Received: 15 March 2023 | Revised: 5 July 2023 | Accepted: 5 July 2023

DOI: 10.1111/trf.17505

TRANSFUSION MEDICINE

TRANSFUSION

Transfusion of red blood cells in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A multicenter retrospective observational cohort study

Senta Jorinde Raasveld[1] | Mina Karami[2] | Jimmy Schenk[1,3] | Dinis Dos Reis Miranda[4] | Loes Mandigers[4] | Dieter F. Dauwe[5] | Erwin De Troy[5] | Federico Pappalardo[6] | Evgeny Fominskiy[7] | Walter M. van den Bergh[8] | Annemieke Oude Lansink-Hartgring[8] | Franciska van der Velde[9] | Jacinta J. Maas[9] | Pablo van de Berg[10] | Maarten de Haan[11] | Dirk W. Donker[12,13] | Christiaan L. Meuwese[4] | Fabio Silvio Taccone[14] | Lorenzo Peluso[14] | Roberto Lorusso[15,16] | Thijs S. R. Delnoij[16,17] | Erik Scholten[18] | Martijn Overmars[18] | Višnja Ivančan[19] | Robert Bojčić[19] | Jesse de Metz[20] | Bas van den Bogaard[20] | Martin de Bakker[21] | Benjamin Reddi[21] | Greet Hermans[22,23] | Lars Mikael Broman[24,25] | José P. S. Henriques[2] | Alexander P. J. Vlaar[1]

«Трансфузия эритроцитарной массы при веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации: многоцентровое ретроспективное наблюдательное когортное исследование»

Перевод А.С. Вобликовой

«Трансфузия эритроцитарной массы при веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации: многоцентровое ретроспективное наблюдательное когортное исследование»

Senta Jorinde Raasveld, Mina Karami, Jimmy Schenk, Dinis Dos Reis Miranda, Loes Mandigers, Dieter F. Dauwe, Erwin De Troy, Federico Pappalardo, Evgeny Fominskiy, Walter M. van den Bergh, Annemieke Oude Lansink-Hartgring Franciska van der Velde, Jacinta J. Maas, Pablo van de Berg, Maarten de Haan, Dirk W. Donker, Christiaan L. Meuwese, Fabio Silvio Taccone, Lorenzo Peluso Roberto Lorusso, Thijs S. R. Delnoij, Erik Scholten, Martijn Overmars, Visˇnja Ivancˇan, Robert Bojcˇl, Jesse de Metz, Bas van den Bogaard, Martin de Bakker, Benjamin Reddi, Greet Hermans, Lars Mikael Broman, José P. S. Henriques, Alexander P. J. Vlaar

Аннотация

Актуальность: Научно обоснованных рекомендаций по трансфузии у пациентов на веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО) мало. Существующая литература ограничена моноцентровыми исследованиями с небольшими выборками, что затрудняет обобщение результатов. Цель данного исследования — составить обзор трансфузии эритроцитарной массы (ЭМ) у пациентов на ВА ЭКМО.

Методы: Это международное исследование со смешанными методами объединило опрос и ретроспективное наблюдательное исследование в 16 центрах. В ходе опроса были изучены локальные руководства по трансфузии. Кроме того, были собраны ретроспективные данные всех взрослых пациентов, находившихся на ВА ЭКМО более 24 ч (с января 2018 г. по июль 2019 г.): параметры пациента, ЭКМО, исходы и ежедневные показатели трансфузии. Были включены все пациенты, получавшие ВА ЭКМО для первичной поддержки сердца, включая хирургические (т.е. после кардиотомии) и нехирургические (т.е. при инфаркте миокарда) показания. Первичным исходом было количество трансфузий ЭМ в день и суммарно. Для оценки факторов, связанных с трансфузией ЭМ, были выполнены одномерные логистические регрессии и обобщённая линейная смешанная модель (GLMM).

Результаты: Из 419 пациентов 374 (89%) получили одну или более трансфузий ЭМ. При медиане продолжительности ЭКМО 5 дней (1–3-й квартили 3–8) пациенты получили медиану в общей сложности восемь единиц ЭМ (1–3-й квартили 3–17). Более низкий уровень гемоглобина перед ЭКМО, большая продолжительность ЭКМО и кровотечение были связаны с трансфузией ЭМ. После коррекции на продолжительность и кровотечение с помощью GLMM между схемами была выявлена различная динамика трансфузий. Нескорректированных различий в общей выживаемости ни по статусу трансфузии, ни по различным схемам не обнаружено; они сохранились и после поправки на потенциальные конфаундеры.

Заключение: Трансфузия ЭМ у пациентов на ВА ЭКМО очень распространена. Суммарный объём трансфузий ЭМ быстро увеличивается после начала ЭКМО и зависит от применяемого порога гемоглобина. Данное исследование обосновывает необходимость проспективных исследований, посвящённых показаниям и порогам трансфузии ЭМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

менеджмент крови, трансфузия эритроцитарной массы, практика трансфузий (взрослые)

1 | ВВЕДЕНИЕ

Веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО) — это жизнеспасающая поддерживающая терапия, показанная при потенциально обратимых сердечной и циркуляторной недостаточностях, рефрактерных к другим конвенциональным методам лечения. Показания варьируют от кардиогенного шока до всё более широкого применения в качестве экстракорпоральной сердечно-лёгочной реанимации (ЭКСЛР) при рефрактерной остановке сердца.[1–3] Смертность при ВА ЭКМО по-прежнему тревожно высока — от 71% при ЭКСЛР до 56% при кардиологических показаниях.[4] Высокий уровень смертности частично объясняется сложностью основного заболевания, но также и различными осложнениями, которые могут возникать во время ЭКМО.

Распространённым осложнением является анемия. Её этиология многофакторна: сопутствующие заболевания, вызванный ЭКМО гемолиз и кровотечение (например, подтекание из места канюляции), поддерживаемое применением антикоагулянтной терапии.[5] Хотя Общество экстракорпоральной поддержки жизни (ELSO) за последнее десятилетие обновило свои руководства — от рекомендованного минимального гематокрита 40% до уровня гемоглобина 70–90 г/л, — научное обоснование этих положений отсутствует.[1,6] Многочисленные международные опросы показали, что применяемые в настоящее время пороги Гемоглобин при ВА ЭКМО сильно различаются по всему миру и часто представляют собой либеральные пороги для трансфузии эритроцитарной массы (ЭМ).[7–9] Это может объяснять большую долю пациентов, получающих трансфузию ЭМ во время ВА ЭКМО, — от 82% до 100% в предыдущих исследованиях.[10–12] Однако обобщаемость этих исследований ограничена из-за моноцентрового дизайна и небольших размеров выборки.

Трансфузия ЭМ может спасать жизнь, однако следует учитывать и различные её недостатки. К ним относятся побочные эффекты, такие как связанная с трансфузией иммуномодуляция, ассоциированная с трансфузией циркуляторная перегрузка (TACO), связанное с трансфузией острое повреждение лёгких (TRALI), высокие затраты и растущая нехватка доноров.[13–16] Кроме того, в сопоставимых популяциях пациентов без поддержки ЭКМО рестриктивные пороги трансфузии ЭМ были признаны безопасными, что привело к смене подходов в отделениях интенсивной терапии (ОИТ).[17,18] Наконец, две недавние наблюдательные когорты веновенозной (ВВ) ЭКМО показали многообещающие результаты в отношении использования более

рестриктивного порога.[19],[20] Таким образом, важно получить представление о текущей глобальной практике трансфузии ЭМ у пациентов на ВА ЭКМО.

Следовательно, цель данного исследования была двоякой: (1) описать объёмы трансфузий у пациентов на ВА ЭКМО и (2) выявить факторы, ассоциированные с трансфузией ЭМ. Мы предполагаем, что трансфузия ЭМ при ВА ЭКМО распространена, причём кровотечение и либеральный порог являются наиболее важными факторами, способствующими трансфузии.

2 | ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 | Популяция исследования

Данное международное исследование использовало дизайн со смешанными методами, объединяющий ретроспективную наблюдательную когорту и опрос. Оно было проведено в 16 отделениях интенсивной терапии (ОИТ) по всему миру: одно в Австралии, три в Бельгии, одно в Хорватии, одно в Италии, девять в Нидерландах и одно в Швеции. Исследование было одобрено Институциональным ревизионным советом Амстердамских университетских медицинских центров, локация Академический медицинский центр (Amsterdam UMC, AMC: W19_222#19.267), а затем местными этическими комитетами. Данное ретроспективное исследование с анализом медицинской документации, включающее людей, соответствовало этическим стандартам институционального и национального исследовательского комитета, а также Хельсинкской декларации 1964 года и её последующим поправкам или сопоставимым этическим стандартам. Исследование было зарегистрировано в Нидерландском реестре клинических исследований 2 февраля 2020 года (NL8413). Пациенты включались, если: (I) их возраст составлял ≥18 лет, (II) они были госпитализированы в одно из участвующих ОИТ и (III) получали ВА ЭКМО в период с 1 января 2018 года по 1 июля 2019 года. Пациенты исключались, если общее время на ЭКМО составляло менее 24 ч или в случае режимов с тройной канюляцией. Были включены все пациенты, получавшие ВА ЭКМО, в том числе с хирургическими (т.е. после кардиотомии) и нехирургическими (т.е. при инфаркте миокарда) показаниями к ВА ЭКМО.

2.2 | Сбор данных

Собирались исходные данные и характеристики ЭКМО, включая демографические данные пациентов, медицинский анамнез, а также режим и показание к ЭКМО. Ежедневные лабораторные показатели и параметры трансфузий собирались в течение первых 28 дней ЭКМО или до полного отлучения от ЭКМО — в зависимости от того, что наступило раньше. Осложнения во время ЭКМО включали кровотечение, тромбоэмболические события (артериальные, венозные или механические), острое повреждение почек (ОПП) и применение заместительной почечной терапии (ЗПТ). Успешное отлучение определялось как выживание в течение 48 ч после деканюляции ЭКМО; 28-дневная смертность — как статус выживания на 28-й день после начала ЭКМО. Определение кровотечения соответствовало определению, приведённому в Регистре ELSO, и состояло из «кровотечения, которое привело либо к открытому хирургическому вмешательству, либо к вмешательству рентгенэндоваскулярнлго хирурга, либо к прямой потребности в трансфузии >3 единиц ЭМ или цельной крови в сутки».[21]

2.3 | Опрос

Дополнительно был разработан опросник (SJR). Этот опросник был направлен на получение представления о локальном пороге гемоглобина для трансфузии ЭМ, лабораторных единицах измерения и стратегиях антикоагуляции у пациентов на ВА ЭКМО. На основании результатов этого опроса пороги трансфузии ЭМ были разделены на три схемы: рестриктивная (Гемоглобин <7,5 г/дл), промежуточная (Гемоглобин 7,5–9,0 г/дл) и либеральная (Гемоглобин > 9 г/дл).

2.4 | Исходы

Основными исходами были частота возникновения трансфузии ЭМ, количество перелитых единиц ЭМ в день и суммарно во время ЭКМО. Вторичные исходы включали факторы, связанные с трансфузией ЭМ, динамику гемоглобина, схему трансфузии, различия в количестве трансфузий между схемами, приверженность протоколу, влияние схемы на количество трансфузий во времени и исходы у пациентов (осложнения и смертность). Для оценки приверженности протоколу вычислялась разница между наименьшим (минимальным) уровнем гемоглобина в день трансфузии и предопределённым порогом гемоглобина — «дельта гемоглобина».

Таким образом, отрицательная дельта гемоглобина означала, что трансфузия была проведена в дни, когда минимальный гемоглобин был ниже порога трансфузии по протоколу (и, следовательно, протокол соблюдался), тогда как положительная дельта гемоглобин отражала, что минимальный гемоглобин был выше порога трансфузии.

2.5 | Статистический анализ

Все статистические анализы выполнялись в R версии 4.0.3 (программная среда R для статистической обработки данных и построения графиков).[22] Непрерывные переменные проверялись на нормальность с помощью Q-Q-графиков и представлялись как среднее (± стандартное отклонение [SD]) или медиана (1–3-й квартили). Категориальные данные представлялись как частота (процент). Пропущенные данные оценивались с использованием пакетов naniar и visdat — на предмет количества, корреляции и механизма пропусков. В дальнейшем все переменные с >50% пропущенных данных были исключены.

В литературе было выявлено лишь несколько факторов, связанных с трансфузией ЭМ при ВА ЭКМО. Поэтому интересующие переменные были предопределены основной исследовательской группой на основании клинического опыта. Для оценки силы их связи с общим статусом трансфузии были выполнены одномерные логистические регрессии на полных случаях. Многофакторная регрессия была признана выходящей за рамки данного исследования. Переменные, статистически значимо связанные с шансами трансфузии, использовались в поисковой модели GLMM для оценки динамики ежедневного количества трансфузий. В GLMM пропущенные данные обрабатывались с помощью оценки максимального правдоподобия. Сначала распределение количества трансфузий ЭМ было визуально изучено и проверено с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Поскольку ожидалось, что данные подсчёта будут следовать либо распределению Пуассона, либо отрицательному биномиальному распределению, были построены две базовые модели GLMM — в соответствии с каждым из них. Наилучшее соответствие модели выбиралось на основе информационного критерия Акаике (AIC) и диагностики остатков с использованием пакета DHARMa. Затем выбранная базовая модель была проверена и скорректирована на нулевую инфляцию (наблюдаемое число нулей по сравнению с ожидаемым). Схема, продолжительность, взаимодействие между схемой и продолжительностью, а также кровотечение были выбраны для добавления в наиболее эффективную базовую

модель. Чтобы избежать смещения из-за избыточной корректировки, переменные, которые, как ожидалось, разделяют значительную долю дисперсии, не включались в эту модель: так, кровотечение было предпочтено месту канюляции (центральная vs. периферическая) и типу (хирургическая vs. чрескожная).

Наконец, были выполнены анализы подгрупп, сравнивающие основные и вторичные исходы между (1) различными схемами трансфузии ЭМ и (2) ЭКСЛР vs. не-ЭКСЛР. Для этого использовались критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса или критерий хи-квадрат — по мере необходимости. В случае сравнения >2 групп за этим следовал пост-хок критерий Данна и поправка p-значений по методу Бенджамини–Хохберга. Все приведённые критерии были двусторонними; $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Помимо описанных корректировок, дополнительных поправок для снижения вероятности ошибки I рода из-за множественности сравнений не вносилось. Поэтому все результаты, касающиеся вторичных исходов, следует рассматривать как поисковые и генерирующие гипотезы.

| РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 1 января 2018 года по 1 июля 2019 года в базу данных было внесено 433 пациента, из которых 14 были исключены из дальнейшего анализа: 11 пациентов получали режимы с тройной канюляцией, а у трёх пациентов продолжительность сеанса составила менее 24 ч. В результате осталось 419 пациентов на ВА ЭКМО, из которых 107 были ЭКСЛР (26%). У большинства было периферическое место канюляции (N = 356, 85%), из них 48% (N = 165/346) были канюлированы хирургическим методом, который был методом выбора у всех пациентов с центральной канюляцией (N = 60). Медиана продолжительности ЭКМО составила 5 дней (1–3-й квартили 3–8 дней), после чего 38 пациентам потребовался второй сеанс (9%). Остальные демографические характеристики пациентов описаны в Таблице 1.

ТАБЛИЦА 1 Демографические характеристики пациентов.

Переменная	ВА ЭКМО (N = 419)	Без трансфузии (N = 45)	С трансфузией (N = 374)	p-value
Возраст, лет	57 [47–66]	56 [43–66]	57 [47–66]	.54
ИМТ, кг/м²	27.0 [24.3–30.6]	26.3 [24.2–30.5]	27.1 [24.3–30.6]	.54
Женский пол	154 (37%)	7 (16%)	147 (39%)	< .01
Медицинский анамнез				
Астма/ХОБЛ	39 (9%)	5 (11%)	34 (9%)	1.00
Хроническая болезнь почек	25 (6%)	0 (0%)	25 (7%)	.15

Сахарный диабет	68 (16%)	6 (13%)	62 (17%)	1.00
Гипертензия	139 (33%)	12 (27%)	127 (34%)	.82
Инфаркт миокарда	76 (18%)	6 (13%)	70 (19%)	.77
Легочная гипертензия	25 (6%)	3 (7%)	22 (6%)	1.00
Показатели перед ЭКМО				
Шкала SOFA	11 [8–13]	11 [9–13]	11 [8–13]	.54
Гемоглобин, г/дл	11.6 [9.5–13.5]	13.9 [12.3–16]	11.1 [9.4–13.4]	< .001
Тромбоциты, 10^9/л	179 [119–253]	218 [159–289]	176 [116–252]	.08
Лактат, ммоль/л	5.2 [2.4–10]	3.6 [2.1–10.5]	5.5 [2.4–9.9]	.44
Креатинин, мкмоль/л	114 [83–157]	112 [83–129]	114 [83–160]	.31
Характеристики ЭКМО				
Продолжительность, дней	5 [3–8]	3 [2–5]	5 [3–9]	< .001
Показан второй сеанс	38 (9%)	1 (2%)	37 (10%)	.16
Периферическое место канюляции	356 (86%)	42 (93%)	314 (85%)	.18
Дистальная канюляция бедренной вены	288 (71%)	33 (73%)	255 (70%)	.45
Хирургическая установка канюли	227 (56%)	21 (49%)	206 (56%)	.44
ЭКСЛР	107 (26%)	14 (31%)	93 (25%)	.60
Показания				.001
Инфаркт миокарда	117 (28%)	10 (22%)	107 (29%)	.47
После кардиотомии	113 (27%)	5 (11%)	108 (29%)	.02
Устойчивая ЖТ/ФЖ	41 (10%)	10 (22%)	31 (9%)	< .01
Тромбоэмболия легочной артерии	21 (5%)	1 (2%)	20 (5%)	.59
Септическая кардиомиопатия	20 (5%)	0 (0%)	20 (5%)	.22
Трансплантация легких [a]	19 (5%)	2 (4%)	17 (5%)	1.00
Миокардит	15 (4%)	1 (2%)	14 (4%)	.93
Другие [b]	73 (18%)	16 (35%)	58 (15%)	.15

Примечание. Данные представлены как медиана [1-й–3-й квартили] для непараметрических числовых переменных и как число (%) для частотных данных. Все сопутствующие заболевания в медицинском анамнезе были перечислены до текущей госпитализации, в которой пациент находился на ВА ЭКМО. Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; ЭКСЛР — экстракорпоральная сердечно-легочная реанимация; SOFA — шкала оценки последовательной органной недостаточности; ЖТ/ФЖ — желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков.

[a] Трансплантация легких в комбинации с указанием на мост к ТЛ или после ТЛ.

[b] Другие включают случайную гипотермию с остановкой сердца, послеродовую кардиомиопатию, послеоперационную дисфункцию трансплантата, интоксикацию (отравление) и др.

ТАБЛИЦА 3 Факторы, связанные с трансфузией эритроцитарной массы, одномерная регрессия.

Зависимая переменная	Отношение шансов (ОШ)	Нижняя граница	Верхняя граница	Значимость
Гемоглобин до (г/дл)	1.32	1.15	1.54	< .001
Продолжительность (дней)	1.17	1.06	1.33	.01
Показание (реф.: инфаркт миокарда)	(реф)	(реф)	(реф)	(реф)
Отравление (интоксикация)	0.19	0.05	0.80	.05
Устойчивая ЖТ/ФЖ	0.29	0.11	0.77	.05
Кровотечение (реф.: нет)	9.40	3.97	27.70	< .001

Примечание. Исходная переменная определялась как факт получения пациентом одной или более трансфузий ЭМ во время поддержки ЭКМО, что составило N = 374 пациентов, получивших трансфузию, против N = 45 пациентов, не получавших. Референсное значение — отсутствие трансфузии. Указаны отношения шансов с 95% доверительным

интервалом. Уровень гемоглобина до ЭКМО является числовым показателем, где снижение на 1 г/дл приводит к соответствующему ОШ.

3.1 | Трансфузия ЭМ

Как показано в Таблице 2, почти девять из десяти пациентов получали одну или более трансфузий ЭМ во время ВА ЭКМО (N = 374, 89%). В дни, когда проводилась трансфузия ЭМ, пациенты получали медиану 2,5 единицы (1–3-й квартили 1,75–4 единицы). Трансфузия проводилась в медиане 3 из 5 дней их сеанса ЭКМО (1–3-й квартили: переливание в 1–5 дней из 3–8 дней продолжительности ЭКМО). В сумме это составило медиану общего количества в восемь единиц ЭМ (1–3-й квартили 3–17 единиц).

Одномерная логистическая регрессия показала, что более низкий гемоглобин перед началом ЭКМО, большая продолжительность ЭКМО и кровотечение были связаны с получением одной или более трансфузий ЭМ во время ЭКМО (Таблица 3). Кроме того, по сравнению с инфарктом миокарда шансы трансфузии были ниже, если показанием к ВА ЭКМО были токсическое повреждение сердца или устойчивая желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков (ЖТ/ФЖ). Наиболее очевидным фактором, способствующим получению трансфузии ЭМ, было кровотечение: шансы трансфузии ЭМ были в 9,40 раза выше (95% доверительный интервал [95% ДИ] 3,97–27,70) у пациентов с кровотечением по сравнению с пациентами без кровотечения.

ТАБЛИЦА 2 Нескорректированные параметры трансфузии и исходы пациентов по схемам.

Переменная	Всего (N = 419)	Либеральный порог (N = 152)	Промежуточный порог (N = 150)	Рестриктивный порог (N = 117)	Скорректированное p-значение
Частота трансфузии ЭМ, n (%)	374 (89%)	139 (91%)	132 (88%)	103 (88%)	.55
Дни трансфузии	3 (1–5)	3 (2–5)	3 (1–5)	3 (1–5)	.20
ЭМ, всего	8 (3–17)	8 (4–17)	9 (2–18)	8 (3–17)	.76
ЭМ, в день на ЭКМО	1.6 (0.7–3)	1.7 (0.8–2.8)	1.5 (0.7–3.0)	1.5 (0.5–3.0)	.71
ЭМ, в день трансфузии	2.5 (1.75–4)	2.4 (1.7–3.5)	2.5 (1.9–3.7)	2.9 (1.7–4.9)	.39
Гемоглобин, ежедневно	8.7 (7.8–9.6)	9.4 (8.4–10.2)	8.7 (7.9–9.5)	7.7 (7.1–8.6)	res-int, res-lib, int-lib***
Гемоглобин в день трансфузии [a]	8.2 (7.5–9.2)	9.1 (8.2–9.9)	8.2 (7.7–8.9)	7.3 (6.8–7.8)	res-int, res-lib, int-lib***
Гемоглобин в день без трансфузии [a]	9.2 (8.4–10.2)	9.7 (8.9–10.8)	9.2 (8.6–10)	8.4 (7.7–9.5)	res-int, res-lib, int-lib**
Разница в Гемоглобин до и	1.9 (0.5–4.2)	1.6 (0.0–3.5)	2.3 (0.8–4.7)	2.0 (0.6–4.3)	int-lib*

после начала ЭКМО					
Дельта гемоглобина	−0.1–0.7 до +0.7	−0.6–0.3 до +1.3	−0.2–0.9 до +0.3	−0.1–0.7 до +0.4	res-lib*, int-lib
Переменные исходов					
Острое повреждение почек (ОПП)	242 (58%)	87 (58%)	74 (49%)	81 (69%)	int-res**
Заместительная почечная терапия (ЗПТ)	154 (37%)	66 (43%)	39 (26%)	49 (42%)	int-res*, int-lib**
Кровотечение	207 (49%)	65 (43%)	76 (51%)	66 (56%)	.08
Тромбоэмболические события					
Артериальные	63 (15%)	21 (14%)	14 (9%)	28 (24%)	int-res**, res-lib*
Венозные	23 (5%)	13 (9%)	2 (1%)	8 (7%)	int-lib*
Механические	44 (11%)	20 (13%)	11 (7%)	13 (11%)	.25
Успешное отлучение	257 (61%)	90 (59%)	93 (62%)	74 (63%)	.78
28-дневная смертность	188 (45%)	63 (41%)	73 (49%)	52 (44%)	.45
Общая выживаемость	210 (50%)	80 (53%)	74 (49%)	56 (48%)	.72
Перевод в другой центр во время ЭКМО	24 (6%)	19 (13%)	2 (1%)	3 (3%)	int-lib, res-lib*

Примечание. Данные представлены в виде медианы [1-й–3-й квартили] для непараметрических числовых переменных и числа (%) для частотных данных.

Сокращения: ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация;; int — промежуточный (Гемоглобин 7.5–9 г/дл); lib — либеральный (Гемоглобин > 9 г/дл); res — рестриктивный (Гемоглобин < 7.5 г/дл); ЭМ — эритроцитарная масса.

*p < .05; ** p < .01; *** p < .001.

[a] Значимое различие (p < .001) во всех группах (всего, рестриктивный, либеральный, промежуточный) между Гемоглобин в день трансфузии и Гемоглобин в день без трансфузии.

3.2 | Динамика гемоглобина

Медиана ежедневного гемоглобина во время ЭКМО составила 8,7 г/дл (1–3-й квартили 7,8–9,6 г/дл); ежедневный гемоглобин был значимо ниже в дни с трансфузией ЭМ по сравнению с днями без неё (8,2 г/дл [1–3-й квартили 7,5–9,2 г/дл] против 9,2 г/дл [1–3-й квартили 8,4–10,2 г/дл], оценённая разница медиан 0,97 г/дл [95% ДИ 0,81–1,1], p < 0,001). Независимо от получения трансфузии ЭМ, минимальный гемоглобин был самым низким у пациентов с рестриктивной схемой, затем с промежуточной и самым высоким — у пациентов с либеральной схемой (Таблица 2, все p < 0,001). Пациенты с рестриктивной схемой в основном получали трансфузию ЭМ, когда их минимальный гемоглобин был на 0,1 г/дл ниже порога протокола (1–3-й квартили −0,7 до +0,4 г/дл). Напротив, у пациентов с либеральной

схемой минимальный гемоглобин был на 0,6 г/дл выше порога протокола (1–3-й квартили −0,3 до +1,3 г/дл).

3.3 | Схемы трансфузии

Исходя из заявленных порогов трансфузии, 117 пациентов находились на рестриктивной схеме (четыре центра), 152 пациента — на либеральной (шесть центров) и 150 пациентов — на промежуточной схеме (шесть центров, Таблица 2). В нескорректированном анализе различий между схемами по общему количеству ЭМ, дням трансфузии, единицам в день на ЭКМО и на день трансфузии не обнаружено. Сравнение исходных характеристик между схемами показало значимые различия по индексу массы тела, частоте гипертензии, шкале SOFA и месту канюляции. Связи между этими ковариатами и трансфузией ЭМ не обнаружено, за исключением места канюляции. Примечательно, что между схемами присутствовало потенциально модифицирующее эффект различие в доле геморрагических осложнений: кровотечение варьировало от 43% в либеральной группе до 56% в рестриктивной ($p = 0,08$, Таблица 2). После коррекции на это пропорциональное различие в геморрагических осложнениях между схемами расчётное общее количество ЭМ составило от 11,5 единицы (95% ДИ 9,5–14) для рестриктивной схемы, 11,2 (95% ДИ 9,4–13,3) для промежуточной и 12,7 (95% ДИ 10,7–15) для либеральной схемы ($p = 0,056$).

Для изучения различий в ежедневном количестве трансфузий была построена модель GLMM. Тесты распределения показали отрицательное биномиальное (NB) распределение, и соответствие модели улучшилось после коррекции на нулевую инфляцию (ZI). Наилучшее соответствие модели было найдено с использованием ZI-NB GLMM со случайными свободными членами (random intercepts) для пациентов и с учётом кровотечения, продолжительности, применяемой схемы и взаимодействия между временем и схемой. Независимо от схемы и кровотечения, общее количество трансфузий ЭМ со временем снижалось с отношением 0,97 (95% ДИ 0,94–0,99). На Рисунке 1 показано количество трансфузий во времени с разделением по схеме и по тому, перенёс ли пациент геморрагическое осложнение. Прогнозируемое количество ЭМ в день 0 сопоставимо у пациентов независимо от их схемы. Однако у пациентов с рестриктивной схемой статистически значимо отличался наклон по сравнению с промежуточной и либеральной схемами ($p < 0,001$). В результате расчётное

количество ЭМ было значимо ниже у пациентов на рестриктивной схеме — на 10-й день у пациентов с кровотечением и на 12-й день у пациентов без кровотечения (Таблица 4).

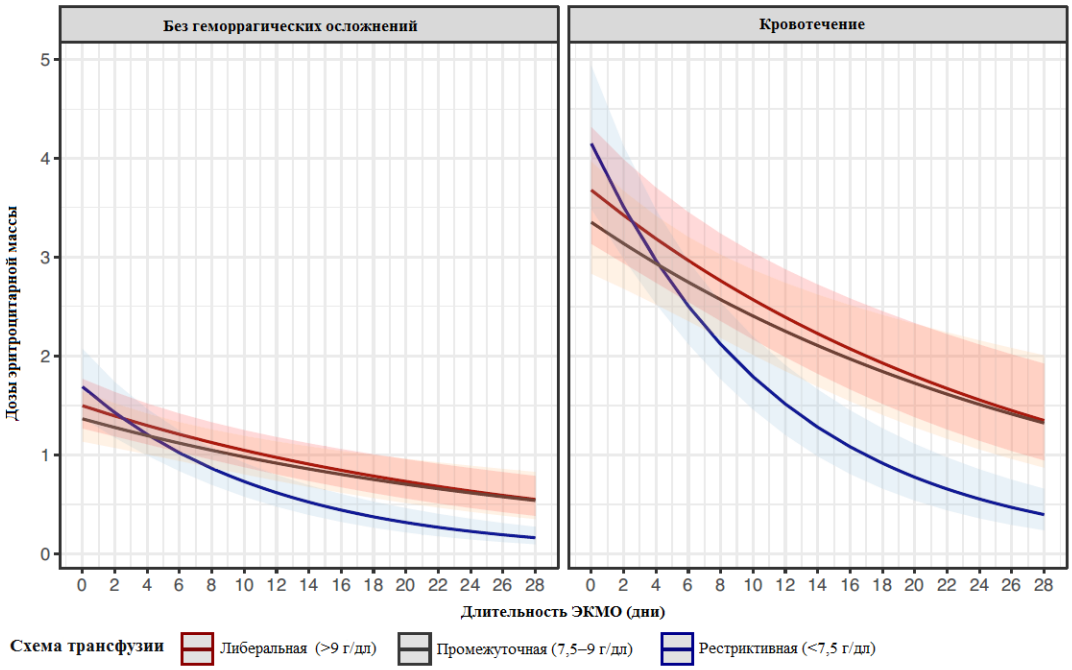


Рисунок 1 Прогнозируемое количество перелитой эритроцитарной массы с разделением по наличию кровотечения. Кровотечение определялось согласно определениям Регистра ELSO. Подгруппы определялись по пороговому триггеру для трансфузии ЭМ: либеральный (Гемоглобин > 9 г/дл, N = 152), промежуточный (Гемоглобин 7,5–9,0 г/дл, N = 150) и рестриктивный (Гемоглобин < 7,5 г/дл, N = 117).

ТАБЛИЦА 4 Прогнозируемое количество эритроцитарной массы, полученное с помощью обобщённой линейной смешанной модели с нулевой инфляцией и отрицательным биномиальным распределением.

	Либеральный (>9 г/дл)		Промежуточный (7.5–9 г/дл)		Рестриктивный (<7.5 г/дл)	
	Расчётное количество	(95% ДИ)	Расчётное количество	(95% ДИ)	Расчётное количество	(95% ДИ)
Без кровотечения						
День 0	1.50	(1.27–1.77)	1.36	(1.13–1.64)	1.69	(1.38–2.07)
День 7	1.16	(0.99–1.37)	1.08	(0.90–1.29)	0.94	(0.76–1.15)
День 10	1.05	(0.87–1.25)	0.98	(0.80–1.19)	0.73	(0.58–0.92)
День 12	0.97	(0.80–1.18)	0.91	(0.74–1.13)	0.62	(0.48–0.79)
День 14	0.91	(0.73–1.12)	0.86	(0.68–1.08)	0.52	(0.39–0.69)
День 21	0.70	(0.53–0.93)	0.68	(0.49–0.94)	0.29	(0.19–0.43)

День 28	0.55	(0.38–0.79)	0.54	(0.35–0.83)	0.16	(0.10–0.27)
С кровотечением						
День 0	3.68	(3.14–4.32)	3.35	(2.83–3.97)	4.15	(3.49–4.94)
День 7	2.86	(2.45–3.34)	2.66	(2.27–3.11)	2.30	(1.94–2.74)
День 10	2.57	(2.17–3.05)	2.40	(2.01–2.87)	1.79	(1.46–2.16)
День 12	2.39	(1.99–2.88)	2.25	(1.85–2.74)	1.51	(1.20–1.91)
День 14	2.23	(1.82–2.72)	2.10	(1.69–2.62)	1.28	(0.99–1.66)
День 21	1.73	(1.32–2.28)	1.67	(1.22–2.28)	0.71	(0.49–1.04)
День 28	1.35	(0.94–1.92)	1.32	(0.87–2.01)	0.39	(0.24–0.66)

Примечание. Прогнозируемое количество ЭМ (расчётное ежедневное количество) после коррекции на кровотечение, продолжительность, схему трансфузии и эффект взаимодействия между продолжительностью и схемой трансфузии.
Сокращения: ДИ — доверительный интервал

3.4 | Исходы у пациентов

В общей сложности 349 пациентов (83%) перенесли одно или более осложнений, чаще всего ОПП (N = 242, 58%), кровотечение (N = 207, 49%) или ЗПТ (N = 154, 37%). ЗПТ чаще встречалась у пациентов, получавших трансфузию ЭМ (оба $p < 0,001$). Всего 257 пациентов (61%) были успешно отлучены от ЭКМО, после чего 47 пациентов умерли, что дало общую выживаемость 210 пациентов (50%). Нескорректированных различий в успешном отлучении и общей выживаемости ни по статусу трансфузии, ни по различным схемам не обнаружено; они сохранились и после поправки на потенциальные конфаундеры. Хотя факт трансфузии не был связан со смертностью, кровотечение действительно приводило к повышенным шансам смертности (ОШ 1,17 [95% ДИ 1,07–1,29]).

3.5 | Экстракорпоральная сердечно-лёгочная реанимация

Всего 107 пациентов получали ЭКМО в рамках ЭКСЛР. По сравнению с популяцией без ЭКСЛР эта подгруппа имела меньшую продолжительность ЭКМО (4 дня [1–3-й квартили 2–6 дней] против 5 [1–3-й квартили 3–9 дней], $p < 0,001$). Были обнаружены сходные частоты и объёмы трансфузий, при этом Гемоглобин во время ЭКМО был выше независимо от того, проводилась ли трансфузия.

4 | ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данного исследования было составить обзор практики трансфузии ЭМ у пациентов на ВА ЭКМО. Мы сообщаем о следующих значимых находках. Во-первых, подавляющее большинство пациентов получали трансфузии ЭМ во время ВА ЭКМО, что в сумме составило высокий общий объём за время сеанса ЭКМО. Во-вторых, в центрах применяются различные пороги гемоглобина, и, несмотря на худшую приверженность протоколу у пациентов с либеральной схемой, нескорректированных различий в частоте и объёмах трансфузий ЭМ не обнаружено. В-третьих, кровотечение — наиболее важный независимый фактор получения ЭМ во время ВА ЭКМО. В-четвёртых, количество ежедневно вводимых ЭМ наибольшее в первые дни ЭКМО и со временем снижается. После коррекции на различие в частоте кровотечений между схемами трансфузии обнаруживается различие в прогнозируемом количестве ЭМ в день, причём при рестриктивной схеме наблюдается более быстрое снижение вводимых ЭМ.

В общей популяции тяжелобольных пациентов в ОИТ частота трансфузий ЭМ описывается на уровне около 26%.[23] Эта частота поразительно ниже, чем почти 90% в нашей популяции пациентов на ВА ЭКМО. Хотя предыдущие исследования описывают более высокий суммарный объём трансфузий ЭМ во время ЭКМО, этот объём остаётся поразительно высоким.[24],[25] Этот высокий суммарный объём ЭМ у пациентов на ВА ЭКМО по сравнению с общей популяцией ОИТ можно объяснить различными факторами, включая большой разброс применяемого порога Гемоглобин, более высокую частоту ОПП и кровотечений (в том числе вследствие использования системной антикоагуляции) и, возможно, «желание действовать» в этой популяции тяжелобольных пациентов.

Гипотеза о либеральной трансфузии при ВА ЭКМО исходит из того, что у пациентов на ВА ЭКМО тканевая гипоксемия может развиваться в результате сниженного сердечного выброса из-за сердечной недостаточности. За счёт создания большего буфера гемоглобина возможно компенсировать результирующее снижение доставки кислорода (DO2). Однако это не учитывает, что кровоток ВА ЭКМО приводит к фиксированному сердечному выбросу и, таким образом, к поддержанию DO2. Доказательств, подтверждающих или опровергающих эту гипотезу, нет. Хотя трансфузия ЭМ может спасать жизнь, это также потенциально рискованное вмешательство с существенным риском связанных с трансфузией последствий, и

поэтому ненужных трансфузий следует избегать, особенно у пациентов в критическом состоянии. В аналогичных популяциях пациентов без ЭКМО несколько исследований показали, что поддержание рестриктивного порога трансфузии не уступает другим подходам, в том числе при септическом шоке, кардиохирургии и даже остром инфаркте миокарда.[17],[18],[26] Недавние наблюдательные исследования, выполненные при ВВ ЭКМО, подтвердили безопасное применение рестриктивной схемы; однако рандомизированные исследования ещё должны подтвердить этот результат.[19],[20] В нашем исследовании различий между схемами в отношении смертности не обнаружено. Однако нескорректированная частота множественных осложнений, таких как ОПП, была наименьшей при промежуточной схеме. Хотя это может быть результатом эффекта, специфичного для центра, это заслуживает внимания в будущем.

Удивительно, но в нескорректированных анализах различий в ежедневном и общем объёме трансфузий между схемами не обнаружено. Это противоречит нашим предыдущим находкам у пациентов на ВВ ЭКМО, где пациенты с либеральным порогом получали трансфузии в большем объёме и с большей частотой.[20] Однако при сравнении пациентов на ВА ЭКМО и ВВ ЭКМО существует множество различий. Во-первых, при ВА ЭКМО канюляция чаще выполняется хирургически, поскольку важным показанием является состояние после кардиотомии. Во-вторых, общая продолжительность поддержки при ВА ЭКМО короче. Таким образом, различия в трансфузионном поведении могут быть результатом разных показаний к трансфузии (т.е. не связанное с ЭКМО послеоперационное кровотечение при ВА ЭКМО по сравнению с «улучшением отлучения» на более позднем этапе ВВ ЭКМО). Как кровотечение, так и продолжительность ЭКМО имеют значение при оценке трансфузионного поведения между схемами. Например, наши результаты показывают, что у пациентов с кровотечением на рестриктивной схеме прогнозируемое количество перелитых единиц ЭМ выше в первые дни. Однако за этим следует быстрое снижение прогнозируемого ежедневного количества единиц ЭМ. Это подчёркивает важность кровотечения как одного из основных осложнений во время ЭКМО.

Частота кровотечений, которую мы обнаружили, относительно высока по сравнению с предыдущими исследованиями, основанными на регистре ELSO.[27] Это можно объяснить различиями в отборе пациентов. Например, относительно большая часть нашей исследуемой группы была канюлирована хирургически, что, как известно,

связано с более высоким риском кровотечения. Кровотечение не только сильно связано с получением трансфузий ЭМ, мы также подтверждаем его связь со смертностью. Поэтому выявление причин и предотвращение кровотечений должны быть главным приоритетом. Были выявлены различные факторы, способствующие кровотечению: от тяжести заболевания до развития ассоциированной с ЭКМО коагулопатии и применяемых целей антикоагуляции.[28–30] Таким образом, дальнейшая оценка оптимального мониторинга, типа и целей антикоагуляции имеет важное значение для снижения этого риска кровотечения.

Насколько нам известно, наше исследование - одно из крупнейших многоцентровых исследований по этой теме в рамках международного сотрудничества. Оно создаёт полный обзор, сообщая как о трансфузиях ЭМ, так и о динамике Гемоглобин и применяемых порогах, тем самым добавляя важную информацию по теме трансфузионного поведения при ВА ЭКМО. Однако необходимо признать некоторые ограничения. Во-первых, ретроспективный дизайн исследования влечёт за собой различные ограничения, включая неизмеренные конфаундеры и невозможность делать выводы о причинно-следственной связи. Во-вторых, не собирались ни точное время трансфузии и соответствующие лабораторные показатели, ни показания к трансфузии или альтернативные причины либо физиологические триггеры, отличные от гемоглобина. В-третьих, мы были ограничены информацией, доступной в электронных медицинских картах, и поэтому не могли фиксировать как тяжесть кровотечений, так и связанные с трансфузией осложнения, такие как TRALI и TACO.

5 | ВЫВОДЫ

Трансфузия ЭМ у пациентов на ВА ЭКМО очень распространена - как по частоте, так и по ежедневному и общему количеству перелитых ЭМ. Кровотечение играет важную роль в вероятности получения трансфузии. Трансфузионное поведение при различных схемах различается, но не влияет на исходы у пациентов. Будущие исследования должны быть сосредоточены на показаниях и порогах трансфузии ЭМ в проспективном ключе.

ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ

Финансирование выполнения (дизайн, анализ, интерпретация) данного исследования, а также написания рукописи не поступало.

АФФИЛИАЦИИ

1. Отделение интенсивной терапии, Амстердамские университетские медицинские центры, локация Академический медицинский центр, Амстердам, Нидерланды
2. Отделение кардиологии, Амстердамские университетские медицинские центры, локация Академические медицинские центры, Амстердам, Нидерланды
3. Отделение эпидемиологии и науки о данных, Амстердамский университетский медицинский центр, локация AMC, Амстердамское общественное здравоохранение, Амстердамский университет, Амстердам, Нидерланды
4. Отделение интенсивной терапии для взрослых, Университетский медицинский центр Эразмус, Роттердам, Нидерланды
5. Отделение интенсивной терапии, хирургическое отделение интенсивной терапии, Университетские клиники Лёвена, Лёвен, Бельгия
6. Кардиоторакальная и сосудистая анестезиология и интенсивная терапия, AO SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Алессандрия, Италия
7. Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Научный институт IRCCS San Raffaele, Милан, Италия
8. Отделение интенсивной терапии, Университетский медицинский центр Гронингена, Гронингенский университет, Гронинген, Нидерланды
9. Отделение интенсивной терапии для взрослых, Лейденский университетский медицинский центр, Лейден, Нидерланды
10. Отделение интенсивной терапии для взрослых, Больница Катарина, Эйндховен, Нидерланды
11. Отделение экстракорпорального кровообращения, Больница Катарина, Эйндховен, Нидерланды
12. Центр интенсивной терапии, Университетский медицинский центр Утрехта (UMCU), Утрехт, Нидерланды
13. Физиология сердечно-сосудистой и дыхательной систем, Центр TechMed, Университет Твенте, Энсхеде, Нидерланды
14. Отделение интенсивной терапии, Свободный университет Брюсселя, Больница Эразм, Брюссель, Бельгия
15. Кардиоторакальная хирургия, Центр сердца и сосудов, Университетский медицинский центр Маастрихта, Маастрихт, Нидерланды



16. Отделение интенсивной терапии, Университетский медицинский центр Маастрихта, Маастрихт, Нидерланды
17. Отделение кардиологии, Университетский медицинский центр Маастрихта, Маастрихт, Нидерланды
18. Отделение интенсивной терапии, Больница Св. Антония, Ньивегейн, Нидерланды
19. Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Университетский клинический центр Загреба, Загреб, Хорватия
20. Отделение интенсивной терапии, OLVG, Амстердам, Нидерланды
21. Отделение интенсивной терапии, Королевская больница Аделаиды, Аделаида, Австралия
22. Отделение медицинской интенсивной терапии, Отделение общей внутренней медицины, Университетские клиники Лёвена, Лёвен, Бельгия
23. Лаборатория медицины интенсивной терапии, Отделение клеточной и молекулярной медицины, KU Leuven, Лёвен, Бельгия
24. Отделение физиологии и фармакологии, Каролинский институт, Стокгольм, Швеция
25. Центр ЭКМО Каролинска, Педиатрическая периоперационная медицина и интенсивная терапия, Каролинска, Университетская больница, Стокгольм, Швеция

ЗАЯВЛЕНИЕ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

LMB является членом медицинских консультативных советов Eurosets Srl. (Медолла, Италия) и Xenios AG (Хайльбронн, Германия). Кроме того, LMB является членом медицинского консультативного совета HemoCue AB (Энгельхольм, Швеция). FST является членом медицинских консультативных советов Eurosets Srl. (Медолла, Италия) и Xenios AG (Хайльбронн, Германия). RL — консультант Medtronic, Getinge и LivaNova, а также член медицинского консультативного совета Eurosets, HemoCue и Xenios. DdRM получал личные гонорары от Getinge. DWD участвует в институциональном исследовательском консультировании для Getinge — Maquet Critical Care AB (Сольна, Швеция); в институциональном исследовательском сотрудничестве с Sonion BV (Хофддорп, Нидерланды); и в консультировании для ГЕМОГЛОБИНОХ Therapies GmbH (Ахен, Германия); все гонорары и финансовые

компенсации выплачиваются Университету Твенте, личные гонорары не получены. Остальные авторы не сообщили о каких-либо раскрытиях или конфликте интересов.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ

После публикации зашифрованные данные можно запросить, связавшись с соответствующим автором. Обоснованные запросы данных будут рассмотрены. Дополнительные связанные документы можно запросить отдельно.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ЭТИКЕ

Исследование было одобрено Институциональным ревизионным советом Амстердамских университетских медицинских центров (Amsterdam UMC: W19_222#19.267), а затем местными этическими комитетами. Данное ретроспективное исследование с анализом медицинской документации, включающее людей, соответствовало этическим стандартам институционального и национального исследовательского комитета, а также Хельсинкской декларации 1964 года и её последующим поправкам или сопоставимым этическим стандартам.

ИССЛЕДОВАНИЕ С УЧАСТИЕМ ЛЮДЕЙ И/ИЛИ ЖИВОТНЫХ

Данное ретроспективное исследование с анализом медицинской документации, включающее людей, соответствовало этическим стандартам институционального и национального исследовательского комитета и Хельсинкской декларации 1964 года и её последующим поправкам или сопоставимым этическим стандартам. Исследование было одобрено Институциональным ревизионным советом Амстердамских университетских медицинских центров, локация Академический медицинский центр (Amsterdam UMC, AMC; W20_199#20.230), и, если это применимо по национальному законодательству, затем местными этическими комитетами.

СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

В связи с ретроспективным характером анализа, в соответствии со статьей 9 paragraph 2 sub j GDPR совместно со статьей 24 Закона Нидерландов об имплементации GDPR и/или любыми дополнительными законами о защите данных в соответствующей стране, информированное согласие субъектов данных не требуется. Было установлено, что запрос явного разрешения пациентов на данную обработку данных невозможен

или требует несоразмерных усилий. С пациентами не связывались активно для уточнения статуса выживаемости, кроме как указано в электронной медицинской карте.

ЛИТЕРАТУРА

1. ELSO. General Guidelines for all ECLS Cases. ELSO Guidel [Internet]. (August):1–26. 2017 https://www.elso.org/Resources/Guidelines.aspx
2. Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, Walser E, Connett J, Murray TA, et al. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single Centre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2020;396(10265):1807–16.
3. Belohlavek J, Smalcova J, Rob D, Franek O, Smid O, Pokorna M, et al. Effect of intra-arrest transport, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, and immediate invasive assessment and treatment on functional neurologic outcome in refractory out-of-hospital cardiac Arrest. J Am Med Assoc. 2022;327(8):737–47.
4. ELSO. ECLS Registry Report Centers by year. 2020;2020(c): 1–37. 2020.
5. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, Aubron C, Gardiner EE, Pellegrino VA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications. Transfus Med Rev. 2015;29(2):90–101. https://doi.org/10.1016/j.tmrv.2014.12.001
6. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, Fan E, Faraoni D, Annich GM. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines. ASAIO J. 2022;68(3):303–10.
7. Vlaar AP, Oczkowski S, de Bruin S, Wijnberge M, Antonelli M, Aubron C, et al. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 2020;46:673–96.
8. De Bruin S, Scheeren TWL, Bakker J, Van Bruggen R, Vlaar APJ, Antonelli M, et al. Transfusion practice in the nonbleeding critically ill: an international online survey-the TRACE survey. Crit Care. 2019;23(1):1–8.
9. Esper SA, Welsby IJ, Subramaniam K, John Wallisch W, Levy JH, Waters JH, et al. Adult extracorporeal membrane oxygenation: an international survey of transfusion and anticoagulation techniques. Vox Sang. 2017;112(5):443–52.
10. Guimbretiere G, Anselmi A, Roisne A, Lelong B, Corbineau H, Langanay T, et al. Prognostic impact of blood transfusion in VA and VV ECMO. Perfusion. 2018;34:1–8.
11. Buscher H, Vukomanovic A, Benzimra M, Okada K, Nair P.Blood and anticoagulation Management in Extracorporeal Membrane Oxygenation for surgical and nonsurgical patients: a single-center retrospective review. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017;31(3):869–75.
12. Abbasciano RG, Yusuff H, Vlaar A, Lai F, Murphy GJ. Blood transfusion threshold in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support for cardiac and respiratory failure—a systematic review and meta-analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;35:1202. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.08.068
13. Bosboom JJ, Klanderman RB, Migdady Y, Bolhuis B, Veelo DP, Geerts BF, et al. Transfusion-associated circulatory overload: a clinical perspective. Transfus Med Rev. 2019;33(2):69–77.
14. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. Blood. 2019;133(17):1840–53.
15. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. Lancet. 2013 [cited 2019 Sep 12]; 382(9896):984–94. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612621977?via%3Dihub
16. Remy KE, Hall MW, Cholette J, Juffermans NP, Nicol K, Doctor A, et al. Mechanisms of red blood cell transfusionrelated immunomodulation. Transfusion. 2018;58:804–15.
17. Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E, Lemesle G, Cachanado M, Durand-Zaleski I, et al.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. J Am Med Assoc. 2021;325(6):552–60.
18. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or Liberal red-cell transfusion for cardiac surgery. N Engl J Med. 2017;377(22):2133–44.
19. Martucci G, Schmidt M, Agerstrand C, Tabatabai A, Tuzzolino F, Giani M, et al. Transfusion practice in patients receiving VV ECMO (PROTECMO): a prospective, multicentre, observational study. Lancet Respir Med. 2022;2600(22):1–11.
20. Raasveld SJ, Karami M, van den Bergh WM, Lansink-Hartgring AO, van der Velde F, Maas JJ, et al. RBC transfusion in Venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a multicenter cohort study. Crit Care Med. 2022;50(2):224–34.
21. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) ELSO Registry Data Definitions. 1–12. 2018.
22. Team RC. R: a language and environment for statistical computing.Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2022.
23. Vincent JL, Jaschinski U, Wittebole X, Lefrant JY, Jakob SM, Almekhlafi GA, et al. Worldwide audit of blood transfusion practice in critically ill patients. Crit Care. 2018;22(1):1–9.
24. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, Leong T, Magrin G, Cooper DJ, et al. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. Crit Care. 2013;17(2):R73.RAASVELD ET AL. 181915372995, 2023, 10, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.17505 by Cochrane Russian Federation, Wiley Online Library on [26/10/2026]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License
25. Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, Menaker J, Rector R, Herr D, et al. Bleeding, transfusion, and mortality on extracorporeal life support: ECLS Working Group on thrombosis and hemostasis. In: Annals of Thoracic Surgery. Elsevier USA, p. 682–689. 2016.
26. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. N Engl J Med. 2014;371(15):1381–91.
27. Willers A, Swol J, Buscher H, McQuilten Z, van Kuijk SMJ, Ten Cate H, et al. Longitudinal trends in bleeding complications on extracorporeal life support over the past two decadesextracorporeal life support organization registry analysis. Crit Care Med. 2022;50(6):e569–80.
28. Aubron C, DePuydt J, Belon F, Bailey M, Schmidt M, Sheldrake J, et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. Ann Intensive Care. 2016;6(1):97.
29. Granja T, Hohenstein K, Schüssel P, Fischer C, Prüfer T, Schibilsky D, et al. Multi-modal characterization of the coagulopathy associated with extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care Med. 2020;48(5):E400–8.
30. Oude Lansink-Hartgring A, de Vries AJ, Droogh JM, van den Bergh WM. Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation—the role of anticoagulation and platelets. J Crit Care. 2019;54:239–43. https://doi.org/10.1016/j.jcrc. 2019.09.013