

# Вибір стратегії гемотрансфузії при тяжкій черепно-мозковій травмі

Д. В. Оленюк<sup>1B,C,D</sup>, О. В. Царьов<sup>1A,E,F</sup>

Дніпровський державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) залишається однією з провідних причин тривалої втрати працездатності та інвалідизації, особливо в осіб молодого та середнього віку. Один із головних напрямів лікування пацієнтів із ЧМТ – запобігання розвитку вторинного пошкодження головного мозку внаслідок системної дисфункції, де важливе місце належить анемії. Анемію вважають маркером тяжкості захворювання у пацієнтів у критичному стані, вона включена до переліку параметрів для прогнозування ризику в відділеннях інтенсивної терапії. Однак зв'язок між анемією та несприятливими наслідками у пацієнтів із ЧМТ є суперечливим.

**Мета роботи** – проаналізувати вплив анемії на перебіг тяжкої ЧМТ, визначити роль, яку анемія відіграє в патофізіологічних механізмах пошкодження головного мозку, розвитку ускладнень, асоційованих із гемотрансфузією, оцінити різні стратегії гемотрансфузії (ліберальну та рестриктивну) та їхній вплив на результати лікування, враховуючи індивідуальну толерантність до анемії.

У результаті досліджень встановлено, що рестриктивна стратегія гемотрансфузії може бути корисною для уникнення ускладнень і скорочення тривалості перебування у стаціонарі. Однак досі немає чітких доказів щодо оптимальних рівнів гемоглобіну для початку гемотрансфузії, і тому необхідні подальші клінічні дослідження. Запровадження мультимодального нейромоніторингу дає змогу оцінити нові підходи до оцінювання індивідуальних порогів гемоглобіну. Використання цих методів може допомогти ідентифікувати пацієнтів зі збільшеним ризиком ускладнень та визначити оптимальні стратегії управління анемією в них.

**Висновки.** Оскільки проблема толерантності до анемії в пацієнтів із тяжкою ЧМТ надалі залишається дискусійною, а визначення порогових значень гемоглобіну для початку гемотрансфузії в цієї групи пацієнтів потребує продовження досліджень, особливу увагу необхідно приділяти індивідуальному підходу до ухвалення рішень про трансфузію еритроцитів, зокрема врахуванню клінічного статусу пацієнта та супутніх патологій. Завжди треба оцінювати ризик можливого поглиблення пошкодження головного мозку, асоційованого з анемією, внаслідок погіршення церебральної оксигенації порівняно з ризиком розвитку ускладнень, асоційованих із гемотрансфузією.

**Ключові слова:**  
черепно-мозкова травма, анемія, гемотрансфузія, інтенсивна терапія.

**Запорізький медичний журнал.**  
2024. Т. 26, № 4(145).  
С. 313-317

**\*E-mail:**  
resuscitation9@gmail.com

## The choice of blood transfusion strategy in severe traumatic brain injury

D. V. Oleniuk, O. V. Tsarov

Traumatic brain injury (TBI) remains one of the leading causes of long-term disability, especially among young and middle-aged people. One of the main directions of treatment for patients with TBI is to prevent the development of secondary brain damage due to systemic dysfunction. Anemia occupies an important place among them. Anemia is considered a marker of illness severity in critically ill patients and is included in the list of parameters for risk prediction in intensive care units. However, the relationship between anemia and adverse outcomes in patients with TBI is controversial.

**Aim.** The purpose of the work is to analyze the effect of anemia on the course of severe TBI, to determine the position of anemia in the pathophysiological mechanisms of brain damage, the development of blood transfusion-associated complications, to evaluate different blood transfusion strategies (liberal and restrictive) and their impact on treatment results, taking into account individual tolerance to anemia.

Studies suggest that the restrictive transfusion strategy could be useful in reducing complications and length of hospital stay. However, the lack of clear evidence for optimal hemoglobin levels as a trigger to initiate blood transfusions reinforces the need for further clinical studies. The use of multimodal neuromonitoring allows to evaluate the latest approaches to assessing individual hemoglobin thresholds. These methods could help in identifying patients at increased risk of complications and determining optimal strategies to manage anemia.

**Conclusions.** The problem of tolerance to anemia in patients with severe TBI remains a controversial topic, and determining hemoglobin thresholds for blood transfusion in this group of patients requires further studies, special attention should therefore be paid to an individual approach to resolving the issue of red blood cell transfusion, in particular, integrating clinical status of a patient and concomitant pathology. The risk of possible brain damage worsening associated with anemia due to deterioration of cerebral oxygenation should always be weighed against the risk of developing transfusion-associated complications.

**Keywords:**  
traumatic brain injury, blood transfusion, anemia, intensive care.

**Zaporozhye Medical Journal.**  
2024;26(4):313-317

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з глобальних проблем сучасної медицини. Щороку понад 50 мільйонів людей отримують ЧМТ. Це пов'язано з активними процесами урбанізації, впровадженням сучасних технологій, дорожньо-транспортними пригодами, інтенсивними військовими конфліктами та з іншими факторами [1,2].

ЧМТ – одна з основних причин смертності осіб молодого віку та тривалої інвалідності. Це група найтяжчих пацієнтів, яких зазвичай госпіталізують у відділення інтенсивної терапії; під час лікування вони потребують значних людських, фармакологічних ресурсів, а також використання дорогих матеріально-технічних засобів [3].

Після первинної травми основною парадигмою ведення нейроореанімаційних пацієнтів є запобігання розвитку вторинного пошкодження головного мозку. Гостро пошкоджений мозок чутливий до системних дисфункцій, як-от гіпотензія, гіпоксемія, анемія, гіпертермія, що можуть поглибити нейрональне пошкодження [4,5,6,7]. Одним із важливих факторів у розвитку вторинних пошкоджень є порушення транспорту та доставки кисню до головного мозку [8,9,10]. Тому анемія в гострому періоді госпіталізації потребує особливої уваги клініцистів, а управління гемотрансфузією в пацієнтів із ЧМТ є однією з ключових складових інтенсивної терапії [11].

## Мета роботи

Проаналізувати вплив анемії на перебіг тяжкої ЧМТ, визначити роль, яку анемія відіграє в патофізіологічних механізмах пошкодження головного мозку, розвитку ускладнень, асоційованих із гемотрансфузією, оцінити різні стратегії гемотрансфузії (ліберальну та рестриктивну) та їхній вплив на результати лікування, враховуючи індивідуальну толерантність до анемії.

Починаючи зі статті R. C. Adam та J. S. Lundy «Anesthesia in cases of poor risk: Some suggestions for decreasing the risk», яка була опублікована у 1942 році, протягом наступних 60 років рівень гемоглобіну <100 г/л вважали показанням до призначення трансфузії еритроцитів. Нині такий підхід визначають як ліберальну стратегію гемотрансфузії. Відносно нещодавно показано безпечність та оптимальність використання як тригера рівня гемоглобіну  $\leq 70$  г/л, що стало так званою рестриктивною стратегією гемотрансфузії. У низці досліджень показано: використання ліберальної стратегії може бути пов'язане з розвитком ускладнень і продовженим перебуванням у стаціонарі [12,13].

Досі немає доказової бази, що чітко визначала б цільові рівні гемоглобіну (Hb) як тригер для початку гемотрансфузії в пацієнтів із тяжкою ЧМТ. Продовжують клінічні дослідження, спрямовані на порівняння ліберальної та рестриктивної стратегій гемотрансфузії для визначення оптимальних значень гемоглобіну для підвищення шансів на сприятливе функціональне та нейрокогнітивне відновлення [14].

Анемію нерідко діагностують у хворих із ЧМТ, і майже половина з них отримує гемотрансфузію. Анемію в таких пацієнтів можуть спричинити кілька факторів, з-поміж них втрата еритроцитів власне через травму, зниження кровотворення, втрата еритроцитів через часті взяття крові, зниження виживання еритроцитів і розвиток гемодилуції, зумовленої інфузійною терапією [13,15,16].

Концентрація Hb – один із показників оксигенації головного мозку. Доставка кисню ( $DO_2$ ) у мозок характеризується вмістом артеріального кисню ( $CaO_2$ ) та мозковим кровотоком (CBF):  $DO_2 = CaO_2 \times CBF$ , де  $CaO_2 = (Hb \times SaO_2 \times 1,39) + PaO_2$ . Мозковий кровотік визначається серцевим викидом і розміром церебральних судин. Згідно з рівнянням, значне зниження гемоглобіну може призвести до зниження  $DO_2$  у мозку і спричинити тканинну гіпоксію, особливо якщо компенсаторні механізми, спрямовані на підтримку тканинної оксигенації, не працюють. У відповідь на анемію збільшується серце-

вий викид завдяки активації каротидних та аортальних хеморецепторів. Це призводить до збільшення частоти серцевих скорочень і ударного об'єму лівого шлуночка для збільшення мозкового кровотоку [8,17,18].

Церебральна вазодилатація відбувається внаслідок збільшеної продукції оксиду азоту (NO) ендотеліальними клітинами та периваскулярними нейронами для поліпшення мозкового кровотоку та збереження доставки кисню. Інші супутні механізми включають збільшення екстракції  $O_2$  тканиною головного мозку та зниження в'язкості крові, що збільшує венозне повернення і знижує системний судинний опір для покращення перфузії мікроциркуляторного русла [8,19].

У здорових людей ці компенсаторні механізми підтримують оксигенацію головного мозку до досягнення критичного порогового значення гемоглобіну, який становить 50–60 г/л; при показниках, що нижчі за ці, виникає тканинна гіпоксія з прогресивним зниженням доставки кисню [20].

У більшості пацієнтів із тяжкою ЧМТ виникають порушення церебральної ауторегуляції мозкового кровотоку. Втрата ауторегуляції призводить до порушення компенсаторних механізмів, спричиняючи поступове розширення судин і зниження  $CaO_2$ . У дослідженнях з використанням комп'ютерної томографії показано, що глобальне зниження мозкового кровотоку відбувається протягом кількох годин після ЧМТ; це ще більше погіршує здатність мозку до компенсації [20]. Внаслідок цього максимальний церебральний кровотік може бути досягнутий при вищих порогових значеннях Hb (~90 г/л), а порушений цереброваскулярний резерв є недостатнім для підтримки адекватної доставки кисню нижче за цей рівень гемоглобіну [13,21].

Черепно-мозкова травма може супроводжуватись гемодинамічною нестабільністю через крововилив або нейрогенну серцеву недостатність, котрі обмежують здатність збільшувати серцевий викид для компенсації зниження  $CaO_2$  [8].

За даними низки досліджень, у більшості пацієнтів із ЧМТ гемотрансфузія збільшує рівень оксигенації головного мозку. Важливо, що трансфузія може підвищувати церебральну оксигенацію, але не покращує церебральний метаболізм. Зауважимо, що рівень гемоглобіну не є інформативним показником адекватності тканинної оксигенації [14,22].

Так, згідно з результатами дослідження, приріст парціального тиску кисню у тканині головного мозку ( $PbtO_2$ ) після гемотрансфузії не залежав від рівня церебрального перфузійного тиску, але прямо пропорційно корелював із приростом концентрації гемоглобіну, обернено пропорційно – з базальною церебральною оксигенацією. Отже, у пацієнтів з анемією і низьким рівнем  $PbtO_2$  (<15 mm Hg) гемотрансфузія має сприятливіший ефект [13,20].

Анемію вважають маркером тяжкості захворювання в пацієнтів у критичному стані; вона включена до переліку параметрів для прогнозування ризику у відділеннях інтенсивної терапії. Однак зв'язок між анемією та несприятливими наслідками у пацієнтів із ЧМТ є суперечливим [23].

Є чітка клінічна рекомендація, що рівень Hb  $\leq 70$  г/л зумовлює необхідність гемотрансфузії у критичних пацієнтів.

ентів із тяжкою ЧМТ [20]. Проте точний поріг рівня гемоглобіну між 70–100 г/л залишається спірним питанням.

Важливим фактором, що впливає на ухвалення рішення про призначення гемотрансфузії є наявність тяжких екстракраніальних травм. Це показано у ретроспективному багатоцентровому когортному дослідженні [24], під час якого автори проаналізували 7062 випадки середньої та тяжкої ЧМТ, із них 1991 пацієнт отримав принаймні одну дозу еритроцитів. Гемотрансфузія у 61 % випадків, що проаналізовані в цьому дослідженні, пов'язана з тяжкими екстракраніальними пошкодженнями. Такі фактори, як жіноча стать, коагулопатія, сепсис, кровотеча, гіповолемічний шок, інші супутні захворювання значно збільшували потребу в трансфузії еритроцитів. Встановили, що смертність, ускладнення, термін перебування у стаціонарі збільшені в пацієнтів, яким здійснили гемотрансфузію [25,26].

Крім того, вивчали вплив анемії та трансфузії еритроцитів у пацієнтів з ізольованою ЧМТ. У дослідженнях, що здійснені за участю і дорослих, і дітей з ізольованою ЧМТ, встановили, що гемотрансфузія пов'язана з вищою смертністю. Втім, у результаті багатофакторного аналізу зробили висновок: саме трансфузія еритроцитів, а не власне анемія вплинула на перебіг і результат лікування. У зв'язку з цим автори рекомендували уникати використання ліберальної стратегії гемотрансфузії [27,28].

Використання високого тригерного порогу для гемотрансфузії (100 г/л) у пацієнтів із тяжкою ЧМТ асоціювалося з геморагічним прогресуванням травми, спричиняючи підвищення рівня смертності. Як геморагічне прогресування травми слід визначати виникнення нових гематом або збільшення тих, що вже є, ескалацію медикаментозного лікування чи потребу в хірургічному втручанні [27].

У рандомізованому клінічному дослідженні порівнювали ефекти еритропоетину та двох порогів рівня гемоглобіну для початку гемотрансфузії (70 г/л порівняно з 100 г/л) на неврологічне відновлення після ЧМТ (n = 200). Сприятливе неврологічне відновлення зафіксовано у 43 % випадків у разі використання тригера гемотрансфузії, що становив 70 г/л, порівняно з 33 % пацієнтів у групі, де тригером визначено поріг гемоглобіну 100 г/л. Ба більше, зареєстрована більша частота тромбоемболічних ускладнень у разі застосування ліберальної стратегії гемотрансфузії порівняно з рестриктивною (22 % проти 8 %). Зауважимо, проте, що кількість пацієнтів, залучених до дослідження, відносно невелика [27].

Слід наголосити, що в рекомендаціях з лікування черепно-мозкової травми «Brain Trauma Foundation» 2016 року немає коментарів щодо цільових значень гемоглобіну для початку гемотрансфузії [29].

Здійснили міжнародне опитування серед п'яти товариств з інтенсивної терапії з різних регіонів світу [30]. Мета цього опитування – визначити концентрацію гемоглобіну, еритроцитів і пороги гемотрансфузії в пацієнтів із гострою ЧМТ. Проаналізували дані 868 пацієнтів. Понад половина клініцистів (54 %) повідомили, що тригер для початку гемотрансфузії в пацієнтів із ЧМТ, який вони використовують у відділеннях інтенсивної терапії, – рівень гемоглобіну 70–80 г/л. Втім чимало лікарів не призначали гемотрансфузію при фіксованому

порозі гемоглобіну, а коригували тригер трансфузії на підставі додаткових факторів. Причина надання переваги рестриктивній стратегії гемотрансфузії – ризик виникнення ускладнень, що пов'язані з трансфузією еритроцитів, зокрема гострого пошкодження легень, асоційованого з трансфузією (TRALI), інфекцій та зміненої імунної відповіді. Інші клініцисти повідомили про використання інших рівнів гемоглобіну для початку гемотрансфузії в пацієнтів із ЧМТ: 22 % – рівень Hb  $\leq$ 70 г/л; 28 % –  $\leq$ 80 г/л; 23 % –  $\leq$ 90 г/л, 27 % – 100 г/л. Підвищення порогового рівня гемоглобіну пов'язане з нецеребральними та церебральними факторами. Нецеребральні фактори включали ішемічну хворобу серця, активну кровотечу та низьку сатурацію. Серед церебральних факторів найбільше уваги приділили показнику оксигенації тканин мозку (PbtO<sub>2</sub> <15 мм рт. ст.). Інші фактори, що впливали на тактику переливання, передбачали континентальне розташування, основну спеціальність лікаря та досвід роботи. Цікаво, що 60 % дослідників вважають за необхідне здійснення клінічних досліджень для порівняння лише рестриктивної та ліберальної стратегій при пошкодженні мозку, а 40 % пропонують порівнювати рестриктивну стратегію зі стратегією під контролем нейромоніторингу.

У 66 європейських центрах нейротравми, які брали участь у проєкті CENTER-TBI, здійснили опитування, спрямоване на опис чинних підходів до трансфузії еритроцитів у пацієнтів із ЧМТ [31]. Клініцисти з 26 (41 %) центрів зазначили цільовий рівень Hb 70–90 г/л, а з 38 (59 %) закладів – понад 90 г/л. Отже, в європейських відділеннях інтенсивної терапії з питань трансфузії крові в пацієнтів із нейротравмою досі немає консенсусу щодо цільового рівня гемоглобіну.

В іншому опитуванні лікарів встановили: головними факторами, що вплинули на необхідність призначення трансфузії еритроцитів у пацієнтів із тяжкою ЧМТ, були наявність поєднаної травми та геморагічного шоку, дані нейромоніторингу, планова операція. Нині немає ustalених клінічних доказів і рекомендацій, і це спричинило невизначеність щодо стратегій трансфузії еритроцитів у цих пацієнтів. Вважають, що різниця клінічних підходів щодо оптимальної стратегії трансфузії крові передусім обґрунтована саме відсутністю чітких клінічних доказів і рекомендацій. Для визначення оптимальних стратегій гемотрансфузії в пацієнтів із ЧМТ необхідні нові рандомізовані контрольовані дослідження [32].

Нині продовжують дослідження для визначення оптимального рівня Hb для його підтримки в пацієнтів із ЧМТ. Так, здійснюють випробування NEMOTION (NCT03260478), у якому беруть участь пацієнти з ЧМТ (неврологічний дефіцит за шкалою ком Глазго  $\leq$ 12 балів) і рівнем Hb  $\leq$ 100 г/л. Заплановане дослідження з вибіркою 712 пацієнтів, яких поділили на дві зіставні групи: перша – з використанням тригера до гемотрансфузії за рівнем Hb  $\leq$ 100 г/л, друга – Hb  $\leq$ 70 г/л. Автори планують оцінити рівень летальності, якість життя та неврологічний статус через 6 місяців [33].

Ще одне велике дослідження TRAIN схвалено Європейським товариством медицини інтенсивної терапії (ESCIM). Автори рандомізували пацієнтів із гострим пошкодженням головного мозку (ЧМТ, субарахноїдальним крововиливом і внутрішньомозковим крововиливом),

оцінку за шкалою ком Глазго <12 балів і рівнем гемоглобіну  $\leq 90$  г/л у перші 10 днів після госпіталізації. Пацієнтів, які залучені до дослідження, поділено на 2 групи: з використанням рестриктивної стратегії, що орієнтована на рівень гемоглобіну понад 70 г/л, або ліберальної з рівнем гемоглобіну більше ніж 90 г/л. Набір розпочався у 2016 р., упродовж наступних 4 років залучено 4610 пацієнтів (зокрема 2000 пацієнтів із ЧМТ). Публікація результатів планується протягом 2023–2024 років [34].

Дуже важливий, на наш погляд, напрям сучасних досліджень, що мають на меті визначення валідних маркерів відсутності толерантності до анемії в пацієнтів у критичних станах, ґрунтується на оцінюванні системних параметрів адекватності тканинної оксигенації, до яких належать показник екстракції кисню тканинами ( $O_2ER$ ) та рівень лактату. Так, показник  $O_2ER$  становить у нормі 0,2–0,3 і вказує, що лише 20–30% кисню, доставленого в системні капіляри, поглинається тканинами. Досягнення  $O_2ER$ , що дорівнює 0,5–0,6, свідчить про виникнення дизоксії, тобто залежність споживання кисню тканинами від його доставки. Отже, рівень  $O_2ER = 0,5$  можна використовувати як показник, що свідчить про необхідність призначення трансфузії еритроцитів, тобто як тригер гемотрансфузії.

## Висновки

1. Анемія у пацієнтів із тяжкою ЧМТ залишається темою наукових дискусій.
2. Визначення порогових значень гемоглобіну для початку гемотрансфузії у таких пацієнтів потребує продовження досліджень.
3. Завжди треба оцінювати ризик можливого поглиблення пошкодження головного мозку, асоційованого з анемією, внаслідок погіршення церебральної оксигенації порівняно з ризиком розвитку ускладнень, асоційованих із гемотрансфузією.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Дніпровського державного медичного університету «Розробка та удосконалення технологій підвищення безпеки анестезії, лікування болю та індивідуалізованої інтенсивної терапії у пацієнтів в критичних станах», держреєстрація № 0123U104848 (2024–2027).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 08.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 19.04.2024

Схвалено до друку / Accepted: 30.04.2024

## Відомості про авторів:

Оленюк Д. В., PhD аспірант каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0009-4596-9636

Царьов О. В., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2611-604X

## Information about the authors:

Oleniuk D. V., MD, PhD student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Tsarov O. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Dnipro State Medical University, Ukraine.

## References

1. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Med Clin North Am.* 2020;104(2):213-38. doi: 10.1016/j.mcna.2019.11.001
2. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):56-87. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30415-0
3. Soendergaard PL, Siert L, Poulsen I, Wood RL, Norup A. Measuring Neurobehavioral Disabilities Among Severe Brain Injury Survivors: Reports of Survivors and Proxies in the Chronic Phase. *Front Neurol.* 2019;10:51. doi: 10.3389/fneur.2019.00051
4. Tsarev AV. [Maintaining normothermia in intensive care of severe traumatic brain injury]. *Emergency Medicine.* 2018;0(4):99-103. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137865
5. Crupi R, Cordaro M, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Management of Traumatic Brain Injury: From Present to Future. *Antioxidants.* 2020;9(4):297. doi: 10.3390/antiox9040297
6. Dalby T, Wohl E, Dinsmore M, Unger Z, Chowdhury T, Venkatraghavan L. Pathophysiology of cerebral edema – A comprehensive review. *J Neuroanaesth Crit Care.* 2021;8:163-72. doi: 10.1055/s-0040-1721165
7. Postolache TT, Wadhawan A, Can A, Lowry CA, Woodbury M, Makkar H, et al. Inflammation in traumatic brain injury. *J Alheimers Dis.* 2020;74(1):1-28. doi: 10.3233/JAD-191150
8. Siwicki-Gieroba D, Robba C, Golacki J, Badenes R, Dabrowski W. Cerebral Oxygen Delivery and Consumption in Brain-Injured Patients. *J Pers Med.* 2022;12(11):1763. doi: 10.3390/jpm12111763
9. Freire MA, Rocha GS, Bittencourt LO, Falcao D, Lima RR, Cavalcanti JR. Cellular and Molecular Pathophysiology of Traumatic Brain Injury: What Have We Learned So Far? *Biology (Basel).* 2023;12(8):1139. doi: 10.3390/biology12081139
10. Mira RG, Lira M, Cerpa W. Traumatic Brain Injury: Mechanisms of Glial Response. *Front Physiol.* 2021;12:740939. doi: 10.3389/fphys.2021.740939
11. East JM, Viau-Lapointe J, McCredie VA. Transfusion practices in traumatic brain injury. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(2):219-26. doi: 10.1097/ACO.0000000000000566
12. Stolla M, Zhang F, Meyer MR, Zhang J, Dong JF. Current state of transfusion in traumatic brain injury and associated coagulopathy. *Transfusion.* 2019;59(S2):1522-8. doi: 10.1111/trf.15169
13. Montoya-Gacharna JV, Kendale S. Blood transfusion and traumatic brain injury. In: Scher CS, Kaye AD, Liu H, Perelman S, Leavitt S, editors. *Essentials of blood product management in anesthesia practice.* Berlin: Springer; 2021. p. 313-20. doi: 10.1007/978-3-030-59295-0\_30
14. Egea-Guerrero JJ, Garcia-Sáez I, Quintana-Díaz M. Trigger transfusion in severe traumatic brain injury. *Medicina Intensiva.* 2022;46(3):157-60. doi: 10.1016/j.medine.2021.12.003
15. Li S, Hafeez A, Noorulla F, Geng X, Shao G, Ren C, et al. Preconditioning in neuroprotection: From hypoxia to ischemia. *Prog Neurobiol.* 2017;157:79-91. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.01.001
16. Vanhala H, Junttila E, Kataja A, Huhtala H, Luostarinen T, Luoto T. Incidence and associated factors of anemia in patients with acute moderate and severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2022;37(3):629-37. doi: 10.1007/s12028-022-01561-9
17. Naumenko Y, Yuryshinets I, Zabenko Y, Pivneva T. Mild traumatic brain injury as a pathological process. *Heliyon.* 2023;9(7):e18342. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18342
18. Benghanem S, Mazeraud A, Azabou E, Chhor V, Shinotsuka CR, Claassen J, et al. Brainstem dysfunction in critically ill patients. *Crit Care.* 2020;24(1):5. doi: 10.1186/s13054-019-2718-9
19. Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A Review of the Molecular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg.* 2019;131:126-32. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.039
20. Anwar S, Bakhsh A, Manieanan S, Khan M. 1339 Haemoglobin threshold for red blood cell transfusion in traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Surgery.* 2021;108(Suppl 6):vi175. doi: 10.1093/bjs/zna259.658
21. Laflamme M, Haghbayan H, Lalu MM, Zarychanski R, Lauzier F, Boutin A, et al. Red blood cell transfusion in animal models of acute

- brain injuries: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2021;10(1):177. doi: [10.1186/s13643-021-01703-8](https://doi.org/10.1186/s13643-021-01703-8)
22. Zhang W, Du K, Chen X. Benefits of red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury. *Crit Care.* 2019;23(1):218. doi: [10.1186/s13054-019-2498-2](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2498-2)
  23. Ferrando-Vivas P, Jones A, Rowan KM, Harrison DA. Development and validation of the new ICNARC model for prediction of acute hospital mortality in adult critical care. *J Crit Care.* 2017;38:335-9. doi: [10.1016/j.jcrc.2016.11.031](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.11.031)
  24. Boutin A, Moore L, Lauzier F, Chassé M, English S, Zarychanski R, et al. Transfusion of red blood cells in patients with traumatic brain injuries admitted to Canadian trauma health centres: A multicentre cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(3):e014472. doi: [10.1136/bmjopen-2016-014472](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014472)
  25. Hatton GE, Brill JB, Tang B, Mueck KM, McCoy CC, Kao LS, et al. Patients with both traumatic brain injury and hemorrhagic shock benefit from resuscitation with whole blood. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2023;95(6):918-24. doi: [10.1097/TA.0000000000004110](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000004110)
  26. Park YH, Ryu DH, Lee BK, Lee DH. The association between the initial lactate level and need for massive transfusion in severe trauma patients with and without traumatic brain injury. *Acute Crit Care.* 2019;34(4):255-62. doi: [10.4266/acc.2019.00640](https://doi.org/10.4266/acc.2019.00640)
  27. Montgomery EY, Barrie U, Kenfack YJ, Edukugho D, Caruso JP, Rail B, et al. Transfusion Guidelines in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Currently Available Evidence. *Neurotrauma Rep.* 2022;3(1):554-68. doi: [10.1089/neur.2022.0056](https://doi.org/10.1089/neur.2022.0056)
  28. Chegondi M, Hernandez Rivera JF, Alkhoury F, Totapally BR. The need for blood transfusion therapy is associated with increased mortality in children with traumatic brain injury. *PLoS One.* 2023;18(1):e0279709. doi: [10.1371/journal.pone.0279709](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279709)
  29. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017;80(1):6-15. doi: [10.1227/NEU.0000000000001432](https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432)
  30. Badenes R, Oddo M, Suarez JI, Antonelli M, Lipman J, Citerio G, et al. Hemoglobin concentrations and RBC transfusion thresholds in patients with acute brain injury: An international survey. *Crit Care.* 2017;21(1):159. doi: [10.1186/s13054-017-1748-4](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1748-4)
  31. Huijben JA, van der Jagt M, Cnossen MC, Kruij MJ, Haitsma IK, Stocchetti N, et al. Variation in blood transfusion and coagulation management in traumatic brain injury at the intensive care unit: A survey in 66 neurotrauma centers participating in the collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury Study. *J Neurotrauma.* 2018;35(2):323-32. doi: [10.1089/neu.2017.5194](https://doi.org/10.1089/neu.2017.5194)
  32. Bonaventure PL, Lauzier F, Zarychanski R, Boutin A, Shemilt M, Saxena M, et al. Red blood cell transfusion in critically ill patients with traumatic brain injury: An international survey of physicians' attitudes. *Can J Anesth.* 2019;66:1038-48. doi: [10.1007/s12630-019-01369-w](https://doi.org/10.1007/s12630-019-01369-w)
  33. Turgeon AF, Fergusson DA, Clayton L, Patton MP, Zarychanski R, English S, et al. Haemoglobin transfusion threshold in traumatic brain injury optimisation (HEMOTION): A multicentre, randomised, clinical trial protocol. *BMJ Open.* 2022;12(10):e067117. doi: [10.1136/bmjopen-2022-067117](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067117)
  34. Taccone FS, Badenes R, Rynkowski CB, Bouzat P, Caricato A, Kurtz P, et al. TRansfusion strategies in Acute brain INjured patients (TRAIN): a prospective multicenter randomized interventional trial protocol. *Trials.* 2023;24(1):20. doi: [10.1186/s13063-022-07061-7](https://doi.org/10.1186/s13063-022-07061-7)