

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ. ЧАСТЬ I

И. А. Корнилов¹, Д. Н. Пономарев¹, В. А. Шмырев¹, А. А. Скопец², Ю. С. Синельников³, В. В. Ломиворотов¹

PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF ARTIFICIAL BLOOD CIRCULATION FROM THE POSITION OF THE EVIDENCE BASED MEDICINE. PART I

I. A. Kornilov¹, D. N. Ponomarev¹, V. A. Shmyrev¹, A. A. Skopets², Yu. S. Sinelnikov³, V. V. Lomivorotov¹

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского», г. Краснодар

³ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», г. Пермь

¹E. N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

²Research Institute – S. V. Ochapovskaya Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russia

³Federal Centre of Cardio-Vascular Surgery, Perm, Russia

Искусственное кровообращение является основным методом обеспечения кардиохирургических операций. Данный обзор посвящен аспектам управления основными физиологическими параметрами во время искусственного кровообращения у взрослых пациентов с позиции доказательной медицины.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, кардиохирургия, объемная скорость перфузии, гемодилюция.

Abstract. Artificial blood circulation is a main supporting technique of cardiac surgery. This review is devoted to the management aspects of main physiological parameters during artificial blood circulation in the adult patients from the position of the evidence based medicine.

Key words: artificial blood circulation, cardiac surgery, perfusion volume flow rate, hemodilution.

Искусственное кровообращение (ИК) применяется для обеспечения кардиохирургических операций более 60 лет: первая успешная операция на сердце с ИК была выполнена Дж. Гиббоном в Филадельфии в 1953 г. [34]. В настоящее время в мире выполняется более 1 млн операций с ИК в год [83]. Хотя абсолютное большинство пациентов переносят ИК без существенных проблем, субклинические и клинические доказательства побочных эффектов ИК отмечаются достаточно часто (например, кровотечение, системный воспалительный ответ, неврологические и нейрокогнитивные нарушения, почечная, легочная, сердечная и полиорганная дисфункция). За прошедшие 60 лет модернизировано оборудование и улучшена техника проведения ИК, что позволило значительно снизить летальность и осложнения. Но лишь некоторые новшества были внедрены в практику на основе клинических исследований, большинство же изменений было сделано на основе клинического опыта отдельных хирургических команд, личных мнений врачей и даже

под влиянием производителей оборудования. Это привело к достаточно большой разнице в практике ИК в настоящее время в разных клиниках [2].

Современная парадигма медицины – доказательная медицина – призывает к практике, основанной на объективных клинических доказательствах высокого уровня. Эта парадигма постулирует иерархию силы или качества доказательств и утверждает, что практика должна руководствоваться высшим уровнем доступных доказательств. К сожалению, большинство имеющихся обзоров литературы и руководств демонстрируют, что лишь малая часть рекомендаций по ИК основана на доказательствах высокого уровня [75].

Во время ИК почти все основные физиологические параметры пациента (минутный объем кровообращения, доставка кислорода, артериальное давление и т. д.) могут контролироваться и модифицироваться непосредственно анестезиологом. При этом в настоящее время имеются существенные противоречия в управлении физиологическими

параметрами во время ИК в разных центрах, что ведет к достоверным различиям в технике ведения ИК [2, 97].

В данном обзоре предприняли попытку суммировать доступные доказательства для управления основными клиническими параметрами ИК у взрослых пациентов. Конечно, следует помнить, что помимо ИК на клинические исходы влияет множество факторов (к примеру, возраст, дооперационное состояние, сопутствующие заболевания, хирургическая техника, до- и послеоперационное лечение, реабилитация, социальная адаптация и т. д.), что также должно строго учитываться в любых исследованиях, оценивающих эффект ИК на исход лечения.

Среднее артериальное давление (САД).

Целевое АД во время ИК остается одним из фундаментальных вопросов в кардиоанестезиологии. Большинство исследований ограничены из-за гетерогенности пациентов или иных изъянов в дизайне и статистической силе [75], и оптимальное САД во время ИК для обеспечения адекватной перфузии органов и тканей не определено. В особенности не ясна нижняя граница безопасного перфузионного давления: часть исследователей защищают низкое (50–60 мм рт. ст.), часть – высокое (70–80 мм рт. ст. и выше) среднее давление во время ИК. Во многих центрах САД поддерживают на уровне 50–60 мм рт. ст. у большинства взрослых пациентов во время ИК. Эти цифры основываются на данных, что 50 мм рт. ст. являются нижним пределом церебральной ауторегуляции (НПЦА). Исследования в 50-х годах прошлого века показывали, что мозговой кровотока (МК) остается относительно постоянным при САД от 50 до 150 мм рт. ст. [62]. Но у пациентов в условиях анестезии во время гипотермического ИК с умеренной гемодилюцией нижняя граница церебральной ауторегуляции может быть ниже – вплоть до 20–30 мм рт. ст. [39, 70]. Неопределенность целевого уровня САД еще более усугубляется имеющейся у многих пациентов исходной артериальной гипертензией. Предлагается использовать более высокое САД у пациентов с гипертензией, основываясь на предположении, что у таких пациентов имеется сдвиг кривой ауторегуляции МК вправо [98]. Однако степень этого сдвига, если он есть, остается неясной. Как результат, на практике анестезиологи не могут достоверно определить, когда АД становится слишком низким у данного конкретного пациента. В то же время низкое САД во время ИК может иметь некоторые преимущества во время ИК: меньшая травма форменных элементов крови, уменьшение некоронарного коллатерального кровотока в сердце.

Другие исследователи поддерживают более высокое САД (> 70 мм рт. ст.) во время ИК [61, 81, 98], опираясь на данные, что нижний лимит ауторегуляции может быть гораздо выше 50 мм рт. ст. Ис-

следования на бодрствующих взрослых с нормальным АД показали, что НПЦА находится на уровне 73–88 мм рт. ст. [61, 81, 105]. В этих исследованиях также отмечалась более чем двукратная разница в нижней границе ауторегуляции среди принимавших участие в исследовании субъектов. А у пациентов с артериальной гипертензией кривая ауторегуляции может быть сдвинута вправо [98]. Странники более высокого САД во время ИК отмечают, что многие пациенты в кардиохирургии являются пожилыми, гипертониками и имеют сопутствующие цереброваскулярные заболевания. Теоретически перфузионное давление выше 70 мм рт. ст. может уменьшить риск гипоперфузии мозга в группе пациентов высокого риска и усилить коллатеральный кровоток в случае эмболии [75].

Во многих проспективных обсервационных исследованиях оценивали связь гипотензии на ИК (обычно определяемой как САД < 50 мм рт. ст.) и побочных эффектов. Первичной точкой, оцениваемой в этих исследованиях, обычно являлась неврологическая дисфункция (определяемая весьма вариативно). Ранние работы демонстрировали, что неврологические или нейропсихологические функции ухудшались [49, 64, 102] либо оставались неизменными [24, 30, 96] у пациентов с гипотензией во время ИК. Исследования больших баз данных, проводившиеся с середины 1980-х гг., также продемонстрировали противоречивые результаты. В исследовании, в котором участвовали 511 пациентов, САД < 50 мм рт. ст. во время ИК не являлось предиктором послеоперационной почечной или неврологической дисфункции [94]. Анализ данных 2 862 пациентов с аортокоронарным шунтированием (АКШ) в одной клинике не выявил доказательств связи САД < 50 мм рт. ст. и интрагоспитальной летальности [48]. Дополнительный анализ той же самой базы данных выявил ассоциацию между низким САД и меньшим неврологическим повреждением [103]. D. L. Reich et al. идентифицировали гипотензию во время ИК (САД < 50 мм рт. ст.) как достоверный предиктор летальности в когорте из 2 149 пациентов с АКШ [87]. При анализе 3 279 пациентов с АКШ, оперированных за 10-летний период, была выявлена достоверная корреляция между интраоперационной гипотензией и послеоперационными инсультами [34]. G. W. Fischer et al. отмечали, что у пациентов с развившейся острой почечной недостаточностью имелся более длительный период ИК с САД < 60 мм рт. ст., чем у пациентов с нормальной послеоперационной функцией почек [31].

В единственном рандомизированном исследовании эффектов высокого и низкого САД во время ИК на осложнения после кардиохирургии 248 плановых пациентов с первичным АКШ были разделены на группы с низким (целевые значения 50–60 мм рт. ст.) и высоким САД (целевое значение 80–100 мм рт. ст.) [36]. Комбинированная

частота побочных сердечных и неврологических осложнений была ниже в группе с высоким давлением (4,8%) в сравнении с группой с низким САД (12,9%, $p = 0,026$), но не имелось достоверной разницы в отдельных осложнениях. Примечательно, что на самом деле САД в группе с высоким давлением было достоверно ниже (69 ± 7 мм рт. ст.), чем целевое, в то время как в группе с низким давлением достигнутое САД находилось в пределах целевых показателей (52 ± 5 мм рт. ст.). В дополнительном *post hoc*-анализе той же самой когорты пациентов G. S. Hartman et al. оценили соотношение между САД, степенью атероматоза аорты и частотой послеоперационных инсультов [47]. Тенденция к увеличению риска инсультов отмечалась у пациентов с сильным поражением аорты в группе с низким давлением (7 пациентов из 36) в сравнении с группой с высоким давлением (2 из 30), хотя различия не носили статистически значимого характера. Высказано предположение, что низкое давление у таких пациентов, подвергающихся повышенной атероматозной эмболии, повышает риск ишемии головного мозга вторично из-за снижения кровотока в зависимых от давления коллатеральных сосудах [42]. Например, инсульты в зонах водораздела (вторичные к глобальной гипоперфузии мозга) встречаются чаще у пациентов с более низким уровнем САД во время ИК, чем их исходное АД до ИК [38].

В недавнем исследовании B. Joshi et al. использовали неинвазивное измерение региональной церебральной сатурации для определения порога церебральной ауторегуляции [52]. Используя церебральную оксиметрию для определения индивидуального ответа МК на изменения АД, в режиме реального времени вычисляли специфический НПЦА. Церебральная ауторегуляция интактна, когда имеется плохая корреляция между перфузионным давлением и МК, и утрачена, когда МК становится зависим от АД. В их исследовании НПЦА – порог, при котором математическая корреляция между МК и АД становилась $> 0,4$, что является обычным общепринятым порогом [20]. Хотя этот способ определить порог НПЦА не является идеальным, он представляет большой шаг в продвижении вперед в определении оптимального САД во время ИК, так как популярная сегодня концепция НПЦА на уровне 50 мм рт. ст. является ошибочной во многих случаях [23]. В исследовании B. Joshi et al. показано, что НПЦА часто оценивают неадекватно из-за широкого диапазона его значений, не зависящего от исходного уровня АД [52]. Даже в отсутствие исходной гипертензии эта гетерогенность сама по себе компрометирует идею поддержания любого произвольного уровня АД. Более того, при наличии любой цереброваскулярной патологии еще более трудно определить границу опасной гипотензии [43]. Поддержание АД выше, чем НПЦА, возможно снизит частоту послеоперационных инсультов, как и более

умеренных неврологических изменений, так как есть данные, что продленная гипотензия может влиять на развитие делирия [93].

Исследование B. Joshi et al. оставляет множество вопросов: влияет ли определение НПЦА на основе неинвазивного измерения региональной церебральной сатурации на результаты, у каких пациентов и какие вмешательства возможны и необходимы для улучшения неврологических и иных исходов. Это требует соответствующих исследований, так как определение оптимального давления имеет значительный теоретический потенциал для снижения неврологических осложнений, но доказательства клинической эффективности этого до сих пор являются слабыми.

Мониторинг региональной церебральной сатурации может быть полезным для контроля и не неврологических осложнений. В интервенционном исследовании J. M. Murkin et al. использовали неинвазивное измерение региональной церебральной сатурации для оптимизации SctO₂ (единственная интервенция – манипуляции АД) и отмечали улучшение в композитных осложнениях [69]. Мозг может служить индикатором риска при низкой SctO₂ [29, 71]. Однако хорошо известно, что существует иерархия кровоснабжения органов и оптимальное давление (и кровотоков, соответственно) для мозга может не являться таковым для других важных органов (к примеру, почек или других спланхических органов) [6]. Из-за имеющейся мозговой ауторегуляции, а также из-за преимущественной перфузии мозга за счет других органов эти органы могут иметь значительное снижение кровоснабжения и тканевой доставки кислорода, несмотря на нормальную сатурацию в мозге [41]. Следовательно, важно понимать контекст и ограничения мозга как органа-индикатора риска тканевой гипоксии. Можно предположить потенциально большее снижение не неврологических осложнений, если сигналы тканевой оксиметрии, используемые для целевых интервенций, будут мониторироваться с почек или кишечника, к примеру. Возможно именно они, а не мозг, могли бы служить ранним индикатором, так как весьма вероятно, что к тому моменту, когда возникает десатурация мозга, другие органы и ткани уже давно испытывают снижение кровотока и оксигенации [40]. Простота использования мониторинга тканевой сатурации и понятная информативность представляют большой потенциал для контроля множества параметров ИК, включая АД [1].

В настоящее время не имеется достаточных доказательств для рекомендации оптимального уровня САД во время ИК для всех пациентов. Несмотря на публикацию результатов многочисленных исследований, множество вопросов остаются без ответа. В частности, на САД могут влиять различные переменные, включая объемную скорость, вязкость крови (гематокрит, температура), глубину

анестезии, используемые анестетики, периоперационное воспаление. САД может увеличиваться или уменьшаться при изменении объемной скорости перфузии (ОСП), вязкости крови (к примеру, гемодилюция) или назначении вазоактивных медикаментов. Влияние этих различных факторов на исход усложняет интерпретацию исследований, оценивавших САД. Более того, большинство имеющихся исследований исключало пациентов с существующей цереброваскулярной болезнью. Ограниченные данные предполагают, что ауторегуляция нарушается у пациентов с церебральными ишемическими нарушениями [37]. Единственное рандомизированное исследование, сравнивавшее высокое давление во время ИК с низким, было недостаточно мощным для определения разницы в летальности или некомпозитных осложнений (таких как инсульт, инфаркт миокарда или почечная недостаточность).

В отсутствие достаточных доказательств выбор перфузионного давления во время ИК должен основываться на оценке рисков и преимуществ высокого или низкого САД и решение об оптимальном давлении должно определяться индивидуальными особенностями в каждом случае. Ограниченные данные позволяют предполагать, что определенные группы пациентов могут иметь более благоприятный исход операции при высоком давлении на ИК. Эти группы включают пациентов с выраженным атеросклерозом аорты [47], старческого возраста (снижение когнитивных функций ассоциируется с низким САД у пациентов старческого возраста [79]), с артериальной гипертензией (кривая церебральной ауторегуляции смещается вправо [90]), сахарным диабетом (ненормальная церебральная ауторегуляция во время ИК [19]).

Объемная скорость перфузии. ОСП, необходимая для адекватной перфузии органов и тканей, зависит от многих факторов. В настоящее время нет стандартов для оптимальной ОСП, клиническая практика, как правило, основана на эмпирическом опыте. Начальная объемная скорость рассчитывается по площади поверхности тела и температуре. Наиболее часто используемая ОСП во время ИК ($2,2-2,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$) примерно соответствует сердечному индексу у пациентов с анестезией с нормотермией и нормальным гематокритом [17]. Однако некоторые исследователи при гипотермическом ИК использовали низкую ОСП (до до $1,25 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$) с хорошими клиническими результатами [39, 88]. Предполагаемые преимущества сниженной ОСП включают меньшую гипертензию при гипотермическом ИК (из-за увеличенной вязкости крови и вызываемого гипотермией увеличения системного сосудистого сопротивления), улучшенную внутрисердечную визуализацию из-за меньшего возврата крови по бронхиальным сосудам в левые отделы и замедление согревания миокарда из-за некоронар-

ного кровотока. Но минимальная безопасная ОСП во время ИК определенно не установлена [75].

Эффект ОСП на МК и церебральный метаболизм изучен в нескольких клинических исследованиях. Результаты большинства исследований демонстрировали, что МК остается относительно постоянным при ОСП от $1,0$ до $2,4 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$ при гипотермическом ИК [17, 39, 88]. В противоположность, Y. Soma et al. обнаружили, что МК увеличивается пропорционально ОСП при умеренной гипотермии [95]. Исследования на животных также дали противоречивые результаты: изменения в ОСП не оказывали эффекта на МК [91, 99] либо приводили к снижению МК при снижении ОСП [32, 101]. При этом использование разных стратегий управления кислотно-основным состоянием и различных методов измерения МК могли влиять на различия в результатах этих исследований [75].

ОСП может влиять на перфузию и других органов, кроме мозга. Используя лазерную доплерофлуометрию, O. Bastien et al. сравнили спланхничный кровоток при высокой [$100 \text{ мл}/(\text{мг} \cdot \text{мин}^{-1})$] и низкой ($50 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) ОСП у кроликов [3]. Кровоток в желудке, тонком и толстом кишечнике достоверно снижался при низкой ОСП. Снижение ОСП в опыте на свиньях не приводило к изменениям в МК, но достоверно снижало перфузию всех висцеральных органов [80]. Следует отметить, что в этом исследовании увеличение ОСП приводило к восстановлению перфузии в поджелудочной железе, кишечнике, почках, а восстановление перфузионного давления с помощью фенилэфрина – нет. Используя схожую модель, J. N. Mackay et al. снижали ОСП до достижения системного давления 45 мм рт. ст. Регионарная перфузия в почках, желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе достоверно снижалась при такой ОСП [67]. Эти исследования доказывают, что висцеральный кровоток может страдать при низкой ОСП.

Влияние ОСП на исходы после кардиохирургических операций изучено плохо. R. Kolkka et al. описывали низкую частоту неврологических и нейропсихиатрических дисфункций ($17,2\%$) в обсервационном исследовании 204 пациентов после ИК с низкой ОСП ($30-50 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) и низким САД ($30-60 \text{ мм рт. ст.}$) [59]. R. J. Ellis et al. также отмечали низкую частоту нейрокогнитивных дисфункций (17%) у 300 пациентов после гипотермического (28°C) ИК с низкой ОСП ($< 40 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) [24]. В проспективном обсервационном исследовании S. Slogoff et al не нашли связи между низкой ОСП ($< 1,6 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$) и побочными неврологическими и почечными исходами [94].

Таким образом, не имеется больших рандомизированных исследований минимальной безопасной скорости перфузии во время нормо- или гипотермического ИК. Оптимальная ОСП – поддерживающая наиболее благоприятную перфузию органов

и тканей и ведущая к улучшению клинических результатов – также не определена, более того, она может быть связана с уровнем гемодилюции, доставки кислорода и температуры [75].

Гемодилюция. Гемодилюция – неизбежное следствие ИК с бескровным заполнением экстракорпорального контура. Контур для ИК должен быть заполнен (priming – первичное заполнение) сбалансированными растворами до подключения к пациенту, чтобы избежать эмболии. Степень гемодилюционной анемии зависит от изначально количества эритроцитов у пациента (масса тела и гематокрит) и объема первичного заполнения. Начальная гемодилюция прямо пропорциональна отношению первичного объема к объему циркулирующей крови (ОЦК) пациента. Объем первичного заполнения обычно составляет около 30% ОЦК у взрослых, но может быть выше у пациентов женского пола и с малой массой тела. Потенциальные преимущества легкой гемодилюции во время ИК включают снижение вязкости крови, улучшение микроциркуляции и МК, снижение риска гипертензии при высокой ОСП, снижение потребности в гемотрансфузии во время операции [16]. Однако избыточная гемодилюция может привести к ухудшению переноса кислорода, скомпрометировать DO_2 тканям и привести к гипотензии во время ИК. Трансфузия донорской крови является основным методом лечения острой анемии и часто используется в кардиохирургии – более 50% взрослых пациентов получают периперационную гемотрансфузию [4, 76]. Хотя серьезная гемодилюционная анемия может индуцировать ишемическое повреждение органов, трансфузия эритроцитарной массы также несет определенные риски и может ассоциироваться с увеличением количества осложнений и даже летальности в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов [25, 58, 60]. Поэтому определение оптимального гематокрита на ИК требует оценки риска и преимуществ как гемодилюционной анемии, так и трансфузии эритроцитарной массы.

Множество исследований посвящено соотношению степени гемодилюции на ИК (минимальный гематокрит) и исходов после кардиохирургии. Приемлемый гематокрит во время ИК в современных публикациях варьирует в промежутке 18–30% в зависимости от клиники, возраста пациента и сопутствующих заболеваний. Потенциальные побочные эффекты гемодилюции во время ИК оценивали в ретроспективных анализах пациентов с ИК [8, 44, 53, 54]. Авторы наблюдательных исследований в 1970–1980 гг. предположили, что пациенты переносят низкий гематокрит (14–18%) без очевидных побочных эффектов [15, 18, 65]. Тем не менее недавние исследования больших баз данных показали ассоциацию между минимальным гематокритом на ИК и послеоперационными осложнениями и летальностью [21, 26, 33, 44, 45, 53, 54, 68, 84, 100].

G. R. DeFoe et al. описали строгую обратную связь между уровнем гематокрита на операции и интрагоспитальной летальностью, потребностью в интрааортальной баллонной контрпульсации и повторном подключении ИК [21]. В когорте из 5 000 кардиохирургических пациентов R. H. Habib et al. также отметили достоверно и систематически увеличивавшиеся при снижении уровня гематокрита раннюю и позднюю летальность, большие осложнения, повышенную утилизацию ресурсов [44]. В обоих исследованиях отмечена тенденция к увеличению летальности и осложнений при гематокрите ниже 22% [21, 44]. В результате других исследований больших баз данных определено, что минимальный гематокрит являлся независимым фактором риска для почечных [45, 53, 100] и неврологических [54] повреждений. K. Karkouti et al. на большой когорте пациентов ($n = 10\,949$) отмечают 10%-ное увеличение риска инсульта с каждым процентом снижения минимального гематокрита [54]. В проспективном исследовании J. P. Mathew et al. оценивали эффект от гемодилюции на когнитивные способности у пациентов с АКШ ($n = 109$) с применением умеренной (гематокрит $> 27\%$) и глубокой (гематокрит 15–18%) гемодилюции во время ИК [68]. Целевой гематокрит достигался сбором аутологичной крови с нормоволемической гемодилюцией, аутокровь возвращалась в конце ИК. Хотя это исследование было преждевременно остановлено из-за опасений безопасности, частота когнитивных нарушений отличалась недостоверно (37,5% в группе с умеренной гемодилюцией и 42,5% в группе с глубокой, $p = 0,65$). Но *post hoc*-анализ показал статистически значимую связь между возрастом и гемодилюцией: наблюдалась высокая частота нейрокогнитивных ухудшений у пациентов старческого возраста, рандомизированных в группу с глубокой гемодилюцией (гематокрит 15–18%) [68]. Риск развития острой почечной недостаточности или увеличения послеоперационного уровня креатинина крови увеличивается, если гематокрит снижается ниже 21–24% на ИК [45, 53, 84]. В ретроспективном исследовании, включавшем 3 003 пациентов с АКШ, M. Ranucci et al. сделали вывод, что минимальный гематокрит во время ИК ниже 25% ассоциируется с увеличением частоты больших осложнений, в то время как не отмечалось увеличения количества осложнений при минимальном гематокрите 28% и выше [85]. Но связи гематокрита и летальности в этом исследовании не обнаружено. Возможно, что низкий гематокрит мог быть просто показанием для гемотрансфузии, и что это, а не первоначальная гемодилюция, являлось причиной побочных эффектов [75].

J. L. Carson et al. отметили, что 30-дневные осложнения и летальность составляли 57,7 и 34,4% соответственно у пациентов-свидетелей Иеговы, у которых уровень гемоглобина находился в пределах от 41 до 50 г/л после не сердечных и торакальных

операций, в то время когда уровень послеоперационного гемоглобина – от 71 до 80 г/л, осложнения и летальность – всего 9,4 и 0% соответственно [14].

Как отмечено выше, гемотрансфузия имеет собственные побочные эффекты. Дополнительно к хорошо известным рискам аллогенной гемотрансфузии (трансфузионные реакции, передача инфекции, иммуносупрессия) гемотрансфузия может значительно увеличивать уровень цитокинов после ИК и усиливать периоперационное воспаление [33]. Исследования баз данных показали ассоциацию между гемотрансфузией и увеличением летальности и количества осложнений. В исследовании М. С. Engoren et al. (1 915 пациентов с первичным АКШ) после коррекции на сопутствующую патологию и другие факторы риска гемотрансфузия ассоциировалась с 70%-ным увеличением 5-летней летальности (соотношение риска 1,7; 95% CI 1,4–2,0; $p = 0,001$) [25]. В другом ретроспективном анализе 3 024 пациентов с АКШ также отмечен эффект гемотрансфузии на 30-дневную и 1-годовалую летальность – относительный риск для 1-летней летальности был 1,88 ($p < 0,01$) [60]. Трансфузия эритроцитарной массы ассоциировалась у кардиохирургических пациентов с увеличением риска пневмонии [63, 77], медиастинита [82] и увеличением длительности госпитализации [5].

Обсервационные исследования создают впечатление, что гемотрансфузии опасны после операций на сердце: отмечены связи между трансфузией и инфекцией, синдромом низкого сердечного выброса, острым повреждением почек и летальностью [55, 57, 73]. Рандомизированные контролируемые исследования трансфузий эритроцитов с рестриктивными показаниями (т. е. трансфузий при низком уровне гемоглобина) в сравнении с либеральными показаниями (т. е. трансфузий при более высоком уровне гемоглобина) при различных острых состояниях и хирургической патологии не показали достоверной разницы между этими двумя подходами в отношении больших осложнений и 30-дневной летальности [12]. Эти находки в сочетании с дефицитом и высокой стоимостью заготовки и хранения донорской крови привели к особому вниманию к рестриктивным показаниям в современных руководствах и рекомендациях [13, 27, 28, 78]. Тем не менее существует неопределенность в безопасных порогах для рестриктивной гемотрансфузии в кардиохирургии, что отражается в широких колебаниях частоты гемотрансфузии в кардиохирургических клиниках, к примеру, в Великобритании 25–75%, в США 8–93% [4, 76]. Эта неопределенность связана с недостаточной статистической силой исследований, сравнивавших рестриктивные и либеральные показания в кардиохирургии [7, 46, 51, 74, 92], а другие большие исследования не включали кардиохирургических пациентов, их результаты могут быть неприменимы к пациентам

с нестабильными сердечно-сосудистыми заболеваниями [11, 12].

Для разрешения неопределенности с пороговыми показаниями для гемотрансфузии в кардиохирургии было предпринято мультицентровое, рандомизированное, контролируемое параллельное исследование TITRe2 в 17 кардиохирургических центрах Великобритании на взрослых пациентах с неэкстренными операциями (2 003 пациента – 1 000 в рестриктивной группе, 1 003 в либеральной, средний возраст 70,3 года) [72]. Критерием включения в исследование являлось снижение уровня гемоглобина ниже 90 г/л (гематокрит ниже 27%), далее пациент рандомизировался либо в либеральную группу (сразу после рандомизации получал 1 единицу донорской эритроцитарной массы и дополнительно, если гемоглобин оставался ниже 90 г/л), либо в рестриктивную (гемотрансфузия только при снижении гемоглобина ниже 75 г/л). Первичная точка была комpositивной – инфекция (сепсис или раневая) или ишемическое осложнение (инсульт, инфаркт, острое повреждение почек или ишемия кишечника) в течение 3 мес. после рандомизации. Вторичными точками являлись количество гемотрансфузий, инфекции, длительность пребывания в реанимации и госпитализации, летальность, легочные осложнения, качество жизни через 6 нед. и 3 мес. Дополнительно был проведен анализ стоимости лечения (за 3 мес., без включения стоимости операции). Исходные характеристики в группах не отличались. Получили гемотрансфузию 53,2% пациентов в рестриктивной группе и 92,2% – в либеральной (RR 0,58; 95% CI 0,54–0,62, $p < 0,001$). Не обнаружено достоверной разницы в первичной комpositивной точке: в рестриктивной группе у 35,1% пациентов, в либеральной – у 33,0%. (OR 1,11; 95% CI 0,91–1,34; $p = 0,30$). Длительность пребывания в реанимации и частота легочных осложнений не различались. Была достоверно выше летальность в рестриктивной группе, чем в либеральной: 4,2 и 2,6% (HR, 1,64; 95% CI 1,00–2,67; $p = 0,045$). Частота серьезных осложнений (исключая первичную комpositивную точку) составляла 35,7% в рестриктивной группе и 34,2% в либеральной. При анализе данных о почечных повреждениях (по уровню креатинина) была выявлена тенденция к более высокому риску в рестриктивной группе (OR, 1,20; 95% CI 1,00–1,44; $p = 0,04$). Средняя стоимость гемотрансфузий в рестриктивной группе – \$479, в либеральной – \$713 ($p < 0,001$), но общая стоимость лечения за 3 мес. не отличалась – \$17,762 и \$18,059 [72]. Отсутствие достоверной разницы в частоте осложнений не может быть объяснено недостаточной статистической силой исследования, так как сила была выше запланированной, потому что частота комpositивных исходов была выше ожидаемой. Результаты TITRe2 существенно отличаются от данных обсервационных исследований

гемотрансфузий, которые однообразно показывали, что трансфузия донорских эритроцитов ассоциируется с увеличением риска летальности и серьезных осложнений [86]. Эта разница, возможно, связана с тем, что обзорные исследования компрометируются прогностическими факторами, которые влияют на решение о гемотрансфузии. В противоположность, эти данные совпадают с находками из обзора рандомизированных, контролируемых исследований хирургических и в критическом состоянии пациентов, в которых клинические исходы у пациентов с рестриктивными подходами были схожими с таковыми у получавших гемотрансфузии по либеральным критериям [12].

Рестриктивный подход к гемотрансфузии казался более благоприятным, так как используется меньше аллогенной крови. Но результаты этого недавнего мультицентрового проспективного исследования создают новую неопределенность относительно использования рестриктивного порога для гемотрансфузии в кардиохирургии [72]. Дополнительно следует отметить, что 25,7% пациентов из этого исследования получили гемотрансфузию эритроцитов еще до рандомизации.

Использование интраоперационных систем для сбора кровопотери, сепарации и отмыывания эритроцитов (cell saver) является одним из способов избежать донорской гемотрансфузии. Использование cell saver позволяет отмыть собранную кровь, которая содержит частички жира, клеточный детрит, сгустки фибрина, цитокины и активированный комплемент [10, 50, 56, 86, 106]. Однако тромбоциты и белки системы коагуляции прогрессивно теряются во время отмыывания [9]. G. Djaiani et al. провели проспективное рандомизированное исследование использования cell saver против реинфузии необработанной крови у 226 пациентов старше 60 лет с АКШ с ИК [22]. Частота когнитивной дисфункции через 6 нед. после АКШ была 6% в группе cell saver и 15% в группе с необработанной кровью ($p = 0,038$). Хотя большие клинические результаты, включая гемотрансфузию, мерцательную аритмию, острый инфаркт миокарда, почечную недостаточность, инсульты и летальность были схожими, частота трансфузий донорской плазмы была заметно выше в группе с cell saver (25 и 14% соответственно, $p = 0,018$). Среди пациентов, получавших обработанную кровь, средний объем обработанной крови составил 632 мл у тех, кто получал донорскую плазму, и 379 мл у тех, кто не получал ($p < 0,001$). Эти данные указывают, что кровопотеря, обрабатываемая cell saver, может индуцировать прогрессивную дилуцию плазмы крови несмотря на поддержание уровня гемоглобина.

Гемодилуция зачастую происходит из-за избыточной инфузии коллоидов и кристаллоидов, и ограничение инфузии может быть эффективным для снижения потребности в гемотрансфузии [104]. Первичное заполнение контура ИК – другая основ-

ная причина гемодилуции и область потенциального вмешательства. M. P. Sakwa et al. предприняли проспективное сравнение стандартного контура ИК с минимизированным контуром ИК (Medtronic Resting Heart Circuit; Medtronic, USA) у 199 пациентов с АКШ [89]. Укороченные магистрали и минимизированный контур снизили объем первичного заполнения (0,9 л в сравнении с 1,8–2,0 л для стандартного ИК). Демографические и хирургические данные не отличались в обеих группах, но общая кровопотеря через дренажи из грудной клетки была выше в группе стандартного ИК ($1\ 124 \pm 647$ против 560 ± 214 мл, $p < 0,001$). Минимальный гематокрит был 25,5 и 30,5% в группе со стандартным ИК и в группе с мини-контуром соответственно ($p < 0,0001$). Количество тромбоцитов в момент перевода в реанимацию было также выше в группе с мини-контуром – $186,4 \times 10^9$ против $117,4 \times 10^9$ ($p < 0,0001$). Общая частота гемотрансфузий была достоверно ниже в группе с мини-контуром (16% против 54%, $p < 0,001$).

Суммируя, умеренная анемия с гематокритом в пределах 21–25% обычно хорошо переносится большинством кардиохирургических пациентов, но экстремальная анемия и гемодилуция могут быть связаны с повреждениями, особенно у пациентов старческого возраста. Анализ больших баз данных демонстрирует, что как серьезная гемодилуция, так и гемотрансфузия увеличивают риск побочных эффектов [75]. Сочетанное влияние этих двух факторов исследовалось в 2 работах. Оба исследования продемонстрировали, что минимальный гематокрит на ИК ассоциировался с послеоперационной почечной дисфункцией [45, 84]. При этом гемотрансфузия во время ИК для предотвращения повреждающего эффекта гемодилуции парадоксально статистически значимо увеличивала риск роста креатинина и почечной недостаточности. Эти результаты показывают, что выраженная гемодилуция может скомпрометировать DO_2 на тканевом уровне, а гемотрансфузия не улучшает, а может даже ухудшить ишемическое повреждение [75]. Из-за ограничений, присущих ретроспективным исследованиям, невозможно как ясно определить причину и эффект и гемодилуции, и гемотрансфузии на побочные эффекты, так и определить безопасный порог, при котором выгоды от гемотрансфузии превосходят потенциальные риски гемодилуции. Мультицентровое рандомизированное исследование TITRe2 не выявило статистически значимой разницы в осложнениях при рестриктивном и либеральном подходе к гемотрансфузии в кардиохирургии, но продемонстрировало увеличение летальности в рестриктивной группе [72]. До появления убедительных данных о пороге безопасной гемодилуции и гемотрансфузии должны агрессивно применяться методы ограничения гемодилуции у пациентов на ИК [75]. Эти методы могут включать отложенную операцию

до восстановления собственных эритроцитов (железо, эритропоэтин), ограничение объема инфузии до и после ИК, ограничение проб крови в периоперационном периоде, использование ретроградного аутологичного заполнения контура ИК, минимизацию длины и размера магистралей и использование мини-контуров для ИК.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина МЗ РФ, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15.

Корнилов Игорь Анатольевич

кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог.

*Тел./факс: 8 (3833) 47-60-52, 8 (3833) 32-24-37.
E-mail: i_kornilov@nrcr.ru*

Пономарев Дмитрий Николаевич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации.

E-mail: d_ponomarev@meshalkin.ru

Шмырев Владимир Анатольевич

заведующий отделением анестезиологии и реанимации.

E-mail: v_shmyrev@meshalkin.ru

Ломиворотов Владимир Владимирович

доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе.

E-mail: vv_lomivorotov@nrcr.ru

Синельников Юрий Семенович

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии»,

доктор медицинских наук, заведующий отделением детской кардиохирургии.

Пермь, ул. Маршала Жукова, д. 35.

Тел./факс: 8 (3422) 39-87-33, 8 (3422) 39-87-77.

E-mail: ysinelnikov@mail.ru

Скопец Александр Алексеевич

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – краевая клиническая больница № 1

им. проф. С. В. Очаповского»,

кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 2.

г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167.

Тел: 8 (8612) 52-85-91.

E-mail: alscep61@mail.ru

Литература

1. Аксельрод Б. А. Региональная оксигенация в обеспечении безопасности кардиохирургических операций // Патология кровообращ. и кардиохирург. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 53–58.
2. Bartels C., Gerdes A., Babin-Ebell J. et al. Working Group on Extracorporeal Circulation and Mechanical Ventricular Assist Devices of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Cardiopulmonary bypass: evidence or experience based? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 124. – P. 20–27.
3. Bastien O., Piriou V., Aouifi A. et al. Relative importance of flow versus pressure in splanchnic perfusion during cardiopulmonary bypass in rabbits // Anesthesiology. – 2000. – Vol. 92. – P. 457–464.
4. Bennett-Guerrero E., Zhao Y., O'Brien S. M. et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery // JAMA. – 2010. – Vol. 304. – P. 1568–1575.
5. Blumberg N., Heal J. Transfusion and recipient immune function // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1989. – Vol. 113. – P. 246–253.
6. Boston U. S., Slater J. M., Orszulak T. A. et al. Hierarchy of regional oxygen delivery during cardiopulmonary bypass // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 71. – P. 260–264.
7. Bracey A. W., Radovancevic R., Riggs S. A. et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome // Transfusion. – 1999. – Vol. 39. – P. 1070–1077.
8. Brauer S. D., Applegate R. L. II, Jameson J. J. et al. Association of plasma dilution with cardiopulmonary bypass-associated bleeding and morbidity // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2013. – Vol. 27. – P. 845–852.
9. Burman J. F., Westlake A. S., Davidson S. J. et al. Study of five cell salvage machines in coronary artery surgery // Transfus. Med. – 2002. – Vol. 12. – P. 173–179.
10. Carrier M., Denault A., Lavoie J., Perrault L. P. Randomized controlled trial of pericardial blood processing with a cell-saving device on neurologic markers in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 82. – P. 51–55.
11. Carson J. L., Carless P. A., Hébert P. C. Outcomes using lower vs higher hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion // JAMA. – 2013. – Vol. 309. – P. 83–84.
12. Carson J. L., Carless P. A., Hébert P. C. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – 4:CD002042.
13. Carson J. L., Grossman B. J., Kleinman S. et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB* // Ann. Intern. Med. – 2012. – Vol. 157. – P. 49–58.
14. Carson J. L., Noveck H., Berlin J. A. et al. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion // Transfusion. – 2002. – Vol. 42. – P. 812–818.
15. Cohn L. H., Fosberg A. M., Anderson W. P. et al. The effects of phlebotomy, hemodilution, and autologous transfusion on systemic oxygenation and whole blood utilization in open heart surgery // Chest. – 1975. – Vol. 68. – P. 283–287.
16. Cook D. J., Oliver W. C. Jr, Orszulak T. A. et al. Cardiopulmonary bypass temperature, hematocrit, and cerebral oxygen delivery in humans // Ann. Thorac. Surg. – 1995. – Vol. 60. – P. 1671–1677.
17. Cook D. J., Proper J. A., Orszulak T. A. et al. Effect of pump flow rate on cerebral blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 1997. – Vol. 11. – P. 415–419.
18. Cosgrove D. M., Thurere R. L., Lytle B. W. et al. Determinants of blood utilization during myocardial revascularization // Ann. Thorac. Surg. – 1985. – Vol. 40. – P. 380–384.
19. Croughwell N., Lyth M., Quill T. J. et al. Diabetic patients have abnormal cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 407–412.
20. Czosnyka M., Brady K., Reinhard M. et al. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links // Neurocrit. Care. – 2009. – Vol. 10. – P. 373–386.
21. DeFoe G. R., Ross C. S., Olmstead E. M. et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 71. – P. 769–776.
22. Djaiani G., Fedorko L., Borger M. A. et al. Continuous-flow cell saver reduces cognitive decline in elderly patients after coronary bypass surgery // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 1888–1895.

23. Drummond J. C. The lower limit of autoregulation: time to revise our thinking? // *Anesthesiology*. – 1997. – Vol. 86. – P. 1431–1432.
24. Ellis R. J., Wigniewski A., Potts R. et al. Reduction of flow rate and arterial pressure at moderate hypothermia does not result in cerebral dysfunction // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1980. – Vol. 79. – P. 173–180.
25. Engoren M. C., Habib R. H., Zacharias A. et al. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 74. – P. 1180–1186.
26. Fang C. W., Helm R. E., Krieger K. H. et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96, suppl. 9. – P. II194–II199.
27. Farmer S. L., Towler S. C., Leahy M. F. et al. Drivers for change: Western Australia Patient Blood Management Program (WA PBMP), World Health Assembly (WHA) and Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA) // *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2013. – Vol. 27. – P. 43–58.
28. Ferraris V. A., Brown J. R., Despotis G. J. et al. 2011 Update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines // *Ann. Thorac. Surg.* – 2011. – Vol. 91. – P. 944–982.
29. Fischer G. W., Lin H. M., Krol M. et al. Noninvasive cerebral oxygenation may predict outcome in patients undergoing aortic arch surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 141. – P. 815–821.
30. Fish K. J., Helms K. N., Sernquist F. H. et al. A prospective, randomized study of the effects of prostacyclin on neuropsychologic dysfunction after coronary artery operation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1987. – Vol. 93. – P. 609–615.
31. Fisher U. M., Weissenberger W. K., Warters R. D. et al. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function // *Perfusion*. – 2002. – Vol. 17. – P. 401–406.
32. Fox L. S., Blackstone E. H., Kirklin J. W. et al. Relationship of brain blood flow and oxygen consumption to perfusion flow rate during profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. An experimental study // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1984. – Vol. 87. – P. 658–664.
33. Fransen E., Maessen J., Dentemer M. et al. Impact of blood transfusion on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery // *Chest*. – 1999. – Vol. 116. – P. 1233–1239.
34. Gardner T. J., Horneffer P. J., Manolio T. A. et al. Stroke following coronary artery bypass grafting. A ten-year study // *Ann. Thorac. Surg.* – 1985. – Vol. 40. – P. 574–581.
35. Gibbon J. H. Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery // *Minn. Med.* – 1954. – Vol. 37. – P. 171–185.
36. Gold J. P., Charlson M. E., Williams-Russo P. et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1995. – Vol. 110. – P. 1302–1311.
37. Goto T., Yoshitake A., Baba T. et al. Cerebral ischemic disorders and cerebral oxygen balance during cardiopulmonary bypass surgery: preoperative evaluation using magnetic resonance imaging and angiography // *Anesth. Analg.* – 1997. – Vol. 84. – P. 5–11.
38. Gottesman R. F., Sherman P. M., Grega M. A. et al. Watershed strokes after cardiac surgery: diagnosis, etiology, and outcome // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 2306–2311.
39. Govier A. V., Reves J. G., McKay R. D. et al. Factors and their influence on regional cerebral blood flow during nonpulsatile cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Surg.* – 1984. – Vol. 38. – P. 592–600.
40. Grocott H. P. Blood pressure during cardiopulmonary bypass: how low is too low? // *Anesth. Analg.* – 2012. – Vol. 114, № 3. – P. 488–490.
41. Grocott H. P., Davie S., Fedorow C. Monitoring of brain function in anesthesia and intensive care // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 23. – P. 759–764.
42. Grocott H. P., Homi H. M., Puskas F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: revisiting etiology // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2005. – Vol. 9. – P. 123–129.
43. Grocott H. P. Avoid hypotension and hypoxia: an old anesthetic adage with renewed relevance from cerebral oximetry monitoring // *Can. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 58. – P. 697–702.
44. Habib R. H., Zacharias A., Schwann T. A. et al. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 125. – P. 1438–1450.
45. Habib R. H., Zacharias A., Schwann T. A. et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcomes // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33. – P. 1749–1756.
46. Hajjar L. A., Vincent J. L., Galas F. R. et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304. – P. 1559–1567.
47. Hartman G. S., Yao F. S. E., Bruefach M. et al. Severity of atheromatous disease diagnosed by transesophageal echocardiography predicts stroke and other outcomes associated with coronary artery surgery: a prospective study // *Anesth. Analg.* – 1996. – Vol. 83. – P. 701–708.
48. Hill S. E., van Wermeskerken G. K., Lardenoye J. W. et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery. Part I. In-hospital mortality // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69. – P. 1070–1076.
49. Javid H., Tufo H. M., Najafi H. et al. Neurologic abnormalities following open heart surgery // *J. Thorac. Cardiovasc.* – 1969. – Vol. 58. – P. 502–509.
50. Jewell A. E., Akowuah E. F., Suvarna S. K. et al. A prospective randomised comparison of cardiomy suction and cell saver for recycling shed blood during cardiac surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2003. – Vol. 23. – P. 633–636.
51. Johnson R. G., Thurer R. L., Kruskall M. S. et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1992. – Vol. 104. – P. 307–314.
52. Joshi B., Ono M., Brown C. et al. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass // *Anesth. Analg.* – 2012. – Vol. 114. – P. 503–510.
53. Karkouti K., Beattie W. S., Wijeyesundera D. N. et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 129. – P. 391–400.
54. Karkouti K., Djajani G., Borger M. A. et al. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 80. – P. 1381–1387.
55. Karkouti K., Wijeyesundera D. N., Yau T. M. et al. Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 115. – P. 523–530.
56. Kincaid E. H., Jones T. J., Stump D. A. et al. Processing scavenged blood with a cell saver reduces cerebral lipid microembolization // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 70. – P. 1296–1300.
57. Koch C. G., Li L., Duncan A. I. et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 1608–1616.
58. Koch C. G., Li L., Duncan A. I. et al. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – Vol. 81. – P. 1650–1657.
59. Kolkka R., Hilberman M. Neurologic dysfunction following cardiac operation with low-flow, low-pressure cardiopulmonary bypass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1980. – Vol. 79. – P. 432–437.
60. Kuduvali M., Oo A. Y., Newall N. et al. Effect of perioperative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2005. – Vol. 27. – P. 592–598.
61. Larsen F. S., Olsen K. S., Hansen B. A. et al. Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25. – P. 1985–1988.
62. Lassen N. A. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man // *Physiol. Rev.* – 1959. – Vol. 39. – P. 183–238.
63. Leal-Noval S. R., Jara-Lopez I., Garcia-Garmendia J. L. et al. Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgical patients // *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 98. – P. 815–822.
64. Lee L. W. Jr., Brady M. P., Rowe J. M. et al. Effects of extracorporeal circulation upon behavior, personality, and brain function. II. Hemodynamic, metabolic, and psychometric correlations // *Ann. Surg.* – 1971. – Vol. 173. – P. 1013–1023.
65. Lilleaasen P. Moderate and extreme haemodilution in open heart surgery // *Scand. J. Cardiovasc. Surg.* – 1977. – Vol. 11. – P. 97–103.
66. Lowenstein E. Blood conservation in open heart surgery // *Cleve Clin. Q.* – 1981. – Vol. 48. – P. 112–125.

67. Mackay J. H., Feerick A. E., Woodson L. C. et al. Increasing organ blood flow during cardiopulmonary bypass in pigs: comparison of dopamine and perfusion pressure // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 1090–1098.
68. Mathew J. P., Mackensen G. B., Phillips-Bute B. et al. Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly // *Anesthesiology.* – 2007. – Vol. 107. – P. 577–584.
69. Murkin J. M., Adams S. J., Novick R. J. et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 104. – P. 51–58.
70. Murkin J. M., Farrar J. K., Tweed W. A. et al. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂ // *Anesth. Analg.* – 1987. – Vol. 66. – P. 825–832.
71. Murkin J. M. Cerebral oximetry: monitoring the brain as the index organ // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 114. – P. 12–13.
72. Murphy G. J., Pike K., Rogers C. A. et al. TITRe2 Investigators Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, № 11. – P. 997–1008.
73. Murphy G. J., Reeves B. C., Rogers C. A. et al. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 2544–2552.
74. Murphy G. J., Rizvi S. I., Battaglia F. et al. A pilot randomized controlled trial of the effect of transfusion-threshold reduction on transfusion rates and morbidity after cardiac surgery // *Transfus. Altern. Transfus. Med.* – 2007. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 41–42.
75. Murphy G. S., Hessel E. A. II, Groom R. C. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 108. – P. 1394–1417.
76. Murphy M. F., Murphy G. J., Gill R. et al. National comparative audit of blood transfusion: 2011 audit of blood transfusion in adult cardiac surgery. Birmingham, United Kingdom: National Health Service, 2013.
77. Murphy P. J., Connery C., Hicks G. L. et al. Homologous blood transfusion as a risk factor for postoperative infection after coronary artery bypass graft operations // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1992. – Vol. 104. – P. 1092–1099.
78. Napolitano L. M., Kurek S., Luchette F. A. et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 3124–3157.
79. Newman M. F., Kramer D., Croughwell N. D. et al. Differential age effects of mean arterial pressure and re-warming on cognitive dysfunction after cardiac surgery // *Anesth. Analg.* – 1995. – Vol. 81. – P. 236–242.
80. O'Dwyer C., Woodson L. C., Conroy B. P. et al. Regional perfusion abnormalities with phenylephrine during normothermic bypass // *Ann. Thorac. Surg.* – 1997. – Vol. 63. – P. 728–735.
81. Olsen K. S., Svenden L. B., Larsen F. S. et al. Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism, and autoregulation in healthy humans // *Br. J. Anaesth.* – 1995. – Vol. 75. – P. 51–54.
82. Ottino G., Paulis R., Pansini S. Major sternal wound infection after open-heart surgery: a multi-varient analysis of risk factors in 2579 consecutive operative procedures // *Ann. Thorac. Surg.* – 1987. – Vol. 44. – P. 173–179.
83. Punjabi P. P., Taylor K. M. The science and practice of cardiopulmonary bypass: From cross circulation to ECMO and SIRS // *Global Cardiology Science and Practice.* – 2013. – №82. – P. 249–260.
84. Ranucci M., Biagioli B., Scolletta S. et al. Lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass impairs the outcome in coronary surgery // *Tex. Heart. Inst. J.* – 2006. – Vol. 33. – P. 300–305.
85. Ranucci M., Conti D., Castelvécchio S. et al. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in nontransfused patients // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 89. – P. 11–17.
86. Reeves B. C., Murphy G. J. Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac surgery // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2008. – Vol. 23. – P. 607–612.
87. Reich D. L., Bodian C. A., Krol M. et al. Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery // *Anesth. Analg.* – 1999. – Vol. 89. – P. 814–822.
88. Rogers A. T., Prough D. S., Roy R. C. et al. Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of alterations in perfusion flow rate during hypothermic cardiopulmonary bypass in man // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1992. – Vol. 103. – P. 363–368.
89. Sakwa M. P., Emery R. W., Shannon F. L. et al. Coronary artery bypass grafting with a minimized cardiopulmonary bypass circuit: a prospective, randomized trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 137. – P. 481–485.
90. Schell R. M., Kern F. H., Greeley W. J. et al. Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass // *Anesth. Analg.* – 1993. – Vol. 76. – P. 849–865.
91. Schwartz A. E., Sandhu A. A., Kaplon R. J. et al. Cerebral blood flow is determined by arterial pressure and not cardiopulmonary bypass flow rate // *Ann. Thorac. Surg.* – 1995. – Vol. 60. – P. 165–170.
92. Shehata N., Burns L. A., Nathan H. et al. A randomized controlled pilot study of adherence to transfusion strategies in cardiac surgery // *Transfusion.* – 2012. – Vol. 52. – P. 91–99.
93. Siepe M., Pfeiffer T., Gieringer A. et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 40. – P. 200–207.
94. Slogoff S., Reul G. J., Keats A. S. et al. Role of perfusion pressure and flow in major organ dysfunction after cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Surg.* – 1990. – Vol. 50. – P. 911–918.
95. Soma Y., Hirofumi T., Yozu R. et al. A clinical study of cerebral circulation during extracorporeal circulation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1989. – Vol. 97. – P. 187–193.
96. Sotaniemi K. A., Juolasmas A., Hokkanen E. T. Neuropsychologic outcome after open-heart surgery // *Arch. Neurol.* – 1981. – Vol. 38. – P. 2–8.
97. Stammers A. H., Mejak B. L. An update on perfusion safety: does the type of perfusion practice affect the rate of incidents related to cardiopulmonary bypass? // *Perfusion.* – 2001. – Vol. 16. – P. 189–198.
98. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: the modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug induced hypotension // *Circulation.* – 1976. – Vol. 53. – P. 720–727.
99. Sungurtekin H., Boston U. S., Cook D. J. Bypass flow, mean arterial pressure, and cerebral perfusion during cardiopulmonary bypass in dogs // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2000. – Vol. 14. – P. 25–28.
100. Swaminathan M., Philips-Bute B. G., Conlon P. J. et al. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 76. – P. 784–792.
101. Tanaka J., Shiki K., Asou T. et al. Cerebral autoregulation during deep hypothermic nonpulsatile cardiopulmonary bypass with selective cerebral perfusion in dogs // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1988. – Vol. 95. – P. 124–132.
102. Tufo H. M., Ostfeld A. M., Shekelle R. Central nervous system dysfunction following open heart surgery // *JAMA.* – 1970. – Vol. 212. – P. 1333–1340.
103. van Wermeskerken G. K., Lardenoye J. W., Hill S. E. et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery. Part II. Neurologic outcome // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69. – P. 1077–1083.
104. Vretzakis G., Kleitsaki A., Stamoulis K. et al. The impact of fluid restriction policy in reducing the use of red blood cells in cardiac surgery // *Acta Anaesthesiol. Belg.* – 2009. – Vol. 60. – P. 221–228.
105. Waldermar G., Schmidt J. F., Andersen A. R. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition and cerebral blood flow autoregulation in normotensive and hypertensive man // *J. Hypertens.* – 1989. – Vol. 7. – P. 229–235.
106. Walpoth B. H., Eggensperger N., Hauser S. P. et al. Effects of unprocessed and processed cardiopulmonary bypass blood retransfused into patients after cardiac surgery // *Int. J. Artif. Organs.* – 1999. – Vol. 22. – P. 210–216.

References

1. Akselrod B.A. Regional oxygenation in the safety provision of cardiac surgery. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. 53–58. (In Russ.)
2. Bartels C., Gerdes A., Babin-Ebell J. et al. Working Group on Extracorporeal Circulation and Mechanical Ventricular Assist Devices of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Cardiopulmonary bypass: evidence or experience based? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2002, vol. 124, pp. 20–27.

3. Bastien O., Piriou V., Aouifi A. et al. Relative importance of flow versus pressure in splanchnic perfusion during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anesthesiology*, 2000, vol. 92, pp. 457-464.
4. Bennett-Guerrero E., Zhao Y., O'Brien S.M. et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*, 2010, vol. 304, pp. 1568-1575.
5. Blumberg N., Heal J. Transfusion and recipient immune function. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1989, vol. 113, pp. 246-253.
6. Boston U.S., Slater J.M., Orszulak T.A. et al. Hierarchy of regional oxygen delivery during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, vol. 71, pp. 260-264.
7. Bracey A.W., Radovanecvic R., Riggs S.A. et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion*, 1999, vol. 39, pp. 1070-1077.
8. Brauer S.D., Applegate R.L.II, Jameson J.J. et al. Association of plasma dilution with cardiopulmonary bypass-associated bleeding and morbidity. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2013, vol. 27, pp. 845-852.
9. Burman J.F., Westlake A.S., Davidson S.J. et al. Study of five cell salvage machines in coronary artery surgery. *Transfus. Med.*, 2002, vol. 12, pp. 173-179.
10. Carrier M., Denault A., Lavoie J., Perrault L.P. Randomized controlled trial of pericardial blood processing with a cellsaving device on neurologic markers in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2006, vol. 82, pp. 51-55.
11. Carson J.L., Carless P.A., Hébert P.C. Outcomes using lower vs higher hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion. *JAMA*, 2013, vol. 309, pp. 83-84.
12. Carson J.L., Carless P.A., Hébert P.C. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, 4:CD002042.
13. Carson J.L., Grossman B.J., Kleinman S. et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann. Intern. Med.*, 2012, vol. 157, pp. 49-58.
14. Carson J.L., Noveck H., Berlin J.A. et al. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*, 2002, vol. 42, pp. 812-818.
15. Cohn L.H., Fosberg A.M., Anderson W.P. et al. The effects of phlebotomy, hemodilution, and autologous transfusion on systemic oxygenation and whole blood utilization in open heart surgery. *Chest*, 1975, vol. 68, pp. 283-287.
16. Cook D.J., Oliver W.C.Jr, Orszulak T.A. et al. Cardiopulmonary bypass temperature, hematocrit, and cerebral oxygen delivery in humans. *Ann. Thorac. Surg.*, 1995, vol. 60, pp. 1671-1677.
17. Cook D.J., Proper J.A., Orszulak T.A. et al. Effect of pump flow rate on cerebral blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 1997, vol. 11, pp. 415-419.
18. Cosgrove D.M., Thurell R.L., Lytle B.W. et al. Determinants of blood utilization during myocardial revascularization. *Ann. Thorac. Surg.*, 1985, vol. 40, pp. 380-384.
19. Croughwell N., Lyth M., Quill T.J. et al. Diabetic patients have abnormal cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1990, vol. 82, pp. 407-412.
20. Czosnyka M., Brady K., Reinhard M. et al. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links. *Neurocrit. Care*, 2009, vol. 10, pp. 373-386.
21. DeFoe G.R., Ross C.S., Olmstead E.M. et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, vol. 71, pp. 769-776.
22. Djaiani G., Fedorko L., Borger M.A. et al. Continuous-flow cell saver reduces cognitive decline in elderly patients after coronary bypass surgery. *Circulation*, 2007, vol. 116, pp. 1888-1895.
23. Drummond J.C. The lower limit of autoregulation: time to revise our thinking? *Anesthesiology*, 1997, vol. 86, pp. 1431-1432.
24. Ellis R.J., Wigniewski A., Potts R. et al. Reduction of flow rate and arterial pressure at moderate hypothermia does not result in cerebral dysfunction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, vol. 79, pp. 173-180.
25. Engoren M.C., Habib R.H., Zacharias A. et al. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2002, vol. 74, pp. 1180-1186.
26. Fang C.W., Helm R.E., Krieger K.H. et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation*, 1997, vol. 96, suppl. 9, pp. II194-II199.
27. Farmer S.L., Towler S.C., Leahy M.F. et al. Drivers for change: Western Australia Patient Blood Management Program (WA PBMP), World Health Assembly (WHA) and Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA). *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2013, vol. 27, pp. 43-58.
28. Ferraris V.A., Brown J.R., Despotis G.J. et al. 2011 Update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann. Thorac. Surg.*, 2011, vol. 91, pp. 944-982.
29. Fischer G.W., Lin H.M., Krol M. et al. Noninvasive cerebral oxygenation may predict outcome in patients undergoing aortic arch surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2010, vol. 141, pp. 815-821.
30. Fish K.J., Helms K.N., Sernquist F.H. et al. A prospective, randomized study of the effects of prostacyclin on neuropsychologic dysfunction after coronary artery operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1987, vol. 93, pp. 609-615.
31. Fisher U.M., Weissenberger W.K., Warters R.D. et al. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion*, 2002, vol. 17, pp. 401-406.
32. Fox L.S., Blackstone E.H., Kirklin J.W. et al. Relationship of brain blood flow and oxygen consumption to perfusion flow rate during profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. An experimental study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1984, vol. 87, pp. 658-664.
33. Franssen E., Maessen J., Dentemer M. et al. Impact of blood transfusion on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest*, 1999, vol. 116, pp. 1233-1239.
34. Gardner T.J., Horneffer P.J., Manolio T.A. et al. Stroke following coronary artery bypass grafting. A ten-year study. *Ann. Thorac. Surg.*, 1985, vol. 40, pp. 574-581.
35. Gibbon J.H.Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn. Med.*, 1954, vol. 37, pp. 171-185.
36. Gold J.P., Charlson M.E., Williams-Russo P. et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1995, vol. 110, pp. 1302-1311.
37. Goto T., Yoshitake A., Baba T. et al. Cerebral ischemic disorders and cerebral oxygen balance during cardiopulmonary bypass surgery: preoperative evaluation using magnetic resonance imaging and angiography. *Anesth. Analg.*, 1997, vol. 84, pp. 5-11.
38. Gottesman R.F., Sherman P.M., Grega M.A. et al. Watershed strokes after cardiac surgery: diagnosis, etiology, and outcome. *Stroke*, 2006, vol. 37, pp. 2306-2311.
39. Govier A.V., Reves J.G., McKay R.D. et al. Factors and their influence on regional cerebral blood flow during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 1984, vol. 38, pp. 592-600.
40. Grocott H.P. Blood pressure during cardiopulmonary bypass: how low is too low? *Anesth. Analg.*, 2012, vol. 114, no. 3, pp. 488-490.
41. Grocott H.P., Davie S., Fedorow C. Monitoring of brain function in anesthesia and intensive care. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2010, vol. 23, pp. 759-764.
42. Grocott H.P., Homi H.M., Puskas F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: revisiting etiology. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2005, vol. 9, pp. 123-129.
43. Grocott H.P. Avoid hypotension and hypoxia: an old anesthetic adage with renewed relevance from cerebral oximetry monitoring. *Can. J. Anaesth.*, 2011, vol. 58, pp. 697-702.
44. Habib R.H., Zacharias A., Schwann T.A. et al. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2003, vol. 125, pp. 1438-1450.
45. Habib R.H., Zacharias A., Schwann T.A. et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcomes. *Crit. Care Med.*, 2005, vol. 33, pp. 1749-1756.
46. Hajjar L.A., Vincent J.L., Galas E.R. et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, vol. 304, pp. 1559-1567.
47. Hartman G.S., Yao F.S.F., Bruefach M. et al. Severity of atheromatous disease diagnosed by transesophageal echocardiography predicts stroke and other outcomes associated with coronary artery surgery: a prospective study. *Anesth. Analg.*, 1996, vol. 83, pp. 701-708.

48. Hill S.E., van Wermeskerken G.K., Lardenoye J.W. et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery. Part I. In-hospital mortality. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, vol. 69, pp. 1070-1076.
49. Javid H., Tufo H.M., Najafi H. et al. Neurologic abnormalities following open heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc.*, 1969, vol. 58, pp. 502-509.
50. Jewell A.E., Akowuah E.F., Suvarna S.K. et al. A prospective randomised comparison of cardiotomy suction and cell saver for recycling shed blood during cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2003, vol. 23, pp. 633-636.
51. Johnson R.G., Thurer R.L., Kruskall M.S. et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1992, vol. 104, pp. 307-314.
52. Joshi B., Ono M., Brown C. et al. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.*, 2012, vol. 114, pp. 503-510.
53. Karkouti K., Beattie W.S., Wijeyesundera D.N. et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2005, vol. 129, pp. 391-400.
54. Karkouti K., Djaiani G., Borger M.A. et al. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2005, vol. 80, pp. 1381-1387.
55. Karkouti K., Wijeyesundera D.N., Yau T.M. et al. Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients. *Anesthesiology*, 2011, vol. 115, pp. 523-530.
56. Kincaid E.H., Jones T.J., Stump D.A. et al. Processing scavenged blood with a cell saver reduces cerebral lipid microembolization. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, vol. 70, pp. 1296-1300.
57. Koch C.G., Li L., Duncan A.I. et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit. Care Med.*, 2006, vol. 34, pp. 1608-1616.
58. Koch C.G., Li L., Duncan A.I. et al. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann. Thorac. Surg.*, 2006, vol. 81, pp. 1650-1657.
59. Kolkka R., Hilberman M. Neurologic dysfunction following cardiac operation with low-flow, low-pressure cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, vol. 79, pp. 432-437.
60. Kuduvali M., Oo A.Y., Newall N. et al. Effect of perioperative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2005, vol. 27, pp. 592-598.
61. Larsen F.S., Olsen K.S., Hansen B.A. et al. Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke*, 1994, vol. 25, pp. 1985-1988.
62. Lassen N.A. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol. Rev.*, 1959, vol. 39, pp. 183-238.
63. Leal-Noval S.R., Jara-Lopez I., Garcia-Garmendia J.L. et al. Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgical patients. *Anesthesiology*, 2003, vol. 98, pp. 815-822.
64. Lee L.W.Jr., Brady M.P., Rowe J.M. et al. Effects of extracorporeal circulation upon behavior, personality, and brain function. II. Hemodynamic, metabolic, and psychometric correlations. *Ann. Surg.*, 1971, vol. 173, pp. 1013-1023.
65. Lilleaasen P. Moderate and extreme haemodilution in open heart surgery. *Scand. J. Cardiovasc. Surg.*, 1977, vol. 11, pp. 97-103.
66. Lowenstein E. Blood conservation in open heart surgery. *Cleve Clin. Q.*, 1981, vol. 48, pp. 112-125.
67. Mackay J.H., Feerick A.E., Woodson L.C. et al. Increasing organ blood flow during cardiopulmonary bypass in pigs: comparison of dopamine and perfusion pressure. *Crit. Care Med.*, 1995, vol. 23, pp. 1090-1098.
68. Mathew J.P., Mackensen G.B., Phillips-Bute B. et al. Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly. *Anesthesiology*, 2007, vol. 107, pp. 577-584.
69. Murkin J.M., Adams S.J., Novick R.J. et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth. Analg.*, 2007, vol. 104, pp. 51-58.
70. Murkin J.M., Farrar J.K., Tweed W.A. et al. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂. *Anesth. Analg.*, 1987, vol. 66, pp. 825-832.
71. Murkin J.M. Cerebral oximetry: monitoring the brain as the index organ. *Anesthesiology*, 2011, vol. 114, pp. 12-13.
72. Murphy G.J., Pike K., Rogers C.A. et al. TITRe2 Investigators Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, no. 11, pp. 997-1008.
73. Murphy G.J., Reeves B.C., Rogers C.A. et al. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*, 2007, vol. 116, pp. 2544-2552.
74. Murphy G.J., Rizvi S.I., Battaglia F. et al. A pilot randomized controlled trial of the effect of transfusion-threshold reduction on transfusion rates and morbidity after cardiac surgery. *Transfus Altern. Transfus. Med.*, 2007, vol. 9, suppl. 1. pp. 41-42.
75. Murphy G.S., Hessel E.A.II, Groom R.C. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth. Analg.*, 2009, vol. 108, pp. 1394-1417.
76. Murphy M.F., Murphy G.J., Gill R. et al. National comparative audit of blood transfusion: 2011 audit of blood transfusion in adult cardiac surgery. Birmingham, United Kingdom: National Health Service, 2013.
77. Murphy P.J., Connery C., Hicks G.L. et al. Homologous blood transfusion as a risk factor for postoperative infection after coronary artery bypass graft operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1992, vol. 104, pp. 1092-1099.
78. Napolitano L.M., Kurek S., Luchette F.A. et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit. Care Med.*, 2009, vol. 37, pp. 3124-3157.
79. Newman M.F., Kramer D., Croughwell N.D. et al. Differential age effects of mean arterial pressure and re-warming on cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anesth. Analg.*, 1995, vol. 81, pp. 236-242.
80. O'Dwyer C., Woodson L.C., Conroy B.P. et al. Regional perfusion abnormalities with phenylephrine during normothermic bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 1997, vol. 63, pp. 728-735.
81. Olsen K.S., Svenden L.B., Larsen F.S. et al. Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism, and autoregulation in healthy humans. *Br. J. Anaesth.*, 1995, vol. 75, pp. 51-54.
82. Ottino G., Paulis R., Pansini S. Major sternal wound infection after open-heart surgery: a multi-varient analysis of risk factors in 2579 consecutive operative procedures. *Ann. Thorac. Surg.*, 1987, vol. 44, pp. 173-179.
83. Punjabi P.P., Taylor K.M. The science and practice of cardiopulmonary bypass: From cross circulation to ECMO and SIRS. *Global Cardiology Science and Practice*. 2013, vol. 82, pp. 249-260.
84. Ranucci M., Biagioli B., Scolletta S. et al. Lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass impairs the outcome in coronary surgery. *Tex. Heart Inst. J.*, 2006, vol. 33, pp. 300-305.
85. Ranucci M., Conti D., Castelvécchio S. et al. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in nontransfused patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 2010, vol. 89, pp. 11-17.
86. Reeves B.C., Murphy G.J. Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac surgery. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2008, vol. 23, pp. 607-612.
87. Reich D.L., Bodian C.A., Krol M. et al. Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Anesth. Analg.*, 1999, vol. 89, pp. 814-822.
88. Rogers A.T., Prough D.S., Roy R.C. et al. Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of alterations in perfusion flow rate during hypothermic cardiopulmonary bypass in man. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1992, vol. 103, pp. 363-368.
89. Sakwa M.P., Emery R.W., Shannon F.L. et al. Coronary artery bypass grafting with a minimized cardiopulmonary bypass circuit: a prospective, randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2009, vol. 137, pp. 481-485.
90. Schell R.M., Kern F.H., Greeley W.J. et al. Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.*, 1993, vol. 76, pp. 849-865.
91. Schwartz A.E., Sandhu A.A., Kaplon R.J. et al. Cerebral blood flow is determined by arterial pressure and not cardiopulmonary bypass flow rate. *Ann. Thorac. Surg.*, 1995, vol. 60, pp. 165-170.
92. Shehata N., Burns L.A., Nathan H. et al. A randomized controlled pilot study of adherence to transfusion strategies in cardiac surgery. *Transfusion*, 2012, vol. 52, pp. 91-99.
93. Siepe M., Pfeiffer T., Gieringer A. et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2011, vol. 40, pp. 200-207.

94. Slogoff S., Reul G.J., Keats A.S. et al. Role of perfusion pressure and flow in major organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 1990, vol. 50, pp. 911-918.
95. Soma Y., Hirotoni T., Yozu R. et al. Aclinical study of cerebral circulation during extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1989, vol. 97, pp. 187-193.
96. Sotaniemi K.A., Juolasmas A., Hokkanen E.T. Neuropsychologic outcome after open-heart surgery. *Arch. Neurol.*, 1981, vol. 38, pp. 2-8.
97. Stammers A.H., Mejak B.L. An update on perfusion safety: does the type of perfusion practice affect the rate of incidents related to cardiopulmonary bypass? *Perfusion*, 2001, vol. 16, pp. 189-198.
98. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: the modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug induced hypotension. *Circulation*, 1976, vol. 53, pp. 720-727.
99. Sungurtekin H., Boston U.S., Cook D.J. Bypass flow, mean arterial pressure, and cerebral perfusion during cardiopulmonary bypass in dogs. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2000, vol. 14, pp. 25-28.
100. Swaminathan M., Philips-Bute B.G., Conlon P.J. et al. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2003, vol. 76, pp. 784-792.
101. Tanaka J., Shiki K., Asou T. et al. Cerebral autoregulation during deep hypothermic nonpulsatile cardiopulmonary bypass with selective cerebral perfusion in dogs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1988, vol. 95, pp. 124-132.
102. Tufo H.M., Ostfeld A.M., Shekelle R. Central nervous system dysfunction following open heart surgery. *JAMA*, 1970, vol. 212, pp. 1333-1340.
103. van Wermeskerken G.K., Lardenoye J.W., Hill S.E. et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery. Part II. Neurologic outcome. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, vol. 69, pp. 1077-1083.
104. Vretzakis G., Kleitsaki A., Stamoulis K. et al. The impact of fluid restriction policy in reducing the use of red blood cells in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol. Belg.*, 2009, vol. 60, pp. 221-228.
105. Waldermar G., Schmidt J.F., Andersen A.R. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition and cerebral blood flow autoregulation in normotensive and hypertensive man. *J. Hypertens.*, 1989, vol. 7, pp. 229-235.
106. Walpoth B.H., Eggensperger N., Hauser S.P. et al. Effects of unprocessed and processed cardiopulmonary bypass blood retransfused into patients after cardiac surgery. *Int. J. Artif. Organs.*, 1999, vol. 22, pp. 210-216.