы красных кровяных телец (эритроцитов). Кроме того, воспалительный процесс, сопровождающий критические состояния, серьезные хирургические вмешательства и травмы, приводит к анемии, вызванной воспалением, которая характеризуется нарушением метаболизма железа, его мобилизации и снижением выработки эритропоэтина (ЭПО), что еще больше ограничивает синтез эритроцитов.

У пациентов в отделении интенсивной терапии диагностическая оценка анемии требует системного подхода для выявления потенциально обратимых причин. Гомеостаз железа строго регулируется, чтобы обеспечить его достаточный уровень для транспортировки кислорода, метаболических процессов и поддержания окислительно-восстановительного баланса, а также предотвратить избыток свободного железа, который может катализировать образование активных форм кислорода и вызывать повреждение клеток. Как острая, так и хроническая анемия вызывают компенсаторные физиологические реакции, в том числе увеличение сердечного выброса и изменение утилизации кислорода, что может усугубить состояние пациентов в отделении интенсивной терапии с ограниченными физиологическими резервами.

Кроме того, у пациентов в отделениях интенсивной терапии часто наблюдаются нарушения гемостаза. Гемостаз представляет собой сложное, строго регулируемое равновесие между кровотечением и образованием тромбов, которое у пациентов в отделениях интенсивной терапии часто нарушается из-за различных факторов, в том числе диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови или сепсис-ассоциированной коагулопатии, экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО),



заместительной почечной терапии и использования аппаратов вспомогательного кровообращения [2]. В некоторых случаях эти нарушения могут приводить к одновременному развитию как тромботических, так и геморрагических осложнений [3, 4]. Пациентам в критическом состоянии часто переливают тромбоциты и свежезамороженную плазму (СЗП). Однако оптимальные пороговые значения для переливания до сих пор не определены, и эти препараты крови часто используются в профилактических целях.

Кроме того, и СЗП и тромбоцитсодержащие компоненты крови могут вызывать побочные эффекты, такие как аллергические и лихорадочные реакции, а также острое повреждение легких, связанное с переливанием крови. Следует отметить, что риск заражения при переливании тромбоцитарных компонентов выше из-за условий ее хранения [5,6,7]. Поэтому крайне важно правильно использовать тромбоциты и свежезамороженную плазму.

Поскольку некоторые формы анемии и нарушения гемостаза поддаются коррекции, их выявление и целенаправленное лечение должны стать важными терапевтическими задачами и неотъемлемой частью комплексных стратегий управления кровью пациента (Patient Blood Management, PBM), направленных на улучшение результатов лечения (рис. 1). PBM — это междисциплинарный диагностический подход, основанный на фактических данных, который направлен на улучшение состояния крови и, следовательно, сохранение собственных ресурсов крови пациента [8,9,10,11]. Меры в рамках PBM можно разделить на три основных направления: (1) комплексное лечение анемии; (2) минимизация хирургических, процедурных и лабораторных кровопотерь и борьба с коагулопатическими кровотечениями на протяжении всего периода лечения; (3) научно обоснованные стратегии переливания крови на любом этапе пребывания в отделении интенсивной терапии и после него.

Несколько исследований продемонстрировали эффективность мультимодального подхода к персонализированной медицине. В ходе анализа данных 1618 пациентов Lasocki и соавторы сообщили, что внедрение персонализированной медицины привело к значительному сокращению продолжительности пребывания в стационаре и частоты переливаний крови, а также в 2,37 раза повысило вероятность лечения анемии перед операцией (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,2–4,7) [8]. Аналогичным образом поступили



Meufohm и соавторы. Исследование показало, что среди примерно 1,2 миллиона пациентов, перенесших хирургические операции, внедрение протокола RBM привело к относительному снижению среднего количества переливаемых единиц эритроцитарной массы на 1000 пациентов на 13,9 % и относительному снижению частоты переливаний на 10,5 % [12]. Кроме того, метаанализ 17 исследований с участием 235 779 пациентов, перенёсших хирургические операции, показал, что внедрение комплексной программы управления кровью пациента было связано с клинически значимым снижением частоты переливаний крови (на 39 %), продолжительности пребывания в стационаре (на 0,45 дня), общего числа осложнений (на 20 %) и смертности (на 11 %) [9]. В последние десятилетия концепция RBM привела к более строгому и ориентированному на пациента подходу к переливанию эритроцитарной массы. На следующем этапе все больше внимания будет уделяться разработке научно обоснованных стратегий использования свежзамороженной плазмы и тромбоцитов, направленных на улучшение результатов лечения пациентов и обеспечение безопасного и рационального использования всех продуктов крови.

Программы управления биологическими маркерами крови включают в себя множество взаимодополняющих мер, которые можно адаптировать в соответствии с потребностями и ресурсами учреждения, обеспечивая при этом индивидуальный подход, ориентированный на пациента. Такой подход был тщательно оптимизирован для периоперационного периода. Учитывая разнообразие патофизиологических состояний пациентов в критическом состоянии — от послеоперационного восстановления до тяжелых травм или гемодинамической нестабильности, — программы управления биологическими маркерами крови представляют собой комплекс стратегий для поддержания здоровья крови у таких сложных пациентов. В этом обзорном материале обобщаются современные данные об лечении анемии и правильном использовании препаратов крови, в первую очередь в отделениях интенсивной терапии. В обзор включены исследования с участием пациентов хирургического профиля, нуждающихся в интенсивной терапии, а также исследования, посвященные исключительно пациентам медицинских отделений интенсивной терапии.



Внутривенное введение препаратов железа в отделении интенсивной терапии

Анемия, вызванная вследствие нутритивной недостаточности, чаще всего возникает из-за недостаточного эритропоэза, вызванного дефицитом железа, витамина В₁₂ или фолиевой кислоты. Среди них дефицит железа является наиболее распространенной причиной анемии [13, 14]. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и метаанализах оценивалась эффективность внутривенного (в/в) введения препаратов железа пациентам в критическом состоянии, в том числе тем, кто восстанавливался после серьезных операций. В целом внутривенное введение препаратов железа при критических состояниях приводило к умеренному повышению концентрации гемоглобина, обычно на 3-7 г/л, по сравнению с плацебо или стандартным лечением [15,16,17]. Несмотря на то, что это повышение было незначительным, его можно считать клинически значимым для пациентов отделений интенсивной терапии, учитывая необходимость частого забора крови на анализы и нарушения эритропоэза. При отсутствии разрушения или секвестрации эритроцитов переливание одной дозы эритроцитарной массы обычно приводит к увеличению концентрации гемоглобина на 10 г/л или гематокрита на 3 % в течение 24 часов [18,19,20].

Несмотря на то, что наблюдаемое повышение концентрации гемоглобина, обычно на 3–7 г/л, незначительно по сравнению с повышением после переливания крови, эти изменения все же могут иметь клиническое значение, особенно если они близки к пороговым значениям для переливания крови. Примечательно, что исследование IRONMAN показало, что внутривенное введение препаратов железа не только повысило концентрацию гемоглобина по сравнению с отсутствием лечения (107 г/л против 100 г/л), но и снизило потребность в переливании крови (97 против 136 единиц эритроцитарной массы) [21]. Метаанализ данных 378 пациентов отделений интенсивной терапии из четырех рандомизированных контролируемых исследований показал, что прием препаратов железа значительно повышает среднюю концентрацию гемоглобина на 3,1 г/л (95 % ДИ 0,04–0,59) через 10 дней, в то время как до 10 дней существенного повышения не наблюдалось [15]. Geneen и соавторы проанализировали влияние внутривенного введения



препаратов железа на 1198 пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии с критическими состояниями, травмами, после кардиоторакальных/сердечно-сосудистых операций и по другим причинам. Они обнаружили, что внутривенное введение препаратов железа повышало уровень гемоглобина через 10–30 дней, но не в первые 10 дней [17]. В этом контексте следует отметить, что у здоровых людей созревание эритроцитов, зависящее от железа, занимает примерно 4–6 дней. Таким образом, заметное влияние на уровень гемоглобина после внутривенного введения препаратов железа у пациентов в отделении интенсивной терапии, скорее всего, проявится не ранее чем через 7 дней и обычно становится более очевидным в течение 10–30 дней.

Современные препараты железа для внутривенного введения хорошо переносятся пациентами в отделениях интенсивной терапии, при этом в рандомизированных контролируемых исследованиях не выявлено повышенного риска инфекций или других серьезных побочных эффектов [17, 21]. Однако большинство исследований не обладают достаточной статистической мощностью для надежного выявления редких побочных эффектов, что подчеркивает необходимость постоянного фармаконадзора. В этом контексте важно отметить, что железо является неотъемлемой частью не только белков, переносящих кислород, но и белков, переносящих электроны, а также цитохромов. Этот переходный металл легко принимает и отдает электроны, переходя из двухвалентного (Fe^{2+}) в трехвалентное (Fe^{3+}) и обратно. Этот процесс может катализировать образование активных форм кислорода. Поэтому необходимо строго контролировать баланс железа в организме.

Плохо связанное железо, также называемое каталитическим железом, связано с неврологическими расстройствами, раком и сердечно-сосудистыми заболеваниями [22, 23] и играет роль в патогенезе острого повреждения почек. В ходе многофакторного анализа с поправкой на возраст и расчетную скорость клубочковой фильтрации до операции Leaf и соавторы показали, что более высокий уровень каталитического железа связан с повышенной вероятностью внутрибольничной смертности, необходимостью заместительной почечной терапии и развитием острого повреждения почек у



пациентов в критическом состоянии, перенесших кардиохирургическое вмешательство с искусственным кровообращением [24, 25]. Потенциальными источниками каталитического железа являются гемолиз перелитых или собственных эритроцитов, рабдомиолиз, ишемически-реперфузионное повреждение, повреждение гепатоцитов и гибель клеток, связанная с инфекцией [26]. Lasocki и соавторы сравнили уровень окислительного стресса с помощью 8α -изопростана, продуктов перекисного окисления белков, миелопероксидазы, восстановленного глутатиона (GSH) и окисленного глутатиона (GSSG) у пациентов в критическом состоянии и здоровых добровольцев после внутривенного введения препаратов железа. Анализ не выявил различий в окислительном стрессе в плазме крови, вызванном приемом железа, между двумя группами [27]. Было замечено, что после внутривенного введения препаратов железа окислительный стресс носит временный характер и может быть сведен к минимуму при медленном введении железа [28].

Пероральные препараты железа широко используются и в целом хорошо переносятся при лечении дефицита железа. Однако их эффективность в условиях отделения интенсивной терапии существенно снижается. Часто не удается увеличить запасы железа в организме, поскольку вызванное воспалением повышение уровня гепсидина значительно подавляет всасывание и утилизацию железа в кишечнике, особенно у пациентов в критическом состоянии и у тех, кто восстанавливается после серьезных операций [29].

Несмотря на то, что данные по общим когортам пациентов в отделениях интенсивной терапии по-прежнему ограничены, опыт работы с аналогичными группами может быть полезен для практического применения. После кардиохирургических операций внутривенное введение препаратов железа может способствовать выздоровлению пациентов и уменьшению стойкой анемии [30]. Аналогичным образом многочисленные рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы показали, что внутривенное введение препаратов железа улучшает функциональные возможности, снижает частоту повторных госпитализаций и может положительно влиять на выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью [31,32,33,34]. Хотя эти результаты нельзя напрямую экстраполировать на пациентов в отделениях



интенсивной терапии, они указывают на патофизиологическую значимость дефицита железа и подтверждают необходимость дальнейших исследований целенаправленного внутривенного введения препаратов железа пациентам в отделениях интенсивной терапии, особенно на этапе реабилитации.

Препараты железа для внутривенного введения третьего поколения вызывают меньше осложнений, чем препараты первого поколения. Однако в последнее время ведутся споры о потенциальном риске развития гипофосфатемии. Было выявлено несколько сопутствующих факторов, в том числе выраженная железодефицитная анемия (о чем свидетельствует низкий уровень ферритина), изначально низкий уровень фосфатов в сыворотке крови, дефицит витамина D, гиперпаратиреоз и прием препаратов для лечения остеопороза [35]. Примечательно, что гипофосфатемию можно быстро вылечить, особенно в отделении интенсивной терапии.

В настоящее время невозможно дать практические рекомендации по дозировке и срокам введения препаратов железа из-за недостатка данных и значительных различий в группах пациентов, методах лечения и общем подходе к ведению пациентов в отделениях интенсивной терапии (таблица 1). Однако следует отметить, что постоянный дефицит железа на этапе восстановления может привести к неблагоприятным последствиям, включая когнитивную дисфункцию, усталость и нарушения в работе сердечно-лёгочной системы. Таким образом, при лечении дефицита железа следует учитывать несколько важных противопоказаний и мер предосторожности [36]: известную гиперчувствительность к препаратам железа для внутривенного введения, наличие в анамнезе серьезных аллергических реакций на любые препараты железа для парентерального введения, состояния, связанные с избытком железа (например, гемохроматоз), хронические воспалительные заболевания с неясным статусом железа, тяжелые заболевания печени, а также астму, экзему или множественную лекарственную аллергию в анамнезе. Перед началом внутривенного введения препаратов железа необходимо тщательно обследовать каждого пациента.



ВО ВРЕМЯ ПРЕБЫВАНИЯ В ОИТ, КРИТИЧЕСКИ БОЛЬНОЙ ПАЦИЕНТ СТАЛКИВАЕТСЯ С НЕСКОЛЬКИМИ СОСТОЯНИЯМИ



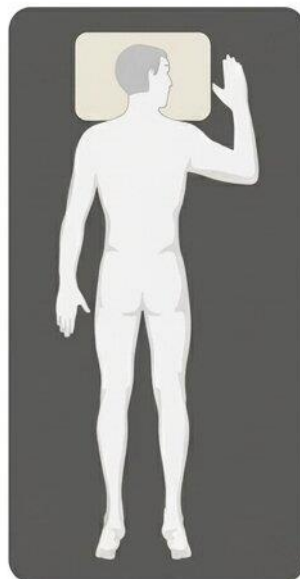
Кровотечение 

Коагулопатия 

Железодефицит 

Почечная анемия 

Риск аллогенной гемотрансфузии 



МЕНЕДЖМЕНТ КРОВИ ПАЦИЕНТА (РВМ)

в/в Fe

Менеджмент коагуляции

ЭПО

Пробирки малого объема

Устройства для закрытого забора крови

Рациональное использование компонентов крови



ПРЕИМУЩЕСТВА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Сокращение времени пребывания в ОИТ 

Меньше инфекций 

Повышение уровня гемоглобина (Hb) 

Снижение потребности в ИВЛ 

Меньше нежелательных явлений при гемотрансфузии 

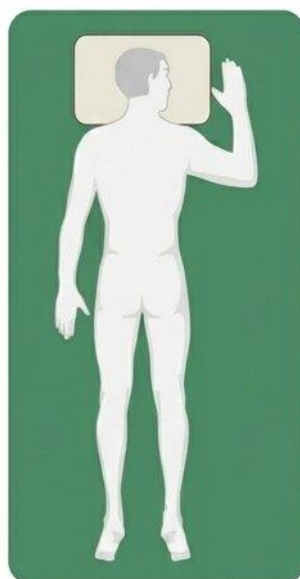


Рисунок 1. Схематическое представление факторов риска у пациентов отделения интенсивной терапии, на которых направлены мероприятия по управлению кровью пациентов, и их потенциальные преимущества.



Таблица 1. Обзор схем лечения

Автор	Дизайн исследования	Лекарственный препарат	Пациент	Идентификатор
Xu et al., 2019	Рандомизированное, простое слепое	исследование с внутривенным введением железа (железосодержащий препарат Venofer) (в зависимости от веса: вес [кг] × [целевой уровень гемоглобина – фактический уровень гемоглобина] [г/л] × 0,24 + запас железа [мг]). 200 мг через день до достижения общего дефицита железа	Сердечно-сосудистая хирургия	Ферритин 30-100 мг / л или насыщение трансферрином <20%
IRONMAN et al., 2016	Многоцентровый, рандомизированный, слепой	500 мг карбоксимальтозы железа в 100 мл 0,9% физиологического раствора, вводимого двумя последовательными шприцами по 50 мл.	Смешанный (общехирургический, кардиоторакальный, нейрохирургический, медицинский, травматологический)	Ферритин <1200 мн / мл
Garrido-Martin et al., 2012 г.	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Внутривенное введение железа (железосахарозный венофер) (3 × 100 мг / сут)	Кардиоторакальное	п.а.
Lasocki et al., 2016	Многоцентровый, рандомизированный, однократно слепой	Карбоксимальтоза трехвалентного железа (1 г железа в течение 15 мин, в соответствии с характеристиками продукта, см.	Отделение интенсивной терапии	Абсолютный показатель: уровень гепсидина <20 мкг / л Функциональный идентификатор: как



				$a_{20} \leq \text{гепсидин} < 41$ мкг / л
Pierraci et al., 2014	Многоцентровое, рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследование	Внутривенное введение сахарозы железа (Venofer; Luitpold Pharmaceuticals) по 100 мг трижды в неделю до 6 доз или до выписки из отделения интенсивной терапии	Травма	Были исключены пациенты с уровнем железа ферритина ≥ 1000 нг / мл, железа > 160 мкг / дЛ или насыщения трансферрином $\geq 50\%$
Pierraci et al. 2009	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Энтеральный сульфат железа 325 мг (раствор для приема внутрь или капсула) (Rockwell Compounding Inc.) трижды в день до выписки из больницы	Общехирургический, ожоговый, нейрохирургический	n.a.
Madi-Jebara et a., 2004	Рандомизированный анализ	Внутривенное введение железа (Venofer; Luitpold Pharmaceuticals) в дозе 200 мг / сут для достижения общего дефицита железа.	Кардиоторакальное	n.a.
van Iperen et al. 2000	Рандомизированный анализ	Внутривенно сахарат железа (20 мг в день, Венофер; Вифор)	Смешанные (хирургические, медицинские, неврологические, травматологические)	Были исключены пациенты: с ферритином < 50 мкг / л



Терапия эритропоэтином в отделении интенсивной терапии

За последние 20 лет препараты, стимулирующие эритропоэз (ЭПО), в том числе эритропоэтин, были тщательно изучены в отделениях интенсивной терапии. Результаты их применения для повышения концентрации гемоглобина и гематокрита оказались противоречивыми [37,38,39,40,41]. В разных странах они разрешены к применению при анемии, связанной с хронической болезнью почек, миелосупрессивной химиотерапией, ВИЧ-инфекцией, сопровождающейся приемом зидовудина, а также у недоношенных детей с анемией. Carpentier и соавт. изучили влияние ЭПО на потребность в переливании эритроцитов и концентрацию Hb у 190 тяжелобольных пациентов. Авторы обнаружили, что пациентам, получавшим ЭПО, требовалось значительно меньше переливаний эритроцитов (0 [0-2] по сравнению с 1 [0-3]; $p < 0,001$), а концентрация Hb была на 12 г/л выше [42]. Кроме того, несколько РКИ предполагают снижение потребности в переливании эритроцитов [37, 43]. Например, Litton и соавторы сообщили, что среди 4075 пациентов в критическом состоянии, участвовавших в 10 рандомизированных контролируемых исследованиях, введение эритропоэтина было связано со значительным снижением риска переливания эритроцитарной массы на 12 % (относительный риск [ОР 0,88]: 95 % ДИ 0,78–0,98; $p = 0,024$) [43]. Кроме того, было доказано, что эритропоэтин снижает смертность пациентов в отделениях интенсивной терапии [37, 38, 42, 44]. Анализ подгрупп, особенно пациентов с травмами или черепно-мозговыми травмами, показал, что у таких пациентов ЭПО может повысить шансы на выживание [43]. Исследование EPO-TRAUMA может пролить свет на вопрос о том, может ли ЭПО снизить смертность и риск тяжелой инвалидности у пациентов в критическом состоянии после травмы.

Однако высказывались опасения по поводу возможных тромбоэмболических осложнений при терапии эритропоэтином. На данный момент объединенные анализы не выявили постоянного повышения риска тромбоза, хотя в большинстве исследований не хватало мощности для выявления редких, но клинически значимых побочных эффектов [37, 43].

Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 альфа (IL1A/IL1) и фактор некроза опухоли (TNF/TNF- α), подавляют выработку эритропоэтина,



тем самым препятствуя пролиферации эритроидных клеток-предшественников. Введение высоких концентраций эритропоэтина способствует образованию большего количества нормобластов и, в конечном итоге, ретикулоцитов [45]. Важно отметить, что увеличение количества циркулирующих ретикулоцитов становится заметным только через 3–4 дня [44]. Кроме того, у пациентов с воспалительными заболеваниями концентрация гемоглобина повышается медленно, что может влиять на наблюдаемые различия в таких показателях, как реакция на переливание крови или эритроцитарной массы.

Анализ экономической эффективности терапии эритропоэтином в отделении интенсивной терапии — сложная задача из-за неоднородности пациентов, трудностей с определением клинически значимых результатов и высокой вариативности затрат. MacLaren и соавтора провели анализ решений с учетом затрат, связанных с производством и переливанием эритроцитарной массы, а также побочных эффектов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) и переливания эритроцитарной массы. Терапия рчЭПО, позволяющая сократить количество переливаний крови, обходится примерно в 1400–1900 долларов США на одного пациента, но при этом приносит небольшую пользу для здоровья, что в пересчете на год жизни с поправкой на качество (QALY) составляет примерно 34 000–47 000 долларов США. В целом авторы пришли к выводу, что терапия рекомбинантным человеческим эритропоэтином была экономически эффективной примерно в половине смоделированных сценариев при условии, что общество готово платить до 50 000 долларов за каждый дополнительный год здоровой жизни (по критериям QALY) [46].

Учитывая, то что срок действия патента на эпоэтин альфа истек несколько лет назад, теперь можно сэкономить больше. Текущие цены на эпоэтин альфа в дозировке 40 000 МЕ/мл варьируются от 35 евро в Германии, 49 евро в Испании, 61 евро во Франции и до 632 евро в США. Ориентировочная стоимость спасения одной жизни варьируется от 3900 евро в Германии до 70 100 евро в США [40].

В настоящее время *Европейское общество медицины интенсивной терапии* не рекомендует рутинную терапию эритропоэтином для всех пациентов отделений интенсивной терапии. Вместо этого терапия эритропоэтином по-



прежнему показана при определенных состояниях, таких как хроническая болезнь почек, анемия, вызванная химиотерапией, и периоперационная анемия [37, 43].

В итоге: (1) имеющиеся данные свидетельствуют о том, что применение эритропоэтина у пациентов в критическом состоянии или находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии может снизить потребность в переливании эритроцитарной массы, повысить концентрацию гемоглобина и снизить смертность в отдельных подгруппах пациентов. (2) При критических состояниях селективное применение эритропоэтина может быть оправдано у пациентов с высокой зависимостью от переливаний крови или с дефицитом железа, когда эритропоэтин может способствовать эритропоэзу. (3) Однако риск тромбоэмболических осложнений, связанных с применением эритропоэтина, остается неопределенным из-за недостатка данных. (4) Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить соотношение пользы и риска терапии эритропоэтином у пациентов в критическом состоянии.

Оптимизация методов забора крови для диагностики

Лабораторные исследования — неотъемлемая часть периоперационного ухода. Однако врачи часто не осведомлены о том, как часто проводятся стандартные лабораторные исследования и какой объем крови при этом забирается. Считается, что забор крови для лабораторных исследований способствует развитию внутрибольничной анемии (ВБА) и усугубляет ее течение, что, как было доказано, негативно влияет на восстановление здоровья [47, 48].

Суточный объем крови, необходимый для диагностики, варьируется от 22 до 377 мл [49,50,51,52]. За последние несколько лет медицинские работники осознали, что можно сократить количество крови, необходимое для диагностических исследований, и тем самым сохранить ресурсы крови пациентов. Однако лишь в нескольких больницах удалось успешно снизить общий объем крови, забираемой для диагностических целей [49, 52,53,54]. Siegal и соавторы провели одно из крупнейших кластерно-рандомизированных исследований с поэтапным переходом от пробирок стандартного объема (4,0–6,0 мл) к пробиркам малого объема (1,8–3,5 мл) для забора крови в 25 терапевтических и хирургических отделениях интенсивной



терапии по всей Канаде. В исследовании приняли участие более 21 000 пациентов. У пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии не менее 24 часов, переход со стандартных пробирок для сбора крови на пробирки малого объема был связан с абсолютной разницей в 9,84 (95 % ДИ 0,24–20,76) перелитых единиц эритроцитарной массы на 100 пациентов [55]. Neef и соавторы провели исследование с участием 400 пациентов, перенёсших сложные хирургические операции. Они сообщили, что переход от стандартных пробирок для забора крови к пробиркам для забора крови малого объема (анализ газов крови: от 2 до 1 мл, ЭДТА: от 2,7 до 1,8 мл, SCC: от 3,0 до 1,8 мл и сыворотка: от 4,7 до 2,6 мл) был связан с уменьшением объема крови на 82,8 мл у пациентов с пребыванием в отделении интенсивной терапии 2 дня и до 824,0 мл у пациентов с пребыванием в отделении интенсивной терапии ≥ 11 дней [56].

Кровь также теряется при промывании катетера, при этом объем удаляемой жидкости составляет 2–10 мл [57]. Помимо пробирок для забора крови небольшого объема, для минимизации ятрогенной кровопотери и снижения риска анемии у пациентов в отделениях интенсивной терапии рекомендуется использовать закрытые системы для забора крови [52, 58]. Учитывая, что при заборе крови у постели больного теряется 3,9 мл при использовании артериальных катетеров, 5,5 мл при использовании центральных венозных катетеров (ЦВК) и 6,3 мл при использовании периферических венозных катетеров [57], рекомендуется использовать устройства для сохранения крови. В исследовании ENCLOSE Keogh и соавторы показали, что использование закрытых систем забора крови и забор крови по клиническим показаниям значительно сократили среднесуточные потери крови на 50% [59].

Внедрению пробирок для забора крови малого объема препятствовали необоснованные опасения по поводу того, что образцы будут забракованы из-за недостаточного объема, что приведет к ошибочным результатам лабораторных исследований. Однако с развитием лабораторного оборудования стало возможным тестирование образцов крови меньшего объема. В целом многочисленные исследования показали, что пробирки для забора крови малого объема являются отличной альтернативой пробиркам стандартного размера и не влияют на качество обслуживания пациентов и лабораторных



исследований. В частности, в *Руководстве по интенсивной терапии* Callum и соавторов настоятельно рекомендуется использовать пробирки для забора крови малого объема у пациентов в отделении интенсивной терапии [60].

Наибольшего эффекта можно добиться, сочетая несколько мер, направленных на минимизацию кровопотери и усиление эритропоэза. Например, Warner и соавторы продемонстрировали эффективность и целесообразность комплексного подхода к профилактике и лечению анемии, включающего оптимизацию процедуры флеботомии, поддержку принятия клинических решений и лечение анемии с помощью внутривенного введения препаратов железа. Выяснилось, что через месяц после выписки концентрация гемоглобина в группе, получавшей экспериментальное лечение, была выше, чем в группе, получавшей стандартное лечение (122 [118–130] г/л против 115 [102–126] г/л) [61].

В итоге: (1) имеющиеся данные свидетельствуют в пользу использования пробирок для забора крови малого объема, устройств для консервации крови и объединения нескольких тестов в одной пробирке. (2) Также оправдано использование экспресс-тестов, для которых требуется минимальное количество крови. (3) В будущих исследованиях следует дополнительно изучить связь между восстановлением уровня гемоглобина и исходами в отделении интенсивной терапии и после выписки из него, в том числе с потребностью в переливании крови и сопутствующими нежелательными явлениями.

Пороговые значения для переливания компонентов эритроцитов

Вопрос о целесообразности использования аллогенных препаратов крови активно обсуждается на протяжении десятилетий из-за неопределённости в отношении пороговых значений для переливания крови. Отсутствие единого мнения относительно «оптимального» порогового значения для переливания крови ещё раз подтвердило исследование InPUT — одно из крупнейших на сегодняшний день обсервационных исследований, в котором приняли участие 3643 пациента в критическом состоянии, госпитализированных в 233 отделения интенсивной терапии в 30 странах на шести континентах. Из этих пациентов 894 (25 %) получили в общей сложности 1727 переливаний



эритроцитарной массы, что соответствует в среднем 2 переливаниям на пациента (межквартильный размах [IQR] 1–4), по 1 единице эритроцитарной массы на переливание (IQR 1–2) и 0,5 единицы эритроцитарной массы в день (IQR 0,25–1). При этом практика переливания сильно различалась в зависимости от региона [62].

Результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований с участием различных групп пациентов показывают, что ограничительный порог для переливания крови — уровень гемоглобина 70 г/л (4,3 ммоль/л) — безопасен для большинства пациентов в критическом состоянии [63,64,65,66,67,68]. Однако неоднозначные результаты были получены при обследовании пациентов нейрореанимационных отделений и пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), для которых оптимальный порог переливания крови может быть немного выше (порог гемоглобина от 90 до $\leq$ 100 г/л) [69,70,71]. В этом контексте компенсаторные возможности могут различаться у пациентов нейрореанимационных отделений с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), ишемическим инсультом, субарахноидальным кровоизлиянием (САК) и внутримозговым кровоизлиянием (ВМК). Мозг компенсирует снижение доставки кислорода с помощью нескольких механизмов, в том числе за счет увеличения сердечного выброса, перераспределения кровотока в пользу перфузии головного мозга, расширения сосудов для усиления мозгового кровотока и повышения потребления кислорода мозгом. Однако при поражении головного мозга эти механизмы могут нарушаться, что подвергает пациентов риску вторичного повреждения мозга, вызванного анемией.

Исследование SAHARA показало, что у пациентов с острой аневризматической САК рестриктивный подход (необязательное переливание при уровне Hb $\leq$ 80 г/л) чаще ассоциировалось с неблагоприятным неврологическим исходом у 37,7% пациентов по сравнению с 33,5% в группе либерального подхода (обязательное переливание при уровне Hb $\leq$ 100 г/л) (ОР: 0,88 [95% ДИ 0,72–1,09], $p = 0,22$) [71]. Исследование NEMOTION показало, что у пациентов с черепно-мозговой травмой неблагоприятный исход (по шкале исходов Глазго менее 4 баллов) наблюдался в 68,4 % случаев в группе с либеральной стратегией (переливание крови при уровне



гемоглобина ≤ 100 г/л) и в 73,5 % случаев в группе с ограничительной стратегией (переливание крови при уровне гемоглобина ≤ 70 г/л), при этом абсолютная разница составила 5,4 % (95 % ДИ: $-2,9-13,7$) [72]. Исследование TRAIN, в которое были включены пациенты с ЧМТ, САК или ВЧК и расширенной шкалой результатов исходов Глазго ≤ 13 , показало, что доля пациентов с неблагоприятным неврологическим исходом через 180 дней (расширенная шкала исходов Глазго 1-5) была значительно ниже в группе либерального подхода (переливание при уровне Hb <90 г/л) (62,6%), чем в группе рестриктивного подхода (переливание Hb <7 г/дл) (72,6%) (ОР 0,86 [95% ДИ 0,79–0,94], $p = 0,002$) [70]. Эти исследования показывают, что более либеральная стратегия переливания крови может принести клиническую пользу, и следует ориентироваться на индивидуальные целевые показатели гемоглобина на уровне 9–10 г/дл.

Kougiас и соавторы сравнили либеральную (Hb > 100 г/л) и рестриктивную (Hb > 70 г/л) стратегии послеоперационного переливания крови у 1424 пациентов-ветеранов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших сосудистую операцию, не обнаружив существенной разницы в ишемических явлениях или смертности [73]. Однако пациентки женского пола были недопредставлены, что ограничивало обобщаемость этих результатов.

У пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) и анемией компенсаторная способность к увеличению коронарного кровотока ограничена, что может усугубить ишемию миокарда. Исследование MINT не выявило существенных различий в исходах, поскольку поддержание более высокой концентрации гемоглобина не способствовало снижению смертности или частоты новых или повторных ИМ после рандомизации [64]. Интересно, что вторичный анализ исследования MINT показал, что у пациентов с острой анемией течение болезни было более тяжелым, чем у пациентов с хронической анемией. Однако в этом контексте не было выявлено существенных различий между группами с ограничительной и либеральной стратегией переливания крови [74]. Примечательно, что при разделении инфаркта миокарда на 1-й и 2-й типы ограничительная стратегия переливания крови была связана с более высоким уровнем смертности у пациентов с инфарктом миокарда 1-го типа по сравнению с инфарктом миокарда 2-го типа [75]. Физиологическое объяснение



этого факта может быть связано с высоким исходным коэффициентом экстракции кислорода миокардом, который в состоянии покоя приближается к максимальному значению, тем самым ограничивая способность к дальнейшему увеличению экстракции кислорода в ответ на снижение его содержания в артериальной крови. Таким образом, снижение концентрации гемоглобина может непропорционально ухудшить снабжение миокарда кислородом, повышая его восприимчивость к ишемии по сравнению с другими органами.

В недавно опубликованном Кокрейновском обзоре Carson и соавторы сравнили результаты 27 639 пациентов из 61 исследования, которым была проведена трансфузия в соответствии с пороговыми значениями гемоглобина: либо строгими (70–80 г/л), либо либеральными (70–80 г/л)¹. В большинстве клинических ситуаций ограничительные стратегии переливания крови не влияли на 30-дневную смертность от всех причин по сравнению с либеральными стратегиями переливания крови (ОР 1,01 [95 % ДИ 0,90–1,14], доказательства высокой степени достоверности). Однако у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями ограничительные стратегии переливания крови были связаны с более низким риском 30-дневной смертности (ОР 0,63 [95 % ДИ 0,42–0,95]). Кроме того, не было выявлено существенного влияния на пациентов с инфарктом миокарда (ОР 1,10 [95 % ДИ 0,96–1,27]), инсультом (ОР 1,10 [95 % ДИ 0,96–1,27]), тромбоэмболическими осложнениями (ОР 0,88 [95 % ДИ 0,67–1,15]) или инфекциями (ОР 1,02 [95 % ДИ 0,94–1,11]), согласно доказательствам средней и высокой степени достоверности [76]. Кроме того, авторы подчеркнули, что пороговые значения для переливания крови должны определяться индивидуально в зависимости от конкретной клинической ситуации, а при принятии клинических решений необходимо учитывать не только уровень гемоглобина, но и другие важные физиологические параметры, в частности показатели доставки кислорода к жизненно важным органам и маркеры метаболического стресса при определении объема переливаемой крови.

Продолжаются исследования, призванные выяснить, полезен ли порог гемоглобина в 70 г/дл для пациентов в отделениях интенсивной терапии и

¹ Одинаковые цифры в оригинальном тексте статьи



медицинских работников в целом. Особенно у пожилых пациентов потенциальная польза ограничительной трансфузионной терапии остается неясной. Поскольку у пожилых пациентов чаще встречаются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и снижены физиологические резервы, их компенсаторные механизмы при анемии часто нарушены. В результате они могут быть более подвержены ишемическим нарушениям и периоперационным осложнениям. В рамках продолжающегося исследования LIBERAL изучается вопрос о том, может ли либеральная стратегия переливания крови снизить риск неблагоприятных исходов у таких пациентов [77].

Пациентам с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) может потребоваться поддержка ЭКМО. В таких условиях кровотечения и тромботические осложнения являются обычным явлением, а оптимальный порог переливания остается неопределенным. Martucci и соавторами в когорте из 604 пациентов с ОРДС, получавших веновенозную ЭКМО, сообщалось, что эритроциты вводились в 31% дней ЭКМО и что переливание при пороговом уровне $Hb < 70$ г/л было связано с улучшением выживаемости. Примечательно, что, по мнению авторов, оптимальные пороговые значения гемоглобина для переливания крови во время ЭКМО могут меняться с течением времени в зависимости от интенсивности экстракорпоральной поддержки жидкостного баланса пациента [78]. В исследовании OBLEX оценивалось количество серьезных кровотечений и переливаний крови у 545 пациентов, подключенных к вено-артериальной системе ЭКМО. В общей сложности у 286 пациентов было зафиксировано 406 серьезных кровотечений, а 481 пациенту были сделаны переливания эритроцитарной массы. ЭКМО, начатая во время сердечно-легочной реанимации (коэффициент частоты случаев 1,50 [95 % ДИ 1,19–1,89]), и предшествующее применение антиагрегантов (коэффициент частоты случаев 1,43 [95 % ДИ 1,13–1,80]) были определены как факторы, повышающие риск переливания эритроцитарной массы [79]. Данные о 534 пациентах, участвовавших в исследовании OBLEX, были использованы для имитации целевого исследования, в котором сравнивалась внутрибольничная смертность при использовании либеральной (гемоглобин ≥ 90 г/л) и ограничительной (гемоглобин ≤ 70 г/л) стратегии переливания крови. После



поправки на искажающие факторы, в том числе возраст, пол, заместительную почечную терапию до подключения к ЭКМО, хирургическое вмешательство, кровотечение, искусственную вентиляцию легких и заместительную почечную терапию во время ЭКМО, было установлено, что либеральная стратегия переливания крови связана с повышением выживаемости в течение первых двух дней после подключения к ЭКМО (12 % [95 % ДИ 3–21 %]). После третьего дня различий в показателях выживаемости не наблюдалось. Однако авторы подчеркнули необходимость проведения дальнейших проспективных исследований для определения оптимальной стратегии переливания крови [80]. Метаанализ пяти исследований показал, что ограничение по уровню гемоглобина при переливании крови до 70 г/дл связано с повышением выживаемости в течение 28 дней (ОШ 4,03 [95 % ДИ 1,35–11,84], $p = 0,011$) [81]. Однако, исходя из имеющихся на данный момент данных, нельзя рекомендовать какой-то конкретный уровень гемоглобина при переливании крови для этой группы пациентов.

Из-за различий в тяжести состояния и клинической картине пациентов в отделении интенсивной терапии невозможно установить единый подход к определению пороговых значений гемоглобина для всех пациентов. Следовательно, поиск баланса между рисками избыточного и недостаточного переливания крови представляет особую сложность для пациентов в отделении интенсивной терапии. При острой кровопотере во время операции и гемодинамической нестабильности могут быть установлены более высокие пороговые значения гемоглобина для переливания крови, чем для пациентов в отделении интенсивной терапии с нормоволемией и стабильной гемодинамикой, которые могут переносить более низкие пороговые значения гемоглобина [82, 83]. Однако очевидно, что необходимо рационально использовать этот ценный ресурс.

В заключение отметим: (1) имеющиеся данные подтверждают безопасность ограничительных стратегий переливания крови в большинстве клинических случаев, особенно у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями. (2) В то же время либеральные стратегии переливания крови могут быть более эффективными у пациентов с инфарктом миокарда 1-го типа и у пациентов в нейрокритическом состоянии. (3) Необходимы дальнейшие исследования для



определения оптимальных пороговых значений для переливания крови при конкретных клинических состояниях и у уязвимых групп пациентов. Такое уточнение может помочь в планировании будущих рандомизированных контролируемых исследований с участием более широкого круга пациентов в отделениях интенсивной терапии.

Пороговые значения для переливания компонентов тромбоцитов

Исследования, в которых сравнивались пороговые значения для профилактического переливания тромбоцитов — $10\,000/\text{мм}^3$ и $20\,000/\text{мм}^3$ — у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, показали, что более низкий порог безопасен и значительно снижает потребность в переливании [84,85,86,87]. Рандомизированные исследования, такие как PATCH [88] и MATISSE [89], показали, что переливание тромбоцитов может быть опасным для пациентов с черепно-мозговыми травмами или риском внутричерепных осложнений. Оба исследования показали, что переливание тромбоцитарной массы связано с худшими долгосрочными результатами по сравнению с отсутствием переливания или применением ограничительной стратегии переливания. Эти результаты впоследствии были применены в отделениях интенсивной терапии и других медицинских учреждениях и включены в действующие руководства [63, 87]. Согласно руководству *Европейского общества интенсивной терапии* 2020 года, рутинное профилактическое переливание тромбоцитов перед инвазивными процедурами у пациентов в критическом состоянии, не страдающих от кровотечений, с уровнем тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$ не рекомендуется [63]. Они также предлагают установить порог в $50 \times 10^9/\text{л}$ при проведении некоторых процедур, таких как установка центрального венозного катетера и трахеостомия (на основании доказательств с низкой или очень низкой степенью достоверности), при показателях от 10 до $50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендации отсутствуют. Кроме того, *Международные рекомендации по клинической практике переливания тромбоцитов AABB и ICTMG 2025 года* Американской ассоциации банков крови и Руководства Международного сотрудничества в области трансфузионной медицины рекомендуют ограничительную стратегию переливания тромбоцитов в следующих



клинических сценариях: (1) пациенты без кровотечения с гипопролиферативной тромбоцитопенией, получающие химиотерапию или перенесшие аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, (2) недоношенные новорожденные без сильного кровотечения, (3) пациенты, перенесшие люмбальную пункцию; и (4) пациенты с тромбоцитопенией потребления, связанной лихорадкой денге, тромбоцитопения при отсутствии крупных кровотечений [87].

В исследовании PACER сравнивались стратегии переливания тромбоцитов у пациентов в отделении интенсивной терапии и гематологических пациентов с тяжелой тромбоцитопенией, которым устанавливали центральный венозный катетер [90]. Отказ от профилактического переливания тромбоцитов у пациентов с количеством тромбоцитов от 10 000 до 50 000/мм³ не соответствовал заранее установленному критерию не меньшей эффективности и приводил к большему количеству кровотечений, связанных с центральным венозным катетером. Анализ подгрупп показал, что кровотечения возникали в основном у пациентов с гематологическими заболеваниями, что позволяет предположить, что в этой группе по-прежнему целесообразно проводить профилактическую трансфузию тромбоцитов. Кроме того, терапевтический подход может быть оправдан для пациентов отделений интенсивной терапии с тяжелой тромбоцитопенией.

Кроме того, при классификации нарушений тромбоцитов или контроле качества концентратов тромбоцитов их функция может иметь большее значение, чем количество тромбоцитов. Таким образом, измерение агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию имеет решающее значение для диагностики нарушений тромбоцитарного гемостаза и мониторинга пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию [91, 92].

Недавно Coz Yataco и соавторы сформулировали семь вопросов по принципу «популяция, вмешательство, сравнение и результат» (Population, Intervention, Comparator, and Outcome, PICO), касающихся переливания компонентов тромбоцитов и свежезамороженной плазмы у пациентов в критическом состоянии, и провели комплексный обзор доказательств. На основе 16 исследований с низким уровнем достоверности авторы сформулировали рекомендации для пациентов в критическом состоянии, за исключением тех,



кто получил травмы или страдает нейрокритическими состояниями. Стабильным пациентам в критическом состоянии с тромбоцитопенией, у которых нет кровотечений и высок риск спонтанных кровотечений, рекомендуется переливание тромбоцитов при уровне тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$. Пациентам с тромбоцитопенией и активным сильным кровотечением рекомендуется переливание тромбоцитарной массы при уровне тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$. Кроме того, пациентам в критическом состоянии с повышенным риском кровотечений из-за тромбоцитопении, которым устанавливают центральный венозный катетер или артериальную канюлю, проводят торакоцентез или парацентез у постели больного, гибкую бронхоскопию без биопсии или эндоскопию желудочно-кишечного тракта, рутинная профилактическая трансфузия тромбоцитов не рекомендуется. Пациентам в критическом состоянии с повышенным риском кровотечений из-за тромбоцитопении, которым проводят люмбальную пункцию у постели больного, рекомендуется переливание тромбоцитов при уровне тромбоцитов $\leq 40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ [93]. Важно отметить, что авторы подчеркнули отсутствие хорошо спланированных проспективных исследований и необходимость проведения дальнейших изысканий в этой области.

В итоге: (1) имеющиеся данные подтверждают целесообразность ограничительной стратегии переливания тромбоцитарной массы. (2) Профилактическое переливание следует проводить только пациентам с гематологическими заболеваниями из группы высокого риска, в то время как терапевтический подход целесообразен для пациентов в критическом состоянии с тяжелой тромбоцитопенией. (3) В будущих исследованиях необходимо выяснить, могут ли пациенты с сепсисом и сохраненной функцией костного мозга безопасно переносить более низкие показатели тромбоцитов в отделении интенсивной терапии, определить оптимальные стратегии переливания крови при кровотечениях средней и тяжелой степени, а также для профилактики перед операцией, а также выявить измеримые прогностические факторы риска кровотечений.



Свежезамороженная плазма в отделении интенсивной терапии

Пациентам с коагулопатией по-прежнему часто переливают свежемороженную плазму, хотя клиническая польза от ее применения остается под вопросом. Согласно дополнительным отчетам, переливание свежемороженной плазмы часто приводит к таким осложнениям, как внутрибольничные инфекции, острый респираторный дистресс-синдром, длительная искусственная вентиляция легких, полиорганная недостаточность и перегрузка кровообращения, связанная с переливанием [94]. На сегодняшний день ни РКИ, ни высококачественные проспективные исследования не продемонстрировали снижения заболеваемости или смертности, связанных с переливанием СЗП у пациентов, получающих интенсивную терапию, и текущие данные в значительной степени получены из наблюдательных исследований, которые по своей сути подвержены путанице показаний. Однако проспективное когортное исследование Johnson и соавторов показало, что раннее переливание СЗП может увеличить риск полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелыми травмами [95].

Важно отметить, что научно обоснованные рекомендации не поддерживают рутинное использование свежемороженной плазмы для профилактической коррекции нарушений свертываемости крови или для восполнения объема циркулирующей крови у пациентов в критическом состоянии. Даже у пациентов с острым кровотечением фибриноген обычно первым достигает критически низкого уровня, поэтому переливание свежемороженной плазмы не рекомендуется в качестве заместительной терапии первой линии [82, 83, 96, 97]. Крайне важно различать профилактическое переливание плазмы пациентам в отделении интенсивной терапии, у которых нет кровотечений, и лечение активного сильного кровотечения, поскольку это принципиально разные клинические сценарии. При отсутствии активного кровотечения профилактическое переливание свежемороженной плазмы, направленное исключительно на коррекцию лабораторных нарушений свертываемости крови, не имеет доказательной базы и не рекомендуется. В то же время при сильном кровотечении или массивной кровопотере переливание плазмы может быть частью более широкой стратегии гемостатической реанимации. Однако в современной клинической практике предпочтение все



чаще отдается индивидуальному, целенаправленному управлению свертываемостью крови на основе вязкоэластических тестов и раннему использованию концентратов отдельных факторов свертывания, а не эмпирическому переливанию больших объемов плазмы [82, 83]. Coz Yataco и соавторы рекомендовали не проводить плановые профилактические переливания свежзамороженной плазмы пациентам без травм и неврологических нарушений, но с повышенным риском кровотечений из-за коагулопатии, которым предстоит установка центрального венозного катетера или артериальной катетеризации, торакоцентез или парацентез у постели больного, а также эндоскопия желудочно-кишечного тракта. В то же время они рекомендовали переливать свежзамороженную плазму перед процедурой пациентам, которым предстоит люмбальная пункция у постели больного или гибкая бронхоскопия без биопсии. Однако авторы также отметили, что достоверность доказательств невысока [93].



Рисунок 2 Схематическое описание управления кровью пациентов в отделении интенсивной терапии, демонстрирующее основные меры и соответствующие рекомендации.



В итоге: (1) имеющиеся данные не подтверждают целесообразность профилактического переливания свежезамороженной плазмы пациентам без кровотечений. (2) Переливание свежезамороженной плазмы может быть показано при сильном кровотечении или массивной кровопотере. (3) Предпочтительна индивидуальная стратегия гемостаза, в идеале основанная на результатах вязкоэластических тестов и использовании концентратов конкретных факторов свертывания крови. (4) В будущих исследованиях следует проводить стратифицированный анализ с учетом возможных искажающих факторов.

Выводы

РВМ направлен на сохранение объема циркулирующей крови и поддержание здоровья крови. В связи с этим для уменьшения анемии, вызванной диагностическими кровопотерями, следует регулярно использовать пробирки для забора крови малого объема и закрытые системы для сохранения крови. Имеющиеся данные подтверждают целесообразность ограничительных стратегий переливания эритроцитсодержащих компонентов в большинстве клинических случаев, особенно у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями, в то время как либеральные стратегии могут быть предпочтительнее у пациентов с инфарктом миокарда 1-го типа или черепно-мозговой травмой. К стратегиям поддержки эритропоза относятся внутривенное введение препаратов железа и терапия эритропоэтином. Внутривенное введение препаратов железа может безопасно привести к клинически значимому повышению уровня гемоглобина. Терапия эритропоэтином может снизить потребность в переливании эритроцитов и повысить уровень гемоглобина у отдельных подгрупп пациентов. Однако применять ее следует с осторожностью, так как риск тромбоэмболических осложнений остается неопределенным. Аналогичным образом, имеющиеся данные подтверждают целесообразность ограничительной стратегии переливания тромбоцитосодержащих компонентов. Профилактическое переливание следует проводить только пациентам с гематологическими заболеваниями из группы высокого риска, а терапевтический подход подходит для пациентов в критическом состоянии с тяжелой



тромбоцитопенией. Наконец, профилактическое переливание СЗП пациентам без кровотечения не подтверждается современными данными. Переливание СЗП следует проводить при большом кровотечении или массивном переливании крови, отдавая предпочтение индивидуальному подходу к гемостатическому лечению, основанному на использовании вязкоэластических тестов и концентратов факторов свертывания(рис. 2).

Список литературы

1. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER (2012) Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 185(10):1049–1057. <https://doi.org/10.1164/rccm.201110-1915CI>
2. Iba T, Helms J, Connors JM, Levy JH (2023) The pathophysiology, diagnosis, and management of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care* 11(1):24. <https://doi.org/10.1186/s40560-023-00672-5>
3. Hunt BJ (2014) Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 370(9):847–859. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1208626>
4. Neuenfeldt FS, Weigand MA, Fischer D (2021) Coagulopathies in intensive care medicine: balancing act between thrombosis and bleeding. *J Clin Med* 10(22):5369. <https://doi.org/10.3390/jcm10225369>
5. Kaufman RM, Assmann SF, Triulzi DJ, Strauss RG, Ness P, Granger S et al (2015) Transfusion-related adverse events in the Platelet Dose study. *Transfusion (Paris)* 55(1):144–153. <https://doi.org/10.1111/trf.12791>
6. Pandey S, Vyas GN (2012) Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion (Paris)* 52 Suppl 1(Suppl 1):65S–79S. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03663.x>
7. Kiefel V (2008) Reactions induced by platelet transfusions. *Transfus Med Hemother Off Organ Dtsch Ges Transfusionsmedizin Immunhamatologie* 35(5):354–358. <https://doi.org/10.1159/000151350>
8. Lasocki S, Belbachir A, Mertes PM, Le Pelley E, Bosch L, Bezault C et al (2025) Changes in practices after implementation of a patient blood management program in french surgical departments: the National Multicenter Observational PERIOPE Study. *Anesth Analg* 140(2):453–464. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006917>
9. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Füllenbach C et al (2019) Multimodal patient blood management program based on a three-pillar strategy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 269(5):794–804. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003095>



10. Shander A, Hofmann A, Isbister J, Van Aken H (2013) Patient blood management—the new frontier. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 27(1):5–10. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2013.01.001>
11. WHO (2025) Guidance on implementing patient blood management to improve global blood health status [Internet]. World Health Organization [cited 2025 Oct 27]. Available from: <https://www.who.int/publications/b/76782>
12. Meybohm P, Schmitt E, Choorapoikayil S, Hof L, Old O, Müller MM et al (2023) German Patient Blood Management Network: effectiveness and safety analysis in 1.2 million patients. *Br J Anaesth* 131(3):472–481. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.05.006>
13. Choorapoikayil S, Baron DM, Spahn DR, Lasocki S, Boryshchuk D, Yeghiazaryan L et al (2025) The aetiology and prevalence of preoperative anaemia in patients undergoing major surgery (ALICE): an international, prospective, observational cohort study. *Lancet Glob Health* 13(12):e2041–e2050. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(25\)00320-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(25)00320-1)
14. GBD 2021 Anaemia Collaborators (2021) Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990–2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol* 10(9):e713–e734. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00160-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00160-6)
15. Shah A, Fisher SA, Wong H, Roy NB, McKechnie S, Doree C et al (2019) Safety and efficacy of iron therapy on reducing red blood cell transfusion requirements and treating anaemia in critically ill adults: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Crit Care* 49:162–171. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.11.005>
16. Shah A, Roy NB, McKechnie S, Doree C, Fisher SA, Stanworth SJ (2016) Iron supplementation to treat anaemia in adult critical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl* 20(1):306. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1486-z>
17. Geneen LJ, Kimber C, Doree C, Stanworth S, Shah A (2022) Efficacy and safety of intravenous iron therapy for treating anaemia in critically ill adults: a rapid systematic review with meta-analysis. *Transfus Med Rev* 36(2):97–106. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2021.12.002>
18. Ehrentraut H, Massoth G, Delis A, Thewes B, Hoch J, Majchrzak M et al (2025) Implications of packed red blood cells production and transfer on post transfusion hemoglobin increase. *J Clin Anesth* 102:111743. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2025.111743>
19. Roubinian NH, Plimier C, Woo JP, Lee C, Bruhn R, Liu VX et al (2019) Effect of donor, component, and recipient characteristics on hemoglobin increments following red blood cell transfusion. *Blood* 134(13):1003–1013. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000773>
20. Naidech AM, Kahn MJ, Soong W, Green D, Batjer HH, Bleck TP (2008) Packed red blood cell transfusion causes greater hemoglobin rise at a lower starting hemoglobin in



- patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 9(2):198–203. <https://doi.org/10.1007/s12028-008-9113-8>
21. IRONMAN Investigators, Litton E, Baker S, Erber WN, Farmer S, Ferrier J et al (2016) Intravenous iron or placebo for anaemia in intensive care: the IRONMAN multicentre randomized blinded trial: a randomized trial of IV iron in critical illness. *Intensive Care Med* 42(11):1715–1722. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4465-6>
 22. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J (2007) Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39(1):44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
 23. Jomova K, Valko M (2011) Importance of iron chelation in free radical-induced oxidative stress and human disease. *Curr Pharm Des* 17(31):3460–3473. <https://doi.org/10.2174/138161211798072463>
 24. Leaf DE, Rajapurkar M, Lele SS, Mukhopadhyay B, Waikar SS (2014) Plasma catalytic iron, AKI, and death among critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 9(11):1849–1856. <https://doi.org/10.2215/CJN.02840314>
 25. Leaf DE, Swinkels DW (2016) Catalytic iron and acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 311(5):F871–F876. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00388.2016>
 26. Grange C, Lux F, Brichart T, David L, Couturier A, Leaf DE et al (2023) Iron as an emerging therapeutic target in critically ill patients. *Crit Care* 27(1):475. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04759-1>
 27. Lasocki S, Piednoir P, Couffignal C, Rineau E, Dufour G, Lefebvre T et al (2016) Does IV iron induce plasma oxidative stress in critically ill patients? A comparison with healthy volunteers. *Crit Care Med* 44(3):521–530. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001420>
 28. Malindretos P, Sarafidis PA, Rudenco I, Raptis V, Makedou K, Makedou A et al (2007) Slow intravenous iron administration does not aggravate oxidative stress and inflammatory biomarkers during hemodialysis: a comparative study between iron sucrose and iron dextran. *Am J Nephrol* 27(6):572–579. <https://doi.org/10.1159/000107928>
 29. Lim J, Joo J, MacLean B, Richards T (2025) The use of iron after surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 80(8):988–996. <https://doi.org/10.1111/anae.16605>
 30. Houry M, Tohme J, Sleilaty G, Jabbour K, Bou Gebrael W, Jebara V et al (2023) Effects of ferric carboxymaltose on hemoglobin level after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Anaesth Crit Care Pain Med* 42(1):101171. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2022.101171>
 31. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB et al (2022) Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label,



- blinded-endpoint trial. *Lancet Lond Engl* 400(10369):2199–2209. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02083-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02083-9)
32. Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, Butler J, De Pasquale CG, Ezekowitz JA et al (2023) Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency. *N Engl J Med* 389(11):975–986. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304968>
33. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al (2009) Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 361(25):2436–2648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908355>
34. Anker SD, Friede T, Butler J, Talha KM, Placzek M, Diek M et al (2025) Intravenous ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: the FAIR-HF2 DZHK05 randomized clinical trial. *JAMA* 333(22):1965–1976. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.3833>
35. Boots JMM, Quax RAM (2022) High-dose intravenous iron with either ferric carboxymaltose or ferric derisomaltose: a benefit-risk assessment. *Drug Saf* 45(10):1019–1036. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01216-w>
36. Schaefer B, Meindl E, Wagner S, Tilg H, Zoller H (2020) Intravenous iron supplementation therapy. *Mol Aspects Med* 75:100862. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100862> (Iron in health and diseases)
37. Mesgarpour B, Heidinger BH, Roth D, Schmitz S, Walsh CD, Herkner H (2017) Harms of off-label erythropoiesis-stimulating agents for critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010969.pub2>
38. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ et al (2002) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 288(22):2827–2835. <https://doi.org/10.1001/jama.288.22.2827>
39. Zheng Q, Duan D, Xu J, Wang X, Ge Y, Xiong L et al (2022) Comparative safety of multiple doses of erythropoietin for the treatment of traumatic brain injury: a systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol* 13:998320. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.998320>
40. Lasocki S, Kimmoun A, Chanques G, Velly L, Pène F (2020) Treating critically ill anaemic patients with erythropoietin: why not? *Intensive Care Med* 46(9):1794–1795. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06175-3>
41. Peckham JD, Rizzo JA, April MD, Maddry JK, Meledeo MA, Stewart IJ et al (2026) A narrative review of erythropoietin stimulating agents for trauma. *Mil Med* 191(1–2):e85–e94. <https://doi.org/10.1093/milmed/usaf289>
42. Carpentier T, Merlin A, Cappe A, Metzeldard M, Villeret L, Jeanjean P et al (2025) Erythropoietin in ICU patients receiving early red blood cell transfusions: a retrospective study of the impact on transfusion requirements. *J Crit Care* 88:155052. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2025.155052>



43. Litton E, Latham P, Inman J, Luo J, Allan P (2019) Safety and efficacy of erythropoiesis-stimulating agents in critically ill patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45(9):1190–1199. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05686-y>
44. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S et al (2007) Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 357(10):965–976. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071533>
45. Jelkmann W (2011) Regulation of erythropoietin production. *J Physiol* 589(Pt 6):1251–1258. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195057>
46. MacLaren R, Sullivan PW (2005) Cost-effectiveness of recombinant human erythropoietin for reducing red blood cells transfusions in critically ill patients. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 8(2):105–116. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.04006.x>
47. Shander A, Corwin HL (2020) A narrative review on hospital-acquired anemia: keeping blood where it belongs. *Transfus Med Rev* 34(3):195–199. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.03.003>
48. Borst A, Choorapoikayil S, Stuhlmann S, Zacharowski K, Meybohm P (2026) Advances in the understanding and management of hospital-acquired anemia. *Curr Opin Anaesthesiol*. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001647>
49. Barreda Garcia J, Xian JZ, Pedroza C, Salahuddin M, Mak G, Keene A et al (2020) Pediatric size phlebotomy tubes and transfusions in adult critically ill patients: a pilot randomized controlled trial. *Pilot Feasibility Stud* 6:112. <https://doi.org/10.1186/s40814-020-00657-3>
50. Smoller BR, Kruskal MS (1986) Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. *N Engl J Med* 314(19):1233–1235. <https://doi.org/10.1056/NEJM198605083141906>
51. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A et al (2002) Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 288(12):1499–1507. <https://doi.org/10.1001/jama.288.12.1499>
52. Helmer P, Hottenrott S, Steinisch A, Röder D, Schubert J, Steigerwald U et al (2022) Avoidable blood loss in critical care and patient blood management: scoping review of diagnostic blood loss. *J Clin Med* 11(2):320. <https://doi.org/10.3390/jcm11020320>
53. Wu Y, Spaulding AC, Borkar S, Shoaie MM, Mendoza M, Grant RL et al (2021) Reducing blood loss by changing to small volume tubes for laboratory testing. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 5(1):72–83. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.007>
54. Steffen K, Doctor A, Hoerr J, Gill J, Markham C, Brown SM et al (2017) Controlling phlebotomy volume diminishes PICU transfusion: implementation processes and impact. *Pediatrics* 140(2):e20162480. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2480>



55. Siegal DM, Belley-Côté EP, Lee SF, Hill S, D’Aragon F, Zarychanski R et al (2023) Small-volume blood collection tubes to reduce transfusions in intensive care: the STRATUS randomized clinical trial. *JAMA* 330(19):1872–1881. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.20820>
56. Neef V, Himmele C, Piekarski F, Blum LV, Hof L, Derwich W et al (2024) Effect of using smaller blood volume tubes and closed blood collection devices on total blood loss in patients undergoing major cardiac and vascular surgery. *Can J Anaesth J Can Anesth*. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02643-8>
57. Bodley T, Chan M, Levi O, Clarfield L, Yip D, Smith O et al (2021) Patient harm associated with serial phlebotomy and blood waste in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *PLoS ONE* 16(1):e0243782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243782>
58. Raurell-Torredà M, Arias-Rivera S, Rodríguez-Delgado ME, Campos-Asensio C, Fernández-Castillo RJ (2024) Effectiveness of closed blood sampling systems in intensive care patients: a scoping review. *Enferm Intensiva* 35(2):133–145. <https://doi.org/10.1016/j.enfie.2023.05.001>
59. Keogh S, Dhanani J, Levido A, Gracie C, Ilushin V, Palmer J et al (2023) Evaluation of a closed loop-blood sampling system in intensive care: a pilot randomised controlled trial. The ENCLOSE trial. *Intensive Crit Care Nurs* 75:103364. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2022.103364>
60. Callum J, Putowski Z, Alhazzani W, Belley-Cote E, Møller MH, Curry N et al (2024) Small-volume blood sample collection tubes in adult intensive care units: a rapid practice guideline. *Acta Anaesthesiol Scand* 68(10):1319–1326. <https://doi.org/10.1111/aas.14497>
61. Warner MA, Johnson ML, Hanson AC, Fortune E, Flaby GW, Schulte PJ et al (2025) Practical anemia bundle and hemoglobin recovery in critical illness: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 8(3):e252353. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.2353>
62. Raasveldt SJ, de Bruin S, Reuland MC, van den Oord C, Schenk J, Aubron C et al (2023) Red blood cell transfusion in the intensive care unit. *JAMA* 330(19):1852–1861. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.20737>
63. Vlaar AP, Oczkowski S, de Bruin S, Wijnberge M, Antonelli M, Aubron C et al (2020) Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 46(4):673–696. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05884-8>
64. Carson JL, Brooks MM, Hébert PC, Goodman SG, Bertolet M, Glynn SA et al (2023) Restrictive or liberal transfusion strategy in myocardial infarction and anemia. *N Engl J Med* 389(26):2446–2456. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307983>



65. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD et al (2015) Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 372(11):997–1008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403612>
66. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B et al (2018) Six-month outcomes after restrictive or liberal transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med* 379(13):1224–1233. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808561>
67. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K et al (2017) Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med* 377(22):2133–2144. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711818>
68. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340(6):409–417. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400601>
69. Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E, Lemesle G, Cachanado M, Durand-Zaleski I et al (2021) Effect of a restrictive vs liberal blood transfusion strategy on major cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction and anemia: the REALITY randomized clinical trial. *JAMA* 325(6):552–560. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0135>
70. Taccone FS, Rynkowski CB, Møller K, Lormans P, Quintana-Díaz M, Caricato A et al (2024) Restrictive vs liberal transfusion strategy in patients with acute brain injury: the TRAIN randomized clinical trial. *JAMA* 332(19):1623–1633. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.20424>
71. English SW, Delaney A, Fergusson DA, Chassé M, Turgeon AF, Lauzier F et al (2025) Liberal or restrictive transfusion strategy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 392(11):1079–1088. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2410962>
72. Turgeon AF, Fergusson DA, Clayton L, Patton MP, Neveu X, Walsh TS et al (2024) Liberal or restrictive transfusion strategy in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 391(8):722–735. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404360>
73. Kougias P, Sharath SE, Zhan M, Carson JL, Norman LE, Mi Z et al (2025) Liberal or restrictive postoperative transfusion in patients at high cardiac risk: the TOP randomized clinical trial. *JAMA* 334(24):2197–2207. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.20841>
74. Carrier FM, Cooper HA, Portela GT, Bertolet M, Lemesle G, Prochaska M et al (2024) Anemia acuity effect on transfusion strategies in acute myocardial infarction. *JAMA Netw Open* 7(11):e2442361. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.42361>
75. DeFilippis AP, Abbott JD, Herbert BM, Bertolet MH, Chaitman BR, White HD et al (2024) Restrictive versus liberal transfusion in patients with type 1 or type 2 myocardial



- infarction: a prespecified analysis of the MINT trial. *Circulation* 150(23):1826–1836. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071208>
76. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, Fergusson DA, Pagano MB, Roubinian NH et al (2025) Transfusion thresholds and other strategies for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 10(10):CD002042. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002042.pub6>
77. Meybohm P, Lindau S, Treskatsch S, Francis R, Spies C, Velten M et al (2019) Liberal transfusion strategy to prevent mortality and anaemia-associated, ischaemic events in elderly non-cardiac surgical patients—the study design of the LIBERAL-trial. *Trials* 20(1):101. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3200-3>
78. Martucci G, Schmidt M, Agerstrand C, Tabatabai A, Tuzzolino F, Giani M et al (2023) Transfusion practice in patients receiving VV ECMO (PROTECMO): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Respir Med* 11(3):245–255. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00353-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00353-8)
79. Buscher H, Thao LTP, Martucci G, Gratz J, Trummer G, Schmidt M et al (2026) Major haemorrhage and blood product utilisation in patients receiving VA ECMO for cardiogenic shock: a multicentre observational study (OBLEX). *Crit Care*. <https://doi.org/10.1186/s13054-026-05900-6>
80. Thao LTP, Buscher H, Nguyen TL, Martucci G, Gratz J, Trummer G et al (2025) Liberal or restrictive transfusion for veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation patients: a target trial emulation using the OBLEX study data. *Crit Care* 29(1):360. <https://doi.org/10.1186/s13054-025-05606-1>
81. Boscolo A, Sella N, Pettenuzzo T, Pistollato E, Zarantonello F, Gazzea S et al (2025) Thresholds for transfusion practice during ECMO support. A systematic review and network meta-analysis. *Artif Organs* 49(10):1501–1511. <https://doi.org/10.1111/aor.70001>
82. Kietaihl S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G et al (2023) Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: second update 2022. *Eur J Anaesthesiol* 40(4):226–304. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001803>
83. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N et al (2023) The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care Lond Engl* 27(1):80. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04327-7>
84. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G et al (1997) The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med* 337(26):1870–1875. <https://doi.org/10.1056/NEJM199712253372602>



85. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, Pilz B, Wilhelm M, Thalheimer M et al (2012) Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet Lond Engl* 380(9850):1309–1316. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60689-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60689-8)
86. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, Kahan BC, Dyer C, Choo L et al (2013) A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 368(19):1771–1780. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212772>
87. Metcalf RA, Nahirniak S, Guyatt G, Bathla A, White SK, Al-Riyami AZ et al (2025) Platelet transfusion: 2025 AABB and ICTMG International Clinical Practice Guidelines. *JAMA* 334(7):606–617. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.7529>
88. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C et al (2019) Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med* 380(3):242–251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807320>
89. Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RAS, de Gans K, Koopman MM, Brand A et al (2016) Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 387(10038):2605–2613. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30392-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30392-0)
90. van Baarle FLF, van de Weerd EK, van der Velden WJFM, Ruiterkamp RA, Tuinman PR, Ypma PF et al (2023) Platelet transfusion before CVC placement in patients with thrombocytopenia. *N Engl J Med* 388(21):1956–1965. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214322>
91. Larsen JB, Hvas AM, Hojbjerg JA (2023) Platelet function testing: update and future directions. *Semin Thromb Hemost* 49(6):600–608. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757898>
92. Villar P, Carreño S, Moro S, Díez Galindo I, Bernardo Á, Gutiérrez L (2024) Platelet function testing: update on determinant variables and permissive windows using a platelet-count-based device. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis* 63(3):103930. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2024.103930>
93. Coz Yataco A, Soghier I, Hébert PC, Belley-Cote E, Disselkamp M, Flynn D et al (2025) Transfusion of fresh frozen plasma and platelets in critically ill adults: an American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest* 168(3):661–676. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2025.02.029>
94. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T et al (2017) Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 4(6):e258–e271. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30077-7)



95. Johnson JL, Moore EE, Kashuk JL, Banerjee A, Cothren CC, Biffl WL et al (2010) Effect of blood products transfusion on the development of postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 145(10):973–977. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.216>
96. Collins PW, Solomon C, Sutor K, Crispin D, Hochleitner G, Rizoli S et al (2014) Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 113(4):585–595. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu086>
97. Warner MA, Chandran A, Jenkins G, Kor DJ (2017) Prophylactic plasma transfusion is not associated with decreased red blood cell requirements in critically ill patients. *Anesth Analg* 124(5):1636–1643. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001730>