

Купряшов А.А., Кукукина Е.В., Хичева Г.А., Хайдаров Г.А.

ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» Минздрава РФ, Москва, Россия

Влияние анемии на результаты реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях искусственного кровообращения

Цель	Изучение вклада дооперационной анемии в прогноз развития неблагоприятных клинических событий (летальности, осложнений, трансфузий) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях искусственного кровообращения.
Материал и методы	В ретроспективное когортное исследование включено 1 133 пациента с ИБС, которым в 2019 году выполнена изолированная реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения. Первичными конечными точками являлись летальность и комбинированная конечная точка, включавшая, наряду с летальностью, случаи острого коронарного синдрома, сердечной, дыхательной, почечной недостаточности, неврологического дефицита и инфекционных осложнений. Вторичными конечными точками были длительность искусственной вентиляции легких более 12 часов, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) более 1 суток, длительность послеоперационного стационарного лечения более 7 суток.
Результаты	Дооперационная анемия выявлена у 196 (17,3%) пациентов. Она не была ассоциирована с летальностью, но увеличивала риск наступления комбинированной конечной точки, пролонгированной искусственной вентиляции легких, пребывания в ОРИТ более 1 суток, трансфузий эритроцитов. Несмотря на отсутствие связи между трансфузиями эритроцитов и летальностью, их применение сопровождалось увеличением рисков наступления комбинированной конечной точки, длительного нахождения в ОРИТ и стационаре.
Заключение	Дооперационная анемия является фактором риска неблагоприятных исходов реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения, своевременное лечение которой способно улучшить результаты лечения.
Ключевые слова	Анемия; ишемическая болезнь сердца; аорто-коронарное шунтирование; искусственное кровообращение; трансфузии
Для цитирования	Kupryashov A.A., Kuksina E.V., Khycheva G.A., Haydarov G.A. Impact of anemia on outcomes in on-pump coronary artery bypass surgery patients. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(11):42–48. [Russian: Купряшов А.А., Кукукина Е.В., Хичева Г.А., Хайдаров Г.А. Влияние анемии на результаты реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях искусственного кровообращения. <i>Кардиология</i> . 2021;61(11):42–48]
Автор для переписки	Купряшов Алексей Анатольевич. E-mail: aakupryashov@bakulev.ru

Введение

Дооперационная анемия, наряду с кровопотерей и трансфузиями, рассматриваются как триада смерти в кардиохирургии [1]. Однако до настоящего времени своевременному устранению данного негативного фактора у кандидатов на операции хирургической реваскуляризации миокарда уделяется недостаточно внимания. Это объясняют либо малой значимостью наиболее распространенной легкой степени анемии, якобы не нуждающейся в лечении, либо небольшим объемом кровопотери и хорошей технической отработанностью операций реваскуляризации миокарда, что ошибочно воспринимается как факторы, исключающие развитие послеоперационной анемии и переливания аллогенных эритроцитов.

Целью настоящего исследования стало изучение вклада дооперационной анемии в прогноз развития

неблагоприятных клинических событий (летальности, осложнений, трансфузий) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях искусственного кровообращения.

Материал и методы

Дизайн исследования

В ретроспективное когортное исследование включено 1 133 пациента с ИБС, которым в 2019 году выполнена изолированная реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения.

В исследование не включались больные, которым оперативное вмешательство выполнялось в экстренном порядке, больные, ранее перенесшие операции на сердце, а также пациенты, которым наряду с реваскуляризацией миокарда требовались дополнительные вмешательства

(резекция аневризмы левого желудочка, коррекция пороков клапанов сердца и т. д.).

Критерием анемии для мужчин являлась концентрация гемоглобина ниже 130 г/л, для женщин – ниже 120 г/л.

Первичными конечными точками являлись летальность и комбинированная конечная точка, включавшая, наряду с летальностью, случаи острого коронарного синдрома, сердечной, дыхательной, почечной недостаточности, неврологического дефицита и инфекционных осложнений. Вторичными конечными точками были длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) более 12 часов, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) более 1 суток, длительность послеоперационного стационарного лечения более 7 суток.

Характеристика пациентов и условий проведения хирургических вмешательств

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. До операции лечение анемии не предпринималось. Реваскуляризация миокарда проводилась в условиях нормотермического искусственного кровообращения, медиана продолжительности которого составила 78,5 минуты. Аорта пережималась в 77 (6,8%) случаях под защитой фармакохолодовой кардиopleгии раствором «Custodiol». Количество шунтов варьировало от 1 до 7 с медианой 3. Случаи кровотечения, требовавшие выполнения ревизии сердца и полости перикарда, отсутствовали. Объем интраоперационной кровопотери составил 400 [400–500] мл, послеоперационной – 50 [50–150] мл.

Показанием к переливанию аллогенных эритроцитов во время искусственного кровообращения являлась концентрация гемоглобина менее 70 г/л, в постперфузионном периоде при отсутствии физиологических триггеров – концентрация гемоглобина менее 70 г/л, при их наличии (насыщение венозной крови кислородом менее 60%, парциальное давление кислорода в венозной крови менее 32 мм рт. ст.) – менее 80 г/л.

Статистическая обработка

Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения SPSS 26.0. Оценка на соответствие нормальному распределению проводилась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные величины представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Q1–Q3], качественные – n(%). Сравнение двух количественных независимых переменных проводили при помощи критерия Манна–Уитни, качественных – критерия χ^2 . С целью прогнозирования рисков выполнен бинарный логистический регрессионный анализ.

Результаты

Влияние дооперационной анемии на результаты лечения

Дооперационная анемия выявлена у 196 (17,3%) пациентов: 149 (16,1%) мужчин и 47 (21,5%) женщин. Больные с анемией характеризовались несколько большим возрастом и значением EuroScore (табл. 1), однако данные переменные не имели прогностического значения в отношении летальности и возникновения комбинированной конечной точки (для возраста $p=0,056$ и $p=0,187$, для EuroScore $p=0,985$ и $p=0,961$ соответственно). Анемия чаще сочеталась с сахарным диабетом и хронической болезнью почек (табл. 1), однако данные сопутствующие заболевания в рамках многофакторной (предикторы: сахарный диабет, хроническая болезнь почек и анемия) бинарной логистической модели не продемонстрировали влияния на летальность и комбинированную конечную точку (для сахарного диабета $p=0,056$ и $p=0,404$, для хронической болезни почек $p=0,985$ и $p=0,512$ соответственно) при негативном влиянии анемии на комбинированную конечную точку (отношение шансов (ОШ) 1,944; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,004–3,765; $p=0,049$). Следует отметить большую частоту послеоперационного острого коронарного синдрома у больных с исходной анемией (5 (2,6%) против 8 (0,9%), $p=0,042$).

У больных с анемией до операции отмечались достоверно меньшие средний размер эритроцитов и среднее содержание гемоглобина в эритроците.

В послеоперационном периоде при сопоставимом объеме кровопотери анемия была характерна для всех больных, однако ее тяжесть была выше у больных с исходной анемией, что сочеталось с большей потребностью в ИВЛ и длительностью пребывания в ОРИТ (табл. 2).

Дооперационная анемия не была связана с летальностью больных после реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях искусственного кровообращения, но двукратно увеличивала риск наступления комбинированной конечной точки, в 1,6 раза – риск пролонгированной ИВЛ, в 1,9 раза – риск пребывания в ОРИТ более 1 суток, четырехкратно – риск трансфузий эритроцитов (табл. 3).

Влияние трансфузий эритроцитов на результаты лечения

Переливание аллогенных эритроцитов потребовалось 225 (19,6%) больным: 82 (41,8%) пациентам с исходной анемией и 143 (15,3%) пациентам без таковой. Объем переливаний составил 343 [323–641] мл. Факторами риска трансфузий эритроцитов в рамках многовариантной бинарной логистической модели являлись возраст (ОШ 1,079; 95% ДИ: 1,056–1,103; $p<0,0001$), наличие в анамнезе хронической болезни почек (ОШ 2,855; 95% ДИ: 1,514–5,382; $p=0,001$), дооперационной анемии (ОШ 4,0; 95%

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатели		Все больные, n=1133, n (%), Me [Q1-Q3]	Сравнение групп		
			Анемия +, n=196, n (%), Me [Q1-Q3]	Анемия –, n=937, n (%), Me [Q1-Q3]	p
	Пол				
	Мужчины	915 (80,8)	149 (76)	766 (81,8)	0,064
	Женщины	218 (19,2)	47 (24)	171 (18,2)	
Возраст, лет		63 [57–68]	66 [61–70]	62 [57–67]	0,0001
Индекс массы тела, кг/м ²		28,7 [26,0–31,6]	28,7 [25,7–31,6]	28,7 [26,0–31,8]	0,310
Функциональный класс недостаточности кровообращения		2 [2–3]	2 [2–3]	2 [2–3]	0,746
EuroScore, баллы		2,2 [1,5–3,3]	2,5 [1,7–5,0]	2 [1,5–3]	0,011
Сахарный диабет		273 (23,8)	67 (34,2)	205 (21,9)	0,0001
Хроническая болезнь почек		42 (3,7)	14 (7,1)	26 (2,8)	0,005
Инсульт в анамнезе		64 (5,6)	10 (5,1)	51 (5,4)	0,848
Хроническая обструктивная болезнь легких		130 (11,4)	20 (10,2)	104 (11,1)	0,712
Гипертоническая болезнь		1043 (91,1)	179 (91,3)	853 (91)	0,896
Гемоглобин, г/л		140,8 [131,5–150,5]	119,8 [114–126,7]	144,8 [136,6–152,5]	0,0001
Эритроциты, 109/л		4,9 [4,6–5,2]	4,3 [4–4,6]	5 [4,7–5,3]	0,0001
Средний объем эритроцитов, фл		89,6 [86,5–92,4]	87,6 [84,2–91]	89,8 [87,1–92,6]	0,0001
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг		29 [27,8–30,1]	28,1 [26,3–29,8]	29,1 [28,0–30,1]	0,0001
Тромбоциты, 109/л		242,7 [206,0–283,4]	245,8 [204–291]	241,5 [206,4–280,7]	0,359
Креатинин, мкмоль/л		84,4 [74,7–96,7]	84,6 [73,2–98,5]	84,4 [75–96,4]	0,949
Активированное частичное тромбопластиновое время, с		31,1 [29,3–33,8]	31,6 [29,1–34,1]	31,1 [29,4–33,7]	0,689
Международное нормализованное отношение		1,03 [1,00–1,09]	1,04 [1,00–1,09]	1,03 [1,00–1,09]	0,573
Фибриноген, г/л		4,3 [3,8–5]	4,54 [3,79–5,25]	4,35 [3,83–5,01]	0,076

p – достоверность различий между группами пациентов с и без анемии.

Таблица 2. Динамика концентрации гемоглобина, кровопотери и продолжительность лечения больных в зависимости от наличия дооперационной анемии

Переменная	Анемия +, n=196, Me [Q1-Q3]	Анемия –, n=937, Me [Q1-Q3]	p
Концентрация гемоглобина 1 сут., г/л	96 [88,7–105,2]	111 [99,4–123,0]	0,0001
Концентрация гемоглобина 3 сут., г/л	88,9 [78,3–100,9]	102,1 [90,3–112,4]	0,0001
Концентрация гемоглобина 5 сут., г/л	95,5 [87,7–107,9]	110,8 [99,2–121,2]	0,0001
Кровопотеря интраоперационная, мл	400 [400–500]	400 [400–500]	0,999
Кровопотеря послеоперационная, мл	0 [0,0–162,5]	0 [0–150]	0,531
Длительность искусственного кровообращения, мин.	80 [60–105]	78 [60–101]	0,725
Длительность ИВЛ, час	11 [7–17]	10 [7,0–13,5]	0,018
Длительность ОРИТ, сут.	0,8 [0,7–1,0]	0,8 [0,7–0,9]	0,024
Длительность госпитализации, сут.	10 [8–13]	9 [8–12]	0,089

ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии,

p – достоверность различий между группами пациентов с и без анемии.

Таблица 3. Анемия как независимый фактор риска неблагоприятных исходов после операции

Переменная	Анемия +, n=196, n (%)	Анемия –, n=937, n (%)	ОШ	95% ДИ	p
Летальность	2 (1)	13 (1,4)	0,7	0,2–3,3	0,684
Комбинированная конечная точка	13 (6,6)	33 (3,5)	1,946	1,005–3,770	0,048
ИВЛ >12 часов	75 (41,9)	253 (30,7)	1,63	1,17–2,27	0,004
Пребывание в ОРИТ >1 суток	30 (15,5)	84 (9,0)	1,85	1,18–2,91	0,007
Дни госпитализации >7 суток	182 (93,8)	869 (92,9)	1,2	0,6–2,2	0,663
Трансфузия эритроцитов	82 (41,8)	143 (15,3)	4,0	2,9–5,6	0,0001

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИВЛ – искусственная вентиляция легких,

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, p – достоверность различий между группами пациентов с и без анемии.

ДИ: 2,9–5,6; $p < 0,0001$), длительность искусственного кровообращения (ОШ 1,013; 95% ДИ: 1,009–1,017; $p < 0,0001$) и кровопотеря (ОШ 1,002; 95% ДИ: 1,001–1,009; $p < 0,0001$).

В рамках многовариантной бинарной логистической регрессии трансфузии эритроцитов не оказывали влияния на вероятность смерти больных ($p = 0,061$), однако увеличивали риск наступления комбинированной конечной точки. При включении в модель переменных, сопряженных с трансфузиями и имеющих значение в одновариантной модели прогноза комбинированной конечной точки: дооперационной анемии (табл. 3), длительности искусственного кровообращения (ОШ 1,017; 95% ДИ: 1,010–1,024; $p < 0,0001$), кровопотери (ОШ 1,001; 95% ДИ: 1,000–1,002; $p = 0,007$) и трансфузий эритроцитов (ОШ 3,407; 95% ДИ: 1,857–8,251; $p < 0,0001$), предсказательную ценность сохраняли время искусственного кровообращения ($p < 0,0001$) и переливание аллогенных эритроцитов ($p = 0,022$). На риск пребывания в ОРИТ более 1 суток оказывали влияние объем кровопотери (ОШ 1,001; 95% ДИ: 1,000–1,002; $p = 0,02$) и трансфузии эритроцитов (ОШ 3,179; 95% ДИ: 2,003–5,047; $p < 0,0001$). На риск длительного пребывания в стационаре – только переливание эритроцитов (ОШ 2,263; 95% ДИ: 1,073–4,776; $p = 0,032$). Негативные результаты лечения больных с трансфузиями были обусловлены увеличением риска острых коронарных событий (ОШ 4,8; 95% ДИ: 1,6–14,4; $p < 0,0001$), дыхательной недостаточности (ОШ 4,1; 95% ДИ: 1,2–14,2; $p = 0,028$), неврологических (ОШ 4,1; 95% ДИ: 1,6–10,5; $p = 0,003$) и инфекционных (ОШ 3,7; 95% ДИ: 1,5–9,2; $p = 0,005$) осложнений.

Обсуждение

Исходная анемия широко распространена среди кардиохирургических пациентов [2]. Несмотря на то, что предоперационная анемия как таковая имеет неблагоприятные последствия [3–5], ее тяжесть после операции усугубляется интраоперационной гемодилюцией, флеботомией [6], хирургической кровопотерей, воспалением. В исследованиях, проведенных на обширных когортах больных, перенесших аорто-коронарное шунтирование, показано пятикратное увеличение риска смерти и осложнений при наличии исходной анемии [7–9].

Особенностью нашего исследования стал анализ достаточно гомогенной группы больных по исходному состоянию и объему хирургического вмешательства. Несмотря на отсутствие связи между исходной анемией и летальностью, первая была ассоциирована с увеличением числа осложнений и увеличением времени пребывания в стационаре, а также являлась одним из факторов риска трансфузий эритроцитов. Тем более досадны эти результаты при условии возможной модификации данного фактора на дооперационном этапе и, следовательно, предупреждения развития значительной доли послеоперационных осложнений.

Железная защита полноценной жизни



1 ИННОВАЦИОННЫЙ
ВЫСОКОСТАБИЛЬНЫЙ
КОМПЛЕКС ЖЕЛЕЗА
С КАРБОКСИМАЛЬТОЗОЙ¹

2 УБЕДИТЕЛЬНАЯ
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
БАЗА И БОЛЕЕ НИЗКАЯ[#]
ИММУНОГЕННОСТЬ²

3 БЫСТРОЕ** УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
И ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ
У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ³

4 УЛУЧШЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЖ⁴
И СНИЖЕНИЕ РИСКА ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА 26%⁵

5 ВОЗМОЖНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ДО 1000 МГ
ЗА ОДНУ 15-МИНУТНУЮ ИНФУЗИЮ

1. Funk F., et al. *Arzneim. Forsch.* 2010; 60 (6a): 345–53.

2. Neiser S., et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1185.

3. Stefan D., Anker, Josep Comin Colet, Gerasimos Filippatos, et al. *Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency*. *N Engl J Med.* 2009;361:2436–48.

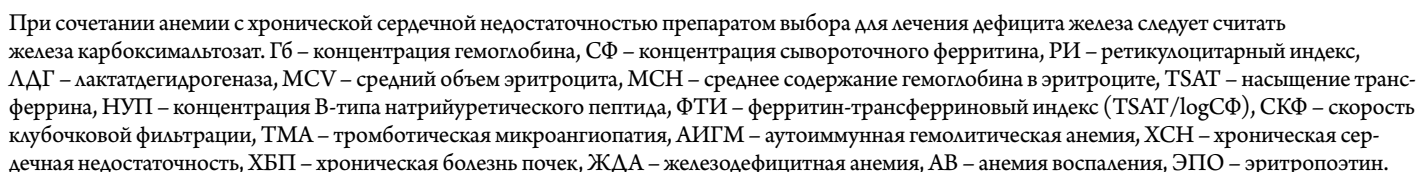
4. Enrique Santas, Gema Mirana, Ingrid Cardells, et al. *Short-term changes in left and right systolic function following ferric carboxymaltose: a substudy of the Myocardial-IRON trial*. *ESC Heart Failure*, 2020;7:4222–4230.

5. Piotr Ponikowski, Bridget-Anne Kirwan, Stefan D. Anker, et al. *Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial*. *Lancet*, 2020;396:1895–904.

[#] По сравнению с декстран-содержащими препаратами

** Качество жизни по самооценке пациентов улучшилось через 4 недели после старта терапии в сравнении с группой плацебо ($p < 0,001$). Дистанция ходьбы в тесте 6-минутной ходьбы увеличилась через 4 недели в сравнении с группой плацебо ($p < 0,001$).

ЛЖ= левый желудочек



Суммировав различные причины анемии у кардиохирургических больных, мы разработали и внедрили в повседнев-

Необходимо обратить внимание на развитие анемии после операции у больных без исходной анемии, поскольку она не объясняется кровопотерей, сопоставимой с объе-

мом одной донорской кроводачи. Очевидно, что при этих условиях причиной снижения концентрации гемоглобина является не уменьшение его общей массы, а увеличение объема циркулирующей крови за счет гемодилюции. Данный факт, с одной стороны, может быть причиной гипердиагностики истинной послеоперационной анемии и необоснованного применения трансфузий эритроцитов, с другой – заставляет задуматься о чрезмерной приверженности к тактике избыточной инфузионной терапии, целесообразность которой в настоящее время оспаривается.

Несмотря на прецизионную хирургическую технику, значительные изменения трансфузионной тактики в кардиохирургии [13–16], различные методы кровосбережения, частота использования аллогенных эритроцитов в лечебных целях остается высокой. Это эффективный способ в ситуации, требующей немедленной коррекции анемии, но он не является методом этиологического или патогенетического лечения, так как не устраняет причины анемии и приводит к неблагоприятным последствиям [17]. Коморбидность и длительность лечения пациентов возрастает в разы после переливания аллогенных эритроцитов [18–22]. Повышение концентрации гемоглобина после переливания эритроцитов хоть и сопровождается повышением расчетной доставки кислорода, но фактическое улучшение оксигенации тканей при этом наблюдается не часто [23, 24]. Причиной этому может быть либо дисбаланс между доставкой и потреблением кислорода, не связанный с анемией, а значит, переливание эритроцитов не было обусловлено клинической ситуацией, не являлось показанным и, следовательно, не эффективно, либо изменениями донорских эритроцитов, возможных при заготовке, переработке и хранении [25–32].

Как и ожидалось, низкая концентрация предоперационного гемоглобина является предиктором переливания крови. Возникновение потребности в переливании аллогенных эритроцитов прежде всего было обусловлено большим объемом кровопотери, которая определяла возникновение и нарастание тяжести анемии в послеоперационном периоде. В данном контексте необходимо обратить внимание на три нереализованные возможности: дооперационное лечение анемии, реинфузия аутоэритроцитов на всех этапах лечения и ранняя стимуляция (с первых послеоперационных суток) эритропоэза.

Любопытно, что трансфузии эритроцитов, являвшиеся в том числе следствием дооперационной анемии,

опережали ее по влиянию на конечные точки. Поэтому к трансфузиям следует прибегать в случаях, когда альтернатива отсутствует, а концентрацию гемоглобина нельзя рассматривать, как единственное показание к переливанию эритроцитов, наряду с ней необходимо учитывать и физиологические триггеры [33]. Говоря о проблеме трансфузий у больных без исходной анемии, необходимо обратить внимание на две потенциальные их причины, а именно кровопотерю и гемодилюцию. Необходимо отчетливо понимать, что несостоятельный хирургический гемостаз и обусловленная им кровопотеря запускают совокупность патологических процессов, в ряду которых анемия является наиболее доброкачественной, которые не могут быть устранены (а, скорее, только усугублены) переливанием донорских эритроцитов. Следовательно, необходимо отказаться от тезиса «восполнить кровопотерю» за счет компонентов крови, поскольку он бесплоден, на что указывают результаты нашего исследования, и максимально широко перейти к тезису «исключить кровопотерю». Столь же пристального внимания заслуживает и чрезмерная инфузионная терапия, которая нередко предпринимается у больных с выраженной послеоперационной сердечной недостаточностью, увеличение преднагрузки у которых приводит к возникновению порочных кругов и ухудшению прогноза лечения. Таким образом, трансфузии у больных без исходной анемии являются ятрогенными и могли бы быть успешно предупреждены.

Заключение

Переливание компонентов крови в кардиохирургии является критерием качества оказания медицинской помощи, поскольку отражает адекватность подготовки пациента, прецизионность хирургической и анестезиолого-перфузионных техник, тяжесть течения послеоперационного периода. С этой точки зрения, идеальной следует считать такую коронарную хирургию, потребление компонентов крови в которой стремится к нулю. Достигнуть данного условия возможно с помощью дооперационного лечения анемии и исключения безвозвратной кровопотери.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.08.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G. Major Bleeding, Transfusions, and Anemia: The Deadly Triad of Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013;96(2):478–85. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.015
2. Hung M, Besser M, Sharples LD, Nair SK, Klein AA. The prevalence and association with transfusion, intensive care unit stay and mortality of pre-operative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients. *Anaesthesia*. 2011;66(9):812–8. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2011.06819.x
3. Miceli A, Romeo F, Glauber M, de Siena PM, Caputo M, Angelini GD. Preoperative anemia increases mortality and postoperative morbidity after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2014;9(1):137. DOI: 10.1186/1749-8090-9-137

4. Joshi S, George A, Manasa D, Savita HemalathaMR, Krishna PrasadTH, Jagadeesh A. Propensity-matched analysis of association between preoperative anemia and in-hospital mortality in cardiac surgical patients undergoing valvular heart surgeries. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2015;18(3):373–9. DOI: 10.4103/0971-9784.159808
5. Spiegelstein D, Holmes SD, Pritchard G, Halpin L, Ad N. Preoperative Hematocrit as a Predictor of Perioperative Morbidities Following Non-emergent Coronary Artery Bypass Surgery. *Journal of Cardiac Surgery*. 2015;30(1):20–6. DOI: 10.1111/jocs.12458
6. Salisbury AC. Diagnostic Blood Loss From Phlebotomy and Hospital-Acquired Anemia During Acute Myocardial Infarction. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(18):1646–53. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.361
7. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *The Lancet*. 2002;359(9319):1747–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08614-2
8. Van Straten AHM, Soliman Hamad MA, van Zundert AJ, Martens EJ, Schönberger JPAM, de Wolf AM. Preoperative Hemoglobin Level as a Predictor of Survival After Coronary Artery Bypass Grafting: A Comparison With the Matched General Population. *Circulation*. 2009;120(2):118–25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.854216
9. LaPar DJ, Hawkins RB, McMurphy TL, Isbell JM, Rich JB, Speir AM et al. Preoperative anemia versus blood transfusion: Which is the culprit for worse outcomes in cardiac surgery? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;156(1):66–74.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.03.109
10. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):910–9. DOI: 10.1002/ehfj.1154
11. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *American Journal of Hematology*. 2017;92(10):1068–78. DOI: 10.1002/ajh.24820
12. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *The Lancet*. 2019;393(10187):2201–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32555-8
13. Mamadaliyev D.M., Farkhutdinov F.F., Shestakov E.A., Gudymovich V.G., Elizarenko R.V., Zhiburt E.B. Preoperative risk factors of anemic syndrome and red cell transfusion in cardiac surgery. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2015;10(2): 27–31. [Russian: Мамадалиев Д.М., Фархутдинов Ф.Ф., Шестаков Е.А., Гудымович В.Г., Елизаренко Р.В., Жибурт Е.Б. Дооперационные факторы риска анемии и трансфузии эритроцитов при кардиохирургических операциях. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2015;10(2):27–31]
14. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Ferrgusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;4:CD001888. DOI: 10.1002/14651858.CD001888.pub4
15. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *The Lancet*. 2003;361(9352):161–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12195-2
16. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased Mortality, Postoperative Morbidity, and Cost After Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery. *Circulation*. 2007;116(22):2544–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698977
17. Vlot EA, Verwijmeren L, van de Garde EMW, Kloppenburg GTL, van Dongen EPA, Noordzij PG. Intra-operative red blood cell transfusion and mortality after cardiac surgery. *BMC Anesthesiology*. 2019;19(1):65. DOI: 10.1186/s12871-019-0738-2
18. Ranucci M, Di Dedda U, Castelveccchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pellissero G. Impact of Preoperative Anemia on Outcome in Adult Cardiac Surgery: A Propensity-Matched Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012;94(4):1134–41. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.042
19. Zhou X, Xu Z, Wang Y, Sun L, Zhou W, Liu X. Association between storage age of transfused red blood cells and clinical outcomes in critically ill adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Intensiva*. 2019;43(9):528–37. DOI: 10.1016/j.medin.2018.07.004
20. Koch CG, Li L, Duncan AL, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Critical Care Medicine*. 2006;34(6):1608–16. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217920.48559.D8
21. Kuduvali M, Oo A, Newall N, Grayson A, Jackson M, Desmond M et al. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2005;27(4):592–8. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.01.030
22. Paone G, Likosky DS, Brewer R, Theurer PF, Bell GF, Cogan CM et al. Transfusion of 1 and 2 Units of Red Blood Cells Is Associated with Increased Morbidity and Mortality. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014;97(1):87–94. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.020
23. Creteur J, Neves A, Vincent J-L. Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. *Critical Care*. 2009;13(Suppl 5):S11. DOI: 10.1186/cc8009
24. Nielsen ND, Martin-Loeches I, Wentowski C. The Effects of red Blood Cell Transfusion on Tissue Oxygenation and the Microcirculation in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Transfusion Medicine Reviews*. 2017;31(4):205–22. DOI: 10.1016/j.tmr.2017.07.003
25. Cabrales P, Ortiz D, Friedman JM. NO supplementation for transfusion medicine and cardiovascular applications. *Future Science OA*. 2015;1(1):fso.15.51. DOI: 10.4155/fso.15.51
26. Bordbar A, Johansson PI, Paglia G, Harrison SJ, Wichuk K, Magnusdottir M et al. Identified metabolic signature for assessing red blood cell unit quality is associated with endothelial damage markers and clinical outcomes. *Transfusion*. 2016;56(4):852–62. DOI: 10.1111/trf.13460
27. Yurkovich JT, Zielinski DC, Yang L, Paglia G, Rolfsson O, Sigurjónsson ÓE et al. Quantitative time-course metabolomics in human red blood cells reveal the temperature dependence of human metabolic networks. *Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(48):19556–64. DOI: 10.1074/jbc.M117.804914
28. Helms CC, Gladwin MT, Kim-Shapiro DB. Erythrocytes and Vascular Function: Oxygen and Nitric Oxide. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:125. DOI: 10.3389/fphys.2018.00125
29. Barshtein G, Arbell D, Yedgar S. Hemodynamic Functionality of Transfused Red Blood Cells in the Microcirculation of Blood Recipients. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:41. DOI: 10.3389/fphys.2018.00041
30. D'Alessandro A, Reisz JA, Zhang Y, Gehrke S, Alexander K, Kanias T et al. Effects of aged stored autologous red blood cells on human plasma metabolome. *Blood Advances*. 2019;3(6):884–96. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018029629
31. Baron-Stefaniak J, Leitner GC, Kuntzel NKI, Meyer EL, Hiesmayr MJ, Ullrich R et al. Transfusion of standard-issue packed red blood cells induces pulmonary vasoconstriction in critically ill patients after cardiac surgery – A randomized, double-blinded, clinical trial. *PLOS ONE*. 2019;14(3):e0213000. DOI: 10.1371/journal.pone.0213000
32. Yoshida T, Prudent M, D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfusion*. 2019;17(1):27–52. DOI: 10.2450/2019.0217-18
33. Akselrod B.A., Balashova E.N., Bautin A.E., Bakhovadinov B.B., Biryukova L.S., Bulanov A.Yu. et al. Clinical guidelines for red blood cell transfusion. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2019;63(4):372–435. [Russian: Аксельрод Б.А., Балашова Е.Н., Баутин А.Е., Баховадинов Б.Б., Бирюкова Л.С., Буланов А.Ю. и др. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Гематология и трансфузиология. 2018;63(4):372–435]. DOI: 10.25837/HAT.2019.62.39.006