

## Аортокоронарное шунтирование у пациента с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (клиническое наблюдение)

А. Амендола<sup>1</sup>, Дж. Патерностер<sup>2\*</sup>, С. П. Паскале<sup>1</sup>, Р. Нуккорини<sup>1</sup>, М. Д'Амора<sup>2</sup>, Дж. Питтелла<sup>2</sup>, Р. Д'Асколи<sup>2</sup>, Ф. Престипино<sup>2</sup>, Дж. Луци<sup>2</sup>, М. Пиццутти<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Центр гематологии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток  
???????????????

<sup>2</sup> Областная больница Сан Карло, Потенца, Отделение сердечной хирургии и сердечно-сосудистой интенсивной терапии  
?????????

## Coronary Artery By-Pass Grafting in Patient With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (Case Report)

Angela Amendola<sup>1</sup>, Gianluca Paternoster<sup>2\*</sup>, Sara Pasquina Pascale<sup>1</sup>, Roberta Nuccorini<sup>1</sup>, Mauro D'Amora<sup>2</sup>, Giuseppe Pittella<sup>2</sup>, Riccardo D'Ascoli<sup>2</sup>, Filippo Prestipino<sup>2</sup>, Giampaolo Luzi<sup>2</sup>, Michele Pizzuti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hematology and HSC Transplant Center  
???????????????

<sup>2</sup> Department of Cardiac Surgery and Cardiovascular Intensive Care  
Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Potenza, Italy

**Для цитирования:** А. Амендола, Дж. Патерностер, С. П. Паскале, Р. Нуккорини, М. Д'Амора, Дж. Питтелла, Р. Д'Асколи, Ф. Престипино, Дж. Луци, М. Пиццутти. Аорто-коронарное шунтирование у пациента с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (2): 20–29. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-20-29> [На русск. и англ.]

**For citation:** Angela Amendola, Gianluca Paternoster, Sara Pasquina Pascale, Roberta Nuccorini, Mauro D'Amora, Giuseppe Pittella, Riccardo D'Ascoli, Filippo Prestipino, Giampaolo Luzi, Michele Pizzuti. Coronary Artery By-Pass Grafting in Patient With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (Case Report). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (2): 20–29. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-20-29> [In Russ. and Engl.]

### Резюме

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — клональное заболевание гемопоэтических стволовых клеток, которое проявляется гемолитической анемией, тромбозами и недостаточностью костного мозга. Пациент мужского пола 51 года с ПНГ в анамнезе, по поводу которой он получал лечение экулизумабом, поступил в больницу с жалобами на острую боль в грудной клетке и одышку. Поставили диагноз трехсосудистого поражения коронарного русла, по поводу чего запланировали проведение аортокоронарного шунтирования. Для того, чтобы избежать развития как тромбоза, так и кровотечения, в данном сложном клиническом случае, решили провести пациенту тромбоэластографическое исследование и использовать параметр R в качестве целевого при проведении антикоагулянтной терапии. При поддержании значений данного параметра в рамках 11–14 сек можно достичь оптимального баланса между риском тромбоза и кровотечения. Кроме того, во время оперативного вмешательства не наблюдали острого гемолиза, а для уменьшения риска развития внутрисосудистого гемолиза дополнительно назначили экулизумаб.

**Ключевые слова:** пароксизмальная ночная гемоглобинурия; экулизумаб; тромбоэластограмма

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

### Summary

Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is a clonal haematopoietic stem cell disease that presents with haemolytic anaemia, thrombosis and bone marrow failure. We report a case of a 51-year-old male with a history of PNH in treatment with Eculizumab admitted to our Hospital for acute chest pain and dyspnoea. The diagnosis was a triple vessel disease and patient was scheduled for coronary artery bypass grafting surgery. To balance the risk between thrombosis and bleeding in this particular clinical setting, we decided to use

#### Адрес для корреспонденции:

\*Джанлука Патерностер  
E-mail: paternostergianluca@gmail.com

#### Correspondence to:

\*Gianluca Paternoster  
E-mail: paternostergianluca@gmail.com

thromboelastography (TEG) as point of care solution and we used the R parameter as the target of our anticoagulant therapy. The R parameter between 11 and 14 sec can be used as a target value to balance the risk; in addition, there was no evidence of acute hemolysis during the surgery and supplemental dose of Eculizumab was administered in order to minimize any potential exacerbation of intravascular hemolysis.

**Keywords:** *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; eculizumab; thromboelastogram*

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-20-29

## Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — заболевание, обусловленное клональным нарушением гемопоэтических стволовых клеток, которое проявляется гемолитической анемией, тромбозами и недостаточностью костного мозга. Заболевание вызывается соматическими мутациями гена PIGA, сцепленного с X-хромосомой и отвечающего за биосинтез гликозилфосфатидилинозитольных (ГФИ) якорных белков. При возникновении указанной мутации развивается дефицит ГФИ якорных белков (в частности, CD55 и CD59), являющихся ингибиторами комплемента [1].

Снижение содержания CD55 и CD59 способствует повышенной склонности эритроцитов к внутрисосудистому гемолизу, что может привести к развитию тромбозов, сопровождающихся повышением риска осложнений и летального исхода.

Клинический диагноз ПНГ подтверждается выявлением отсутствия или резкого уменьшения числа ГФИ якорных белков в периферической крови с помощью проточной цитометрии [1–3].

ПНГ может развиваться как самостоятельное заболевание и в качестве осложнения других первичных заболеваний костного мозга, например, приобретенной апластической анемии или миелодиспластического синдрома.

Среди стратегий лечения заболевания наиболее перспективная — блокада терминального комплекса активации комплемента с помощью гуманизированного моноклонального антитела экулизумаба, высокоэффективного и единственного официально утвержденного таргетного препарата для лечения ПНГ [4].

Применение препарата сопровождается блокадой внутрисосудистого гемолиза, снижением тромботических осложнений [5–7] и улучшением выживаемости и качества жизни больных ПНГ.

У пациентов, получающих экулизумаб, которым проводят хирургическое вмешательство, важно следить за проявлениями заболевания сразу после проведения операции, поскольку на фоне многих факторов (переливание крови, применение препаратов для ане-

## Introduction

Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is a clonal haematopoietic stem cell (HSC) disease that presents with haemolytic anaemia, thrombosis and bone marrow failure. PNH is caused by somatic mutations in PIGA, an X-linked gene responsible for the biosynthesis of glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchors; PIGA mutations leads to a deficiency of GPI-anchored proteins, such as CD55 and CD59, which are both complement inhibitors [1].

The loss of CD55 and CD59 renders PNH erythrocytes susceptible to intravascular haemolysis which can lead to thrombosis, associated with increased morbidity and mortality.

Clinical diagnosis of PNH should be confirmed by detecting the absence or severe deficiency of GPI anchors with peripheral blood cell flow cytometry analysis [1–3].

PNH can arise de novo or evolve from other primary bone marrow disorders, such as acquired aplastic anaemia or myelodysplastic syndrome.

Therapeutic strategies include terminal complement blockade. Eculizumab, a humanized monoclonal antibody complement inhibitor, is highly effective and remains the only approved therapy for PNH [4].

Treatment can lead to resolution of intravascular haemolysis, reduction in thrombosis rate [5–7] and improved survival and quality of life in PNH patients.

In a patient receiving Eculizumab and undergoing a surgical procedure, it is important to monitor the disease manifestations soon after the procedure, because there are many factors that could lead to complement activation and disease manifestations such as transfusions, anesthetics and other concomitant drugs, inflammation or immune reaction due to infection. Moreover, supplemental dose of Eculizumab is sometimes required for additional support [8, 9].

A literature search via Pubmed revealed several case reports describing Eculizumab use in patients with PNH undergoing surgery including only one case of cardiopulmonary bypass [10]. We also identified two publications in which patients receiving Eculizumab treatment underwent extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy [11, 12].

стезии и других средств, воспалительные или иммунные реакции в ответ на инфекцию) у них могут развиваться активация комплемента и обострение ПНГ. Более того, для дополнительного обеспечения безопасности пациента иногда требуется дополнительное введение экулизумаба [8, 9].

Поиск в Pubmed выявил лишь несколько сообщений о случаях проведения хирургических вмешательств у пациентов с ПНГ, получающих экулизумаб, в том числе одно описание операции с использованием экстракорпорального кровообращения [10]. Также мы обнаружили 2 публикации, в которых пациенты, получающие экулизумаб, проходили лечение с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [11, 12].

### Клиническое наблюдение

Мужчина 51 года с ПНГ, по поводу которой он получал экулизумаб внутривенно (в/в) в дозе 900 мг 1 раз в 2 недели, поступил в нашу больницу с жалобами на острые боли в грудной клетке и одышку при физической нагрузке, развившиеся за 3 дня до госпитализации. ЭКГ при поступлении была в норме, уровень тропонина I — повышен (292 нг/л).

У пациента также имелись дислипидемия, ХОБЛ, выраженное ожирение (ИМТ 36,73, вес 100 кг, рост 165 см) и артериальная гипертензия.

По данным коронароангиографии выявили трехсосудистое поражение (гемодинамически значимое сужение просвета левой главной, правой и огибающей коронарных артерий). На трансторакальной эхокардиографии обнаружили сохранную глобальную сократительную функцию ЛЖ (фракция выброса ЛЖ 55%), гипертрофию ЛЖ, гипокинез межжелудочковой перегородки и базальных отделов ЛЖ, а также небольшую митральную регургитацию.

По данным ультразвукового исследования сонных артерий патологии не выявили.

Пациенту запланировали проведение аортокоронарного шунтирования.

Перед хирургическим вмешательством и после него пациенту провели общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и подсчетом числа ретикулоцитов, исследование уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гаптоглобина и общего билирубина с определением фракций. Результаты лабораторных исследований привели в таблице.

Кроме того, провели проточную цитометрию для оценки объема ПНГ-клона в гранулоцитах, моноцитах и эритроцитах из пробы периферической крови с добавлением ЭДТА (рис. 1).

**Хирургическое вмешательство.** Аортокоронарное шунтирование — стандартная хирурги-

### Case background

A 51-year-old male with a history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on 900 mg of Eculizumab administered via intravenous infusion every 14 days, was admitted to our hospital for acute chest pain and dyspnea on exertion which started three days before hospitalization, a normal ECG and increased cardiac troponin I (292 ng/L).

The patient also suffered from dyslipidaemia, COPD, severe obesity (BMI 36.73, with weight 100 kg and height 165 cm), and hypertension.

Angiogram showed a triple vessel disease (lesions in the left main coronary, right coronary and circumflex arteries) Transthoracic echocardiography demonstrated a preserved LV global systolic function (EF 55%), LV hypertrophy, and septum and basal hypokinesis. As well as minor mitral regurgitation.

No abnormalities on carotid ultrasound were revealed.

The patient was scheduled for coronary artery bypass grafting surgery.

Before and after the surgery, blood tests such as complete blood count, reticulocyte count, lactate dehydrogenase (LDH), haptoglobin level, total and fractionated bilirubin were performed, their results are shown in table.

Moreover, the assessment of the PNH clone size in granulocytes, monocytes, and red blood cells was done by flow cytometry using peripheral blood sample collected in EDTA as shown in fig. 1.

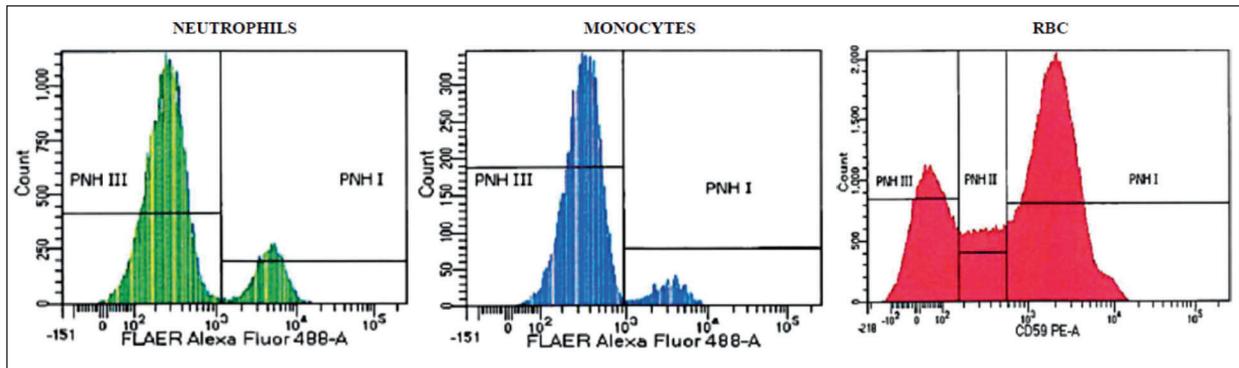
**Surgical technique.** Coronary artery bypass grafting (CABG) is the standard surgical technique used to treat multi-vessel coronary artery disease, supported by international guidelines (Class 1, Level A) [13-14]. In the described case, after the skin incision, chest was opened via longitudinal full median sternotomy, retrosternal tissue and pericardium were opened and heart was exposed with the origin of aorta and pulmonary artery. An asymmetric sternal retractor provided elevation of the left hemi-sternum during the harvesting of the mammary artery in skeletonized way. The same procedure was utilized for right mammary artery harvesting [15]. Simultaneously another surgeon identified the left great saphenous vein. Incision was started one centimetre above and laterally to the medial malleolus and the vein was cleared from the adventitia and connective tissue. After systemic heparinization a standard arterial cannula 20 Fr (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) and a two-stage atrial venous cannula 28–36 Fr (Medtronic, Minneapolis, MN) were inserted respectively in ascending aorta and right atrium. Cardiopulmonary bypass was established with roller pump (Jostra HL 20, Austin TX) and membrane oxygenator (Inspire 6F, Livanova/ Sorin Group USA, Arvada CO). Aortic cross-clamp was positioned in distal ascending

**Результаты анализа крови и время введения экулизумаба.**

**Patient's blood test results and Eculizumab dose.**

Parameters	Prior to surgery	Day of surgery	Post 1 day	Post 7 days	Post 14 days
Eculizumab dose, mg	—	900	—	—	900
Hemoglobin, g/dl	12.8	9.6	11	9.1	9.7
LDH, U/L	449	491	570	1589	408
Reticulocytes, ×1000	2	5.17	5.58	3.69	5.96
Haptoglobin, g/L	0.1	0.1	0.4	1.5	2.5
Bilirubin, total/direct, mg/dl	1/0.10	1.5/0.20	1.5/0.20	1.7/0.40	1.8/0.40

**Примечание.** LDH — ЛДГ; total/direct — общий/прямой; prior to surgery — до операции; day of surgery — день операции; post 1/7/14 days — дней после операции.



**Рис. 1.** Исследование размера ПНГ-клона в популяциях нейтрофилов, моноцитов и эритроцитов с помощью проточной цитометрии.

**Fig. 1.** Flow cytometry assessment of the PNH clone size in neutrophils, monocytes and red cell populations.

**Примечание.** Count — число; RBC — эритроциты.

ческая процедура, которую применяют для лечения мультисосудистого атеросклеротического поражения коронарных сосудов, эффективность которой подтверждена доказательными данными (Класс 1, уровень доказанности А) [13–14]. В данном случае после разреза кожи грудную клетку открыли с помощью продольной полной срединной стернотомии, затем рассекли ретростернальные ткани и перикард для получения доступа к сердцу и месту отхождения аорты и легочной артерии. С помощью асимметричного стернального ретрактора левую половину грудной подняли, провели выделение левой внутренней грудной артерии по методике «скелетирования». По той же методике выделили правую внутреннюю грудную артерию [15]. В то же время другой хирург обнаружил левую большую подкожную вену бедра и начал разрез на 1 см выше и латерально от медиальной лодыжки. Вену выделили из адвентиционной оболочки и окружающей соединительной ткани. После применения гепарина стандартную артериальную канюлю размером 20 Fr (Edwards Lifesciences, Ирвин, США) и двухступенчатую предсердную венозную канюлю размером 28–36 Fr (Medtronic, Миннеаполис, США) ввели в восходящую аорту и правое предсердие, соответственно. Экстракорпоральное кровообращение осуществляли с помощью аппарата Jostra HL 20 (США) и мембранного оксигенатора Inspire 6F (Livanova/ Sorin Group, США).

aorta; myocardial protection was obtained through intermittent antegrade blood cardioplegia in proximal ascending aorta [16]. CABG between saphenous vein and right coronary artery was performed with a continuous 7–0 polypropylene suture; subsequently the vein graft was attached to aorta with a continuous 6–0 polypropylene suture. *In situ* left internal mammary artery was grafted to the obtuse marginal coronary artery with a continuous 8–0 polypropylene suture and *in situ* right internal mammary artery was grafted to the left anterior descending coronary artery with a continuous 8–0 polypropylene suture [17]. Cross clamp was removed, and the patient was gradually weaned from cardiopulmonary bypass. Venous and arterial canulas were removed and protamine was administered. After achieving haemostasis through electrocautery, sternum was closed in a standard fashion using stainless steel wires. Wound closure was completed with metal clips.

**Anaesthesiological management.** According to hematologist advice, the patient was empirically treated with fluconazol and piperacillin/tazobactam at prophylactic dose.

Because the increased risk of thrombosis the patient was treated with calcium heparin 12500 IU/24h, subcutaneously, with the last administration 12h before the surgery.

In the operating room patient was premedicated with midazolam 2 mg i.v. and fentanyl 50 mcg

На дистальную часть восходящей аорты наложили поперечный аортальный зажим, защиту миокарда осуществляли с помощью антеградной прерывистой кровяной кардиopleгии через проксимальный отдел восходящей аорты [16]. Фиксацию соединения между подкожной веной и правой коронарной артерией проводили с помощью непрерывного шва полипропиленовой нитью 7/0. Венозный имплантат затем фиксировали к аорте с помощью непрерывного шва полипропиленовой нитью 6/0. Левую внутреннюю грудную артерию фиксировали *in situ* к артерии тупого края с помощью непрерывного полипропиленового шва 8/0, аналогичную артерию с правой стороны фиксировали *in situ* к левой передней нисходящей коронарной артерии с помощью такого же шва [17]. Поперечный зажим сняли, пациента постепенно сняли с ЭЖК. Венозные и артериальные канюли удалили, ввели протамина сульфат. После достижения гемостаза с помощью электрокаутеризации части грудины соединили стандартным способом с помощью проволоки из нержавеющей стали. Закрытие операционной раны завершили с помощью металлических скоб.

**Анестезиологическое пособие.** По рекомендации гематолога, пациенту с целью профилактики назначили флуконазол и пиперацillin/тазобактам.

Вследствие повышенного риска тромбоза пациенту также вводили гепарин 12500 МЕ/24 ч подкожно (последний раз за 12 ч до операции).

В операционной пациенту провели премедикацию мидазоламом (2 мг в/в) и фентанилом (50 мкг в/в). Дефицит антитромбина (уровень активности 67%) корригировали с помощью назначения данного вещества в дозе 1000 МЕ в/в.

В соответствии со стандартными показаниями к проведению кардиохирургического мониторинга проводили мониторинг, который включал ЭЖК, измерение SpO<sub>2</sub>, температуры тела и мочевого пузыря, инвазивное определение АД и трансэзофагеальную эхоКГ.

Общую анестезию проводили с помощью фентанила в дозе 200 мкг, пропофола с целевым уровнем в плазме 3,5 мкг/мл в течение 3 минут, рокурония бромид в дозе 70 мг с последующей интубацией пациента.

Анестезию поддерживали с помощью пропофола до целевого уровня в плазме 3 мкг/мл, фентанила в дозе 1 мкг/кг/30 мин до проведения экстракорпорального кровообращения (ЭЖК), периодического введения цисатракурия безилата. Также вводили севофлуран в концентрации 0,9% в связи с его протективным эффектом при ишемии-реперфузии.

В соответствии с принципами мониторинга системы гемостаза, для поддержания активированного времени свертывания на уровне

i.v. Antithrombin deficiency (activity level 67%) was corrected by the administration of 1000 IU i.v.

Standard monitoring was performed according to standard monitoring indications in cardiac surgery and included ECG, SpO<sub>2</sub>, body and bladder temperature measurement, invasive blood pressure, and transesophageal echocardiography.

General anesthesia was induced with fentanyl 200 mcg, propofol TCI with 3.5 mcg/ml plasma target in 3 minutes, rocuronium 70 mg, and followed by tracheal intubation.

Anesthesia was maintained using propofol TCI 3 mcg/ml plasma target, fentanyl 1mcg/kg/30 minutes till CPB, intermittent administration of cisatracurium. Sevoflurane was administered at 0.9% because of its protective preconditioning effect in ischemia-reperfusion. Total amount of fentanyl was 900 mcg.

By HMS guidance, 24000 IU of heparin was administered to maintain an activated clotting time greater than 480 seconds (498 s) during the CPB.

Total CPB time was 78 minutes, with 50 minutes of aortic cross clamping. Cold blood cardioplegia was administered at 0–20–40 minutes from aortic clamp.

Weaning from CPB required noradrenaline 0.05 mcg/kg/min to restore MAP>65 mm Hg, under HMS, protamine sulphate 350 mg i.v. was administered to get a clotting time of 119 seconds.

Twenty minutes after administration of protamine sulphate, with intraoperative clinical evidence of bleeding, a thromboelastography (TEG) was performed which showed a prolonged clotting time (R value) in CK track (13.9 min with 4.6–9.1 min reference) and in CKH track, with heparinase (10.2 min with 4.3–8.3min reference); after that the prothrombin complex concentrate was administered at a dose of 20 IU/kg (2000 IU).

After surgery, the patient was transferred to cardiac ICU where Eculizumab 900 mg i.v. was administered due to its washout during CBP.

During the surgery, patient received only a single unit of red blood cells because of blood hemoglobin value <9 g/dl.

Because of the high risk of thrombosis due to history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, we decided to administer calcium heparin 10.000 IU/8h subcutaneously, with first administration after 4h from the admission in ICU.

The patient was extubated after 12 hours in ICU and a cycle of BiLevel non-invasive ventilation was planned (6 cm H<sub>2</sub>O EPAP, 18 cm H<sub>2</sub>O IPAP, 40% FiO<sub>2</sub>) in order to improve oxygenation in particular because of obesity (BMI 36.33) and COPD.

After 72 hours of ICU, the patient was transferred to the ward and discharged home after 7 days.

During hospitalization the patient received only 1 unit of red blood cells due to moderate intravascular hemolysis.

выше 480 с (конкретнее, 498 с) во время проведения ЭКК вводили гепарин в дозе 24000 МЕ.

Время проведения ЭКК составило 78 минут, время перекрестного зажима аорты — 50 минут. Холодовая кровяная кардиоплегия проводилась при наложении аортального зажима и через 20 и 40 минут после него.

Во время прекращения ЭКК для восстановления среднего АД на уровне более 65 мм рт.ст. потребовалось введение норадреналина в дозе 0,05 мкг/кг/мин. В соответствии с принципами мониторинга системы гемостаза, для получения времени свертывания 119 с. назначили протамина сульфат в дозе 350 мг в/в.

Через 20 минут после введения протамина сульфата при клинических признаках интраоперационного кровотечения провели тромбоэластографию (ТЭГ), которая показала удлинение времени свертывания (показатель R) по каналу цитратного каолина (СК) до 13,9 мин (при норме 4,6–9,1 мин) и по каналу цитратного каолина с гепариназой (СКН) до 10,2 мин (при норме 4,3–8,3 мин), после чего назначили концентрат протромбинового комплекса в дозе 20 МЕ/кг (2000 МЕ).

После операции пациента перевели в кардиологическое отделение интенсивной терапии, где ввели экулизумаб в дозе 900 мг в/в вследствие его элиминации из крови во время ЭКК.

Во время операции пациенту провели переливание 1 единицы эритроцитарной массы в связи со снижением гемоглобина менее 9 г/дл.

В связи с высоким риском тромбоза (наличие в анамнезе ПНГ) пациенту назначили подкожное введение гепарина в дозе 10000 МЕ каждые 8 часов (первая доза через 4 часа после перевода в палату интенсивной терапии).

Пациента экстубировали через 12 ч пребывания в палате интенсивной терапии, для улучшения оксигенации на фоне ожирения (ИМТ 36,33) и ХОБЛ провели цикл неинвазивной вентиляции в режиме BiLevel со значениями EPAP 6 см вод. ст., IPAP 18 см вод. ст. и FiO<sub>2</sub> 40%.

Через 72 ч пребывания в палате интенсивной терапии пациента перевели в отделение и выписали домой через 72 ч.

За время всей госпитализации пациенту перелили лишь 1 единицу эритроцитной массы в связи с умеренным внутрисосудистым гемолизом.

**В центре внимания — контроль свертываемости крови.** Для уменьшения рисков как тромбоза, так и кровотечения в данной клинической ситуации приняли решение о применении тромбоэластографии (ТЭГ) для динамического контроля коагуляции «у постели больного».

Британская организация NICE (Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи, 2014 г.)

**Focus on coagulation management.** To balance the risk between thrombosis and bleeding in this particular clinical setting, we decided to use TEG as a point of care solution.

TEG is recommended by NICE guidelines to help detect, manage and monitor hemostasis in cardiac surgery patients (NICE guidelines, 2014). Other clinical guidelines do not currently strongly recommend TEG for use in other settings due to the lack of high-quality evidence. Recently updated guidelines of the European Society of Anesthesiology recommended viscoelastic hemostatic assays (TEG/RoTEM) to guide the management of perioperative bleeding and for managing severe peripartum hemorrhage albeit with the low level of evidence.

The main advantage of TEG testing is its potential to deliver immediate goal-oriented and individualized care to a bleeding patient.

TEG has convincingly demonstrated its usefulness to help improve outcomes in cardiac surgery. A meta-analysis of 17 randomized controlled trials (RCTs) demonstrated that TEG decreases blood product transfusions and surgical re-exploration due to postoperative bleeding in cardiac surgery patients. These effects were associated with a lower incidence of acute kidney injury and thromboembolic events. Another systematic review of 17 RCTs involving 1493 patients, mainly elective on-pump cardiac surgery, revealed that TEG/RoTEM decreases transfusion of blood components and reduces the overall mortality [18]. The quality of the included studies, however, was considered to be low [18]. A recent RCT found that intraoperative correction of coagulopathy guided by EXTEM and FIBTEM can reduce postoperative bleeding, blood transfusions, and duration of critical care in pediatric cardiac surgery patients [19]. TEG is also a more cost-effective method compared to standard coagulation tests in the diagnosis of coagulopathy in cardiac surgery.

A normal thromboelastogram is schematically represented in fig. 2. Prompt qualitative analysis of the TEG tracing can be performed during the test. The quantitative analysis of TEG includes the measurement of the 5 parameters listed and described in Figure 2. A coagulation index has also been suggested by the manufacturer to assess the overall coagulation status. The coagulation index (CI) for whole blood may be calculated as follows:

$$CI = -0.2454R + 0.0184K + 0.1655MA - 0.0241a - 5.0220$$

**Specific considerations.** In this particular setting, where it is difficult to balance between thrombotic and bleeding risk, we decided to monitor anticoagulation with TEG and use the R parameter as the target of our anticoagulant therapy.

The R time reflects a quantitative or qualitative deficiency of coagulation factors that may be

рекомендует применение ТЭГ для выявления нарушений гемостаза и динамического контроля системы коагуляции у больных после кардиохирургических вмешательств. Рекомендации других обществ в настоящее время не упоминают ТЭГ в других клинических ситуациях в связи с отсутствием доказательных данных высокого качества. Согласно последней версии рекомендаций Европейского общества анестезиологии, исследование системы гемостаза с помощью ТЭГ или тромбоэластометрии следует применять при периоперационном кровотечении и при развитии тяжелого родового кровотечения (низкий уровень доказанности).

Главное преимущество ТЭГ заключается в возможности оказания целенаправленной и индивидуализированной помощи при ведении пациента с кровотечением.

Убедительно показана важная роль ТЭГ в улучшении исходов в кардиохирургии. По данным мета-анализа 17 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), применение ТЭГ сопровождалось уменьшением необходимости в трансфузии крови и повторных хирургических вмешательств для поиска причин послеоперационного кровотечения у пациентов кардиохирургического профиля. Данные эффекты были также связаны с более низкой встречаемостью острого повреждения почек и тромбоэмболий. Еще один систематический обзор 17 РКИ с участием 1493 пациентов, в основном перенесших кардиохирургические вмешательства с использованием искусственного кровообращения, показал снижение числа случаев переливания компонентов крови и общей смертности при использовании ТЭГ [18]. К сожалению, при этом качество проанализированных исследований было признано низким [18]. По данным недавнего РКИ, коррекция коагулопатии во время операции под контролем тромбоэластометрических тестов ExTEM и FibTEM приводит к снижению числа послеоперационных кровотечений, переливаний крови и длительности пребывания в отделении интенсивной терапии у детей, перенесших кардиохирургические вмешательства [19]. Была показана более высокая экономическая эффективность ТЭГ в сравнении со стандартными исследованиями свертываемости крови в диагностике коагулопатий при проведении кардиохирургических операций.

Схему нормальной тромбоэластограммы привели на рис. 2. Качественный анализ параметров коагуляции можно провести прямо во время ТЭГ-исследования. Количественный анализ включает измерение 5 параметров, описанных на рис. 2. Производитель теста также предлагает использовать индекс свертываемости для общей оценки системы коагу-

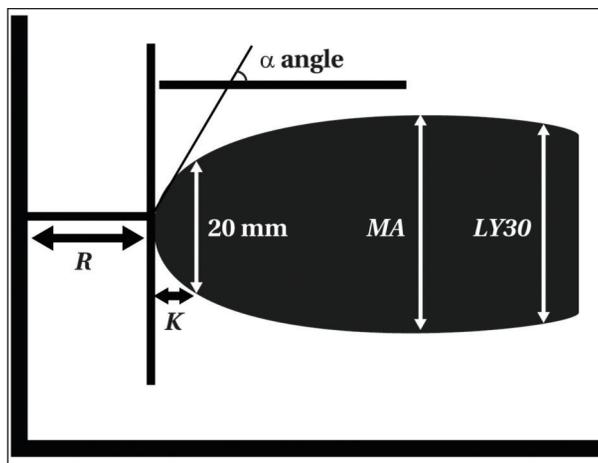


Рис. 2. Нормальная тромбоэластограмма.  
Fig. 2. A normal thromboelastogram.

**Note.** R — reaction time. Represents period of latency from start to initial fibrin formation due to effects of Factor VIIa and Tissue Factor. K — time to 20mm clot amplitude. Represents time taken to achieve a certain level of clot strength due to thrombin and activation of platelets (where *t*-time = time zero). Alpha angle ( $\angle\alpha$ ). Measures the speed at which fibrin build-up and cross-linking takes place (clot strengthening), and hence assesses the rate of clot formation. MA — maximal amplitude. A function of the maximum dynamic properties of fibrin and platelet bonding via GPIIb/IIIa and represents the strongest point of fibrin clot and correlates to platelet function: 80% platelets; 20% fibrinogen. LY30% — percentage decrease in amplitude 30 minutes post-MA. Represents degree of fibrinolysis. Normal Values: R — 4–8 min; K — 1–4 min;  $\alpha$  — 47–74°; MA — 55–73mm; LY 30% — 0–8%.

**Примечание.** R — время реакции. Отражает скрытый период до начала образования фибрина под действием фактора VIIa и тканевого фактора. K — время формирования сгустка (до амплитуды тромба 20 мм). Отражает время до достижения определенной консистенции тромба под влиянием тромбина и активации тромбоцитов (где время *t* соответствует нулевой точке). Угол  $\alpha$  ( $\alpha$  angle) — отражает скорость образования фибрина и поперечных связей (укрепление тромба) и характеризует скорость образования сгустка. MA — максимальная амплитуда. Зависит от максимальных динамических свойств фибрина и связывания тромбоцитов с помощью рецепторов GPIIb/IIIa, характеризует наиболее стабильную форму фибринового сгустка (на 80% состоит из тромбоцитов и на 20% из фибриногена) и коррелирует с функцией тромбоцитов. LY30 — доля снижения амплитуды через 30 минут после достижения MA. Отражает степень фибринолиза. Нормальные значения. R — 4–8 мин; K — 1–4 мин; угол  $\alpha$  — 47–74°; MA — 55–73 мм; LY30 — 0–8%.

corrected by fresh frozen plasma (FFP) transfusion, prothrombin complex, or anticoagulant reversal. This value increases also during UFH therapy as in our case report.

An R value between 11 and 14 min was considered acceptable to balance the risk.

We therefore performed a series of 3 TEG at different time points as shown in fig. 3 (T1 — at the end of intervention, T2 — 3 hours after ICU admission, T3 — 36 hours after ICU admission) in order to monitor the efficacy of anticoagulation therapy

ляции. Индекс свертываемости (ИС) рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{ИС} = -0,2454 \times R + 0,0184 \times K + 0,1655 \times \text{МА} - 0,0241 \times \angle\alpha - 5,0220.$$

**Особенности клинического наблюдения.** В данном случае в связи с наличием затруднений с достижением баланса между образованием тромбов и кровотечением решили провести контроль системы свертывания крови при помощи ТЭГ и использовать в качестве целевого показателя антикоагулянтной терапии параметр R.

Показатель R отражает количественный или качественный дефицит факторов свертывания, который можно корригировать с помощью переливания свежзамороженной плазмы, протромбинового комплекса или антагонистов антикоагулянтов. Данный показатель также повышается при терапии нефракционированным гепарином, как было в нашем случае.

Значение показателя R между 11 и 14 мин. считается приемлемым с точки зрения баланса рисков.

Для контроля эффективности антикоагулянтной терапии и минимизации риска кровотечения провели три ТЭГ исследования в динамике (Т1 — в конце операции, Т2 — через 3 часа после поступления в отделение интенсивной терапии, Т3 — через 36 часов после поступления в отделение интенсивной терапии, рис. 3). Общая кровопотеря составила 375 мл в течение 48 часов.

### Заключение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — редкое гематологическое заболевание, для которого характерны внутрисосудистый гемолиз, опосредованный системой комплемента, и тромбозы. Тромбозы — наиболее серьезные осложнения ПНГ, вызывающие 40–67% летальных исходов при данном заболевании.

Различные факторы, такие как инфекции или беременность, могут усиливать гемолиз у пациентов с ПНГ. Хирургические вмешательства также могут вызывать выраженную активацию системы комплемента и являются важным фактором риска развития гемолиза. Кроме этого, у больных ПНГ повышен риск развития тромбоза в послеоперационном периоде.

Согласно нашим данным, у пациентов с ПНГ можно вполне безопасно провести аортокоронарное шунтирование.

Для достижения наименьшего риска как тромбоза, так и кровотечения мы рекомендуем использовать в качестве теста для мониторинга системы свертывания крови «у постели больного» тромбоэластометрию. В качестве целевого значения параметра R можно использовать диапазон 11–14 с.

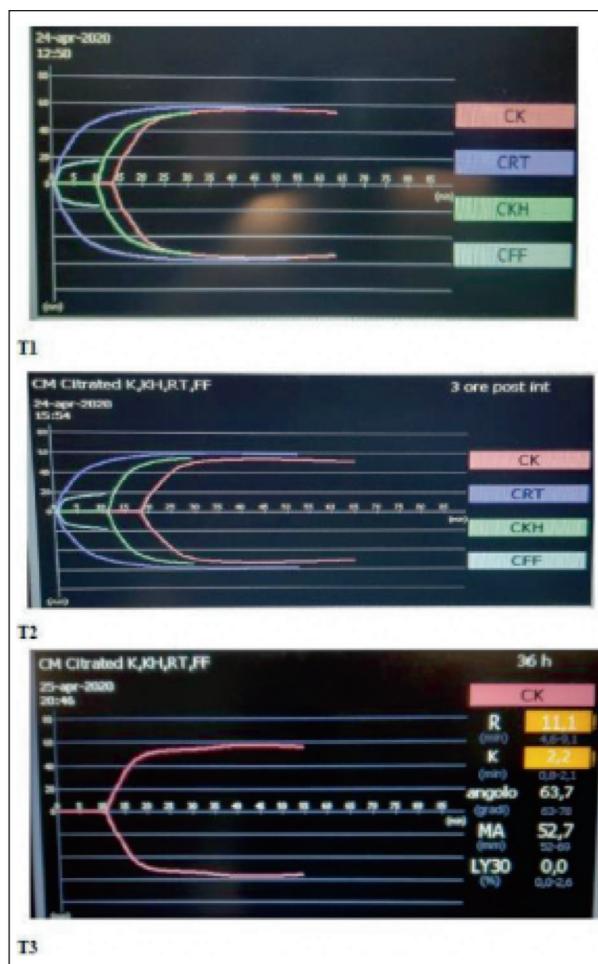


Рис. 3. Тромбоэластограммы в различные периоды времени.

T1 — в конце операции, T2 — через 3 часа после поступления в ОИТ, T3 — через 36 часов после поступления в ОИТ. Fig. 3. TEGs at different time points.

T1 — at the end of the intervention, T2 — 3 hours after ICU admission, T3 — 36 hours after the ICU admission.

without increasing the bleeding risk. The total amount of blood loss was 375 ml in 48 hours which is considered acceptable after cardiac surgery.

### Conclusion

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare hematological disorder, characterized by complement-mediated intravascular hemolysis and thrombosis. Thrombosis is the most serious complication which accounts for 40–67% of deaths in PNH.

Stressors such as infection and pregnancy have been known to exacerbate hemolysis in PNH patients. Surgery can also trigger prominent complement activation and is an important risk factor for hemolysis. Furthermore, the postoperative thrombosis risk is high.

According to our experience, CABG procedure can be safely performed in PNH patients.

Показано, что лечение ингибитором белка комплемента C5 экулизумабом значительно уменьшает число тромботических осложнений у больных ПНГ и улучшает качество их жизни.

Плановое хирургическое вмешательство у пациентов, получающих экулизумаб, следует проводить на следующий после последнего введения препарата день. Инвазивные процедуры могут привести к активации системы комплемента с формированием терминальных комплексов, поэтому при развитии гемолиза на фоне приема экулизумаба необходимо введение дополнительной дозы препарата для остановки гемолиза. Кроме того, обязательно профилактическое применение низкомолекулярного гепарина в периоперационном периоде.

В описываемом клиническом наблюдении признаков острого гемолиза во время вмешательства и в раннем послеоперационном периоде не наблюдали, дополнительное введение экулизумаба для уменьшения риска внутрисосудистого гемолиза проводили в день операции, после закрытия операционной раны в области сердца. Также пациенту вводили гепарин. Макроскопической гемоглобинурии и тромбозов в периоде восстановления не наблюдали.

В медицинской литературе имеется небольшое количество сообщений о ведении хирургических пациентов с ПНГ, получающих экулизумаб. Мы нашли в Pubmed лишь 2 описания клинических случаев ЭКК у пациентов, получающих экулизумаб: при проведении кардиохирургической операции и во время процедуры ЭКМО. Наши результаты свидетельствуют о безопасности и клинической пользе применения тромбоэластометрии для динамического контроля состояния системы свертывания крови у пациентов, получающих экулизумаб. Большую важность имеет мультидисциплинарный подход при ведении пациентов с ПНГ.

References

1. Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014; 30(124 (18)): 2804–2811. PMID: 25237200 PMCID: PMC4215311. DOI: 10.1182/blood-2014-02-522128
2. Schrezenmeier H., Muus P., Socié G., Szer J., Urbano-Ispizua A., Maciejewski J.P., Brodsky R.A., Bessler M., Kanakura Y., Wendell Rosse W., Khursigara G., Bedrosian C., Hillmen P. Baseline characteristics and disease burden in patients in the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. *Haematologica*. 2014; 99 (5): 922–929. PMID: 24488565 PMCID: PMC4008114. DOI: 10.3324/haematol.2013.093161
3. Lima M. Laboratory studies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, with emphasis on flow cytometry. *Pract Lab Med*. 2020; 20:e00158. PMID: 32195308 PMCID: PMC7078534. DOI: 10.1016/j.plabm.2020.e00158
4. Socié G., Varoqueaux N., Peffault de Latour R. Eculizumab in Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol*. 2017; 8 (3): 119–126. PMID: 28246555 PMCID: PMC5305005. DOI: 10.1177/2040620716681748
5. Griffin M., Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol*. 2017; 8 (3): 119–126. PMID: 28246555 PMCID: PMC5305005. DOI: 10.1177/2040620716681748
6. Kang K.-W., Moon H., Lee B.-H., Jeon M.-J., Yu E.S., Kim D.-S., Lee S.-R., Sung H.-J., Choi C.-W., Kim B.-S., Lee J.-Y., Park Y. Nationwide study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in South Korea: paradox of eculizumab. *Ann Hematol*. 2020; 99 (7): 1493–1503. PMID: 32542443. DOI: 10.1007/s00277-020-04133-z

To balance the risk between thrombosis and bleeding, we suggest to use thromboelastometry as a point of care test to monitor the anticoagulation state. The R parameter between 11 and 14 sec can be used as a target value to balance that risk.

Treatment with a C5 inhibitor, eculizumab, has been shown to significantly reduce the number of thromboembolic events in PNH patients and thus improves their quality of life.

In patients scheduled for elective surgery, the procedure should be done on the day after the last administration of eculizumab. Surgical procedures can activate the complement cascade, with terminal complex formation and therefore, in case of breakthrough hemolysis, an extra dose of eculizumab should be considered to control the hemolysis. In addition, perioperative prophylaxis with low-molecular-weight heparin is mandatory.

In our experience there was no evidence of acute hemolysis during the surgery or in the immediately post operative phase, and supplemental dose of Eculizumab was administered on the day of surgery, after closing the heart, in order to minimize any potential exacerbation of intravascular hemolysis. Heparin has also been administered. Macroscopic hemoglobinuria and thromboses during recovery were not observed.

Few literature reports focused on eculizumab-treated PNH patients undergoing surgery. We identified only two cases in Pubmed in which patients receiving Eculizumab underwent extracorporeal circulation: one for cardiac surgery procedure and another one in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Our experience underlines the safety of the thromboelastometry, the utility of the procedure as a guide in coagulation state monitoring in these patients and the importance of a multidisciplinary approach for PNH patients care.

7. Röth A., Araten D.J., Larratt L., Kulasekararaj A.J., Maciejewski J.P., Wilson A., Gustovic P., Kanakura Y. Beneficial effects of eculizumab regardless of prior transfusions or bone marrow disease: Results of the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Eur J Haematol*. 2020; 105 (5): 561–570. PMID: 32640047. DOI: 10.1111/ejh.13485
8. Villegas A., Arrizabalaga B., Bonanad S., Colado E., Gaya A.M., Ataúlfo González E., Jarque I., Núñez R., Ojeda E., Orfao A., Ribera Santasusana J.M., Ortega V.V., Ispizua A. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Medicina Clínica*. 2016; 146 (6): 278.e1–278.e7. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.12.012
9. Cançado R.D., Araújo A da S., Sandes A.F., Arrais C., Lopes De Castro Lobo C., Figueiredo M.S., Menosi Gualandro S.F., Olalla Saad S.T., Ferreira Costa F. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. Published online July 2020: S2531137920300791. DOI: 10.1016/j.htct.2020.06.006
10. van Bijnen S.T.A., Vermeer H., Mourisse J.M.J., de Witte T., van Swieten H.A., Muus P. Cardiopulmonary bypass in a patient with classic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during treatment with eculizumab: Letter to the Editor. *European Journal of Haematology*. 2011; 87 (4): 376–378. PMID: 21623921. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01656.x
11. Pape L., Hartmann H., Bange F.C., Suerbaum S., Bueltmann E., Ahlensiel-Grunow T. Eculizumab in typical hemolytic uremic syndrome (HUS) with neurological involvement. *Medicine*. 2015; 94 (24): e1000. PMID:

- 26091445 PMID: PMC4616562. DOI: 10.1097/MD.0000000000001000
12. Gross O. Eculizumab end ECMO rescue therapy of most severe ARDS in a young boy with goodpasture's syndrome. In: Proceedings from ASN Kidney Week. New Orleans, LA; 2017: A THPO439
  13. Neumann F-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso E, Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.-P., Falk V., Head S.J., Jüni P, Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019; 40 (2): 87–165. PMID: 30165437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
  14. Patel M.R., Dehmer G.J., Grantham J.A., Maddox T.M., Maron D.J., Smith P.K. Calhoon J.H., ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 69 (17): 2212–2241. PMID: 28291663. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.001
  15. Mannacio V, Di Tommaso L., De Amicis V, Stassano P, Vosa C. Randomized flow capacity comparison of skeletonized and pedicled left internal mammary artery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011; 91 (1): 24–30. PMID: 21172479. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.06.131
  16. Guru V. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006; 114 (1\_suppl): I-331-I-338. PMID: 16820596. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001644
  17. Raja S.G. Surgical strategies for bilateral internal mammary artery grafting. *International Journal of Surgery*. 2015; 16: 140–145. PMID: 25463040. DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.11.006
  18. Dias J.D., Sauaia A., Achneck H.E., Hartmann J., Moore E.E. Thromboelastography-guided therapy improves patient blood management and certain clinical outcomes in elective cardiac and liver surgery and emergency resuscitation: A systematic review and analysis. *J Thromb Haemost*. 2019; 17 (6): 984–994. PMID: 30947389 PMID: PMC6852204. DOI: 10.1111/jth.14447
  19. Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka K.A., Sessler D.I., Maeda S., Iida J., Ogawa S., Mizobe T. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2015; 114 (1): 91–102. PMID: 25303988. DOI: 10.1093/bja/aeu339

Received 09.02.21