

Внепеченочная портальная гипертензия у больного пароксизмальной ночной гемоглобинурией

А. В. Деженкова¹, О. Ф. Никулина¹, Н. В. Цветаева¹, Е. А. Киценко², Е. П. Сысоева¹, Е. А. Лукина¹

¹ Гематологический научный центр, г. Москва

² Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, г. Москва

Цель статьи: охарактеризовать трудности дифференциальной диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) и развития редкого тромботического осложнения — внепеченочной портальной гипертензии, осложненной рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями, — а также трудности определения оптимальной лечебной тактики в подобной ситуации.

Основные положения. ПНГ — редкое приобретенное клональное заболевание системы крови. Основными характеристиками классической формы ПНГ являются хронический внутрисосудистый гемолиз и высокая частота тромботических осложнений, ведущих к необратимому поражению жизненно важных органов. Современная диагностика ПНГ основывается на идентификации патологической популяции клеток с дефицитом поверхностных GPI-связанных белков посредством проточной цитометрии. Внедрение в клиническую практику метода иммунофенотипирования клеток ПНГ-клона существенно повысило возможности диагностики этого заболевания.

В качестве клинического примера сложной дифференциальной диагностики ПНГ приводится описание истории болезни пациентки с тромбозом портальной системы и внепеченочной портальной гипертензией, осложненной рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями.

Заключение. Поздняя диагностика ПНГ ассоциируется с развитием тяжелых тромботических осложнений, ведущих к поражению жизненно важных органов или систем органов, что может стать основной клинической проблемой и причиной летального исхода.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, анемия, тромбоцитопения, тромбоз воротной вены, внепеченочная портальная гипертензия, спленэктомия.

Extrahepatic Portal Hypertension in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Clinical Case

A. V. Dezhenkova¹, O. F. Nikulina¹, N. V. Tsvetaeva¹, E. A. Kitsenko², E. P. Sysoeva¹, E. A. Lukina¹

¹ Hematological Scientific Center, Moscow

² B. V. Petrovsky Russian Research Surgical Center, Moscow

Purpose of the Paper: 1) To outline the difficulties of the differential diagnosis between paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and a rare thrombotic complication — extrahepatic portal hypertension complicated by recurrent gastrointestinal hemorrhage, and 2) to describe the difficulties in determining optimal treatment approaches in such situations.

Key Points: PNH is a rare acquired clonal blood disorder. The main characteristics of classical PNH include chronic intravascular hemolysis and a high rate of thrombotic complications that lead to irreversible damage of vital organs. Nowadays, the diagnosis of PNH relies on flow cytometry to identify the abnormal population of cells deficient in superficial GPI-anchored proteins. The implementation of immunophenotyping of PNH clone cells into clinical practice has significantly improved the diagnosis of this condition. Difficulties in the differential diagnosis of PNH are illustrated by a clinical case of portal vein thrombosis and extrahepatic portal hypertension complicated by recurrent gastrointestinal hemorrhage in a female patient.

Conclusion: When diagnosed at late stages, PNH is associated with severe thrombotic complications that damage vital organs or organ systems, which may become the main clinical problem and result in death.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, anemia, thrombocytopenia, portal vein thrombosis, extrahepatic portal hypertension, splenectomy.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное клональное заболевание системы крови. Основными характеристиками его классической формы являются хронический внутрисосудистый гемолиз и высокая частота тромботических осложнений, в том числе ведущих к необратимому поражению жизненно важных органов с развитием хронической почечной недостаточности, легочной гипертензии, ишемической энцефалопатии [3].

В основе патогенеза ПНГ лежит соматическая мутация X-сцепленного гена, отвечающего за синтез белка фосфатидилинозитола гликана класса А, — *PIG-A*. Этот ген входит в состав специфической структуры клеточной мембраны — гликозилфосфатидилинозитолового (GPI) якоря, функции которого включают фиксацию широкого спектра антигенов и рецепторов на поверхностной мембране клеток: CD55, CD59, CD14, CD16, CD58 и др. Среди них наибольшее значение имеют CD55 и CD59 — поверхностные белки, которые

Деженкова Анна Владимировна — врач-гематолог, аспирант научно-клинического отделения орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ Минздрава России. 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4. E-mail: dezhenkova@list.ru

Киценко Евгений Александрович — д. м. н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского». E-mail: kitsenko-surgeon@mail.ru

Лукина Елена Алексеевна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделением орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ Минздрава России. 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4. E-mail: lukina.e@blood.ru

Никулина Ольга Федоровна — к. м. н., научный сотрудник научно-клинического отделения орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ Минздрава России. 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4. E-mail: nikoulinaof@mail.ru

Сысоева Елена Павловна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отделения орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ Минздрава России. 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4. E-mail: sysoeva.e@blood.ru

Цветева Нина Валентиновна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отделения орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ Минздрава России. 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4. E-mail: tsvetaeva.n@blood.ru

защищают собственные клетки от разрушительного действия системы комплемента. Отсутствие CD55 и CD59 ассоциируется с нарушением регуляции системы комплемента и развитием хронического внутрисосудистого комплементопосредованного гемолиза [11].

Современная диагностика ПНГ основывается на идентификации патологической популяции клеток с дефицитом поверхностных GPI-связанных белков методом проточной цитометрии. Иммунофенотипирование клеток периферической крови позволяет идентифицировать патологическую CD55- и CD59-негативную популяцию, а также определить процент патологических клеток и величину отдельных субпопуляций эритроцитов с различной степенью дефицита GPI-связанных белков.

Лабораторная картина ПНГ характеризуется симптомами гемолитической анемии с ретикулоцитозом, снижением концентрации сывороточного гаптоглобина и повышением активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови [9]. Клинически развитие внутрисосудистого гемолиза, как правило, сопровождается резкой слабостью, одышкой, сердцебиением, повышением температуры тела во время гемолитических кризов. Патогномоничный признак ПНГ — появление мочи черного цвета, что связано с присутствием в моче продуктов разрушения эритроцитов — гемоглобина и гемосидерина. Этот феномен отмечается, как правило, в утренние часы, так как во время сна наступает физиологический ацидоз, способствующий активации системы комплемента. Вместе с тем гемоглобинурия не является обязательным визуальным симптомом заболевания.

Типичное клиническое проявление ПНГ — абдоминальные боли различной локализации и интенсивности, которые, как правило, наблюдаются в период гемолитического криза. Патогенез болей в животе связывают с преходящей ишемией тканей кишечника, развивающейся вследствие спазма и/или тромбозов мелких мезентериальных сосудов [2].

Тромбозы, чаще венозные, реже артериальные, являются характерным осложнением ПНГ и могут приводить к развитию хронической почечной недостаточности, легочной гипертензии, внутри- или внепеченочной портальной гипертензии, хронической ишемии головного мозга [7, 12]. В патогенезе тромботических осложнений важную роль играет внутрисосудистый гемолиз, при котором в циркуляцию выходит свободный гемоглобин, оказывающий токсическое действие на эндотелий сосудов и поверхностные мембраны клеток крови. Повреждающие эффекты свободного гемоглобина и продуктов его расщепления нейтрализуются оксидом азота, который восстанавливает оксоферрил-форму гемоглобина (гем-Fe(IV)=O) до нетоксичной окисленной формы — гем-Fe(III) [4]. В физиологических условиях оксид азота продуцируется клетками сосудистого эндотелия и обладает ангиопротективными эффектами: вызывает вазодилатацию, препятствует агрегации тромбоцитов и адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам. В эксперименте истощение запасов оксида азота ассоциируется с вазоконстрикцией, активацией тромбоцитов и адгезией нейтрофилов к эндотелию [1], что, по-видимому, многократно повышает риск развития тромботических осложнений у больных ПНГ.

По данным литературы, при классической форме ПНГ тромботические осложнения в 37% случаев наблюдаются в течение 10 лет после установления диагноза [10]. Локализация тромбозов характеризуется большим разнообразием: отмечают тромбозы собственных вен печени (синдром Бадда — Киари), нижней полой вены, портальной системы (селезе-

ночной, воротной, брыжеечных вен), сосудов легких, почек и головного мозга [5, 7, 9]. По данным эпидемиологических исследований, от 40% до 67% летальных исходов при ПНГ — следствие именно тромботических осложнений [6, 8, 12].

Целью статьи является описание истории болезни пациентки С. как клинического примера сложной дифференциальной диагностики ПНГ и развития редкого тромботического осложнения — внепеченочной портальной гипертензии, осложненной рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями, — а также трудности определения оптимальной лечебной тактики в подобной ситуации.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка С., 1988 года рождения. Из анамнеза известно, что симптомы анемии впервые появились у больной в возрасте 17 лет (2005 г.); тогда при обследовании выявили панцитопению (гемоглобин (Hb) — 52 г/л, эритроциты — $1,0 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $26,0 \times 10^9/л$, лейкоциты — $2,0 \times 10^9/л$) и снижение клеточности костного мозга с угнетением всех ростков кроветворения по данным миелограммы. Больной был установлен диагноз идиопатической апластической анемии и назначена иммуносупрессивная терапия (циклоsporин А (CsA) 325–400 мг/сут) в сочетании с подкожным введением рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) в дозе 10 000 МЕ 3 раза в неделю. В течение последующих полутора лет состояние больной оставалось стабильным, однако на фоне лечения произошла прибавка веса в 20 кг. В сентябре 2007 г. больная перенесла приступ острых болей в животе, сопровождавшихся лихорадкой, тошнотой и рвотой, что было расценено как токсический гепатит, связанный с приемом CsA, и послужило основанием для снижения дозы препарата. В анализах крови сохранялась трехростковая цитопения (Hb — 65 г/л, эритроциты — $2,05 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $65,0 \times 10^9/л$, лейкоциты — $3,3 \times 10^9/л$).

В 2008 г. больная впервые прошла обследование в Гематологическом научном центре (ГНЦ), где были выявлены лабораторные признаки ПНГ: Кумбс-негативная гемолитическая анемия с ретикулоцитозом 50–60%, повышение концентрации ЛДГ до 3700 Ед/л, наличие гемосидерина в моче и положительная проба Хэма. На основании результатов обследования и данных анамнеза был установлен диагноз: «апластическая анемия с синдромом пароксизмальной ночной гемоглобинурии». Однако нельзя с уверенностью исключить гипопластический вариант ПНГ. Лечение CsA было прекращено. С этого времени больной проводились заместительные гемотрансфузии с частотой 1 раз в 4–6 месяцев; введение рчЭПО продолжалось до 2010 г. и в последующем было отменено.

В 2009 г. (в возрасте 21 года) при плановом обследовании впервые были выявлены признаки портальной гипертензии: спленомегалия (+2–3 см ниже края реберной дуги), варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка 2-й степени. При доплеровском исследовании кровотока в сосудах портальной системы была выявлена картина кавернозной трансформации воротной вены.

В 2010 г. заболевание впервые осложнилось развитием желудочно-кишечного кровотечения, источником которого явилось ВРВ пищевода и желудка. Кровотечение не удалось остановить консервативным путем, и больной было проведено хирургическое лечение: лапаротомия и гастротомия с прошиванием варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Послеоперационный период протекал гладко, проводились заместительные гемотрансфузии. В течение

последующих 2 лет больная состояла под динамическим наблюдением гематолога по месту жительства, специалистов ГНЦ и портальных хирургов. Частота гемолитических кризов и потребность в гемотрансфузиях не превышала 2–3 раз в год.

В июне 2011 г. произошел рецидив желудочно-кишечного кровотечения со снижением Hb до 55 г/л. По данным gastroscopии, источником кровотечения служили множественные эрозии слизистой оболочки желудка. Кровотечение было купировано консервативным путем — трансфузиями свежемороженой плазмы, отмытых эритроцитов.

В июле — августе 2011 г. больная находилась на плановом обследовании и лечении в ГНЦ. В анализе крови: Hb — 85 г/л, эритроциты — $3,25 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — $48,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты — $2,9 \times 10^9$ /л; сывороточные показатели обмена железа: ферритин — 18,8 мкг/л (при норме 40–80 мкг/л), железо — 8 мкмоль/л (10–21 мкмоль/л), общая железосвязывающая способность — 77 мкмоль/л (40–70 мкмоль/л), насыщение трансферрина железом — 12% (25–35%), трансферрин — 2,65 г/л (2,55–2,65 г/л).

На основании результатов обследования и пристрастного анализа анамнестических данных был сформулирован диагноз: «Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Тромбоз портальной системы (воротной вены, зоны конfluence, дистальных отделов селезеночной и верхней брыжеечной вен). Внепеченочная портальная гипертензия: спленомегалия, иммунная цитопения, варикозное расширение вен пищевода и желудка 2-й степени с рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями. Состояние после гастрономии с прошиванием варикозно-расширенных вен желудка и нижней трети пищевода (28.03.2010). Постгеморрагическая железодефицитная анемия».

Обсуждался вопрос о необходимости повторного хирургического лечения для профилактики рецидивов кровотечений из варикозно-расширенных вен. Учитывая высокий риск интра- и послеоперационных осложнений (гемолиз, тромбозы и кровотечение), от профилактического оперативного лечения было решено воздержаться. Были рекомендованы симптоматическая терапия, заместительные гемотрансфузии при Hb менее 70 г/л, динамическое наблюдение специалистов клиники орфанных заболеваний ГНЦ и портального хирурга.

С января 2012 г. частота гемолитических кризов постепенно выросла до 1 раза в 2–3 месяца с максимальным снижением Hb до 50 г/л, что потребовало интенсификации режима заместительной гемотрансфузионной терапии.

В ноябре 2014 г. развился очередной эпизод желудочно-кишечного кровотечения, источником которого были варикозно-расширенные вены пищевода. По этому поводу было проведено их эндоскопическое лигирование. В анализах крови отмечено постепенное углубление тромбоцитопении и лейкопении (тромбоциты — $25,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты — $1,5 \times 10^9$ /л).

В феврале 2015 г. больная была вновь госпитализирована в ГНЦ для определения лечебной тактики.

При поступлении в клинику: состояние средней степени тяжести, самочувствие относительно удовлетворительное. Пациентка повышенного питания (рост — 168 см, вес — 78 кг). Спонтанный геморрагический синдром отсутствует. Имеются гепатомегалия (+1 см ниже края реберной дуги), спленомегалия (+8 см ниже края реберной дуги). В анализах крови: глубокая анемия (Hb — 60 г/л, эритроциты — $2,0 \times 10^{12}$ /л), тромбоцитопения ($25,0 \times 10^9$ /л), лейкопения ($1,3 \times 10^9$ /л), гипербилирубинемия (общий билирубин —

61,0 мкмоль/л, непрямой билирубин — 51,0 мкмоль/л), изолированное повышение АСТ до 2,5 нормы (до 100 Ед/л), повышение ЛДГ до 9 норм (до 3500 Ед/л). В коагулограмме отмечена тенденция к гипокоагуляции: АЧТВ — 40 с, гипопротромбинемия (55%). Иммунофенотипирование клеток крови выявило наличие ПНГ-клона среди эритроцитов, гранулоцитов и моноцитов: эритроциты I типа (нормальная экспрессия CD59) составили 50%, II типа (частичный дефицит CD59) — 5,6%, III типа (полное отсутствие CD59) — 44,4%; моноциты с дефицитом FLAER/CD14 — 98,5%, гранулоциты с дефицитом FLAER/CD24 — 98%. В пунктате костного мозга обнаружено расширение эритроидного ростка (55%) с морфологическими признаками дизэритропоэза, в трепанобиоптате костного мозга — морфологическая картина умеренной гипоплазии кроветворения с расширением эритроидного ростка. УЗИ органов брюшной полости подтвердило наличие кавернозной трансформации воротной вены и спленомегалии (195 × 72 мм), селезеночная вена не визуализировалась. По данным эзофагогастродуоденоскопии — ВРВ пищевода и желудка 3-й степени, катаральный гастрит.

По полученным данным, на момент обследования ведущей клинической проблемой у больной ПНГ являлась внепеченочная портальная гипертензия в результате тромбоза портальной системы, развившегося более 5 лет назад (вероятно, в 2007 г., когда имел место эпизод острых болей в животе). Внепеченочная портальная гипертензия и ее осложнения — рецидивирующие кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка на фоне глубокой тромбоцитопении и гипопротромбинемии — представляли основную угрозу для жизни больной. С одной стороны, данная ситуация служила показанием для хирургического лечения портальной гипертензии: спленэктомии с повторной гастротомией и прошиванием варикозно-расширенных вен желудка и нижней трети пищевода для профилактики рецидивов пищеводно-желудочных кровотечений. С другой стороны, проведение спленэктомии с возможным последующим развитием постспленэктомического тромбоцитоза у пациентки с ПНГ — дополнительный фактор риска развития тромботических осложнений, в том числе в раннем послеоперационном периоде. Решение о тактике лечения больной было принято консилиумом специалистов — гематологов, хирургов, анестезиологов-реаниматологов ГНЦ и портальных хирургов Российского научного центра хирургии имени академика Б. В. Петровского (РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского): по жизненным показаниям необходимо хирургическое лечение с проведением серии трансфузий эритроцитов для уменьшения патологического клона в качестве подготовки к оперативному вмешательству. Больной было трансфузировано 2000 мл эритроцитной массы, что привело к уменьшению патологического клона эритроцитов с 50% до 25%.

Операция спленэктомии, сочетанная с гастротомией и прошиванием варикозно-расширенных вен желудка и нижней трети пищевода, а также с диагностической биопсией печени, была выполнена 30.03.2015. Проведение оперативного вмешательства было сопряжено со значительными техническими трудностями, обусловленными спаечным процессом после предыдущей лапаротомии, массой мелких и крупных расширенных венозных сосудов — коллатералей, повышенной кровоточивостью тканей. Общая кровопотеря составила 4000 мл. В результате операции была удалена селезенка массой 900 г и размерами 18 × 12 × 6 см.

При гистологическом исследовании ткани удаленной селезенки была выявлена картина фиброконгестивной селе-

зенки, в биоптате печени обнаружены умеренные дистрофические изменения.

Ранний послеоперационный период осложнился развитием двусторонней нижнедолевой плевропневмонии. Большая получала лечение антибактериальными препаратами (цефтриаксон) и профилактическую антикоагулянтную/антиагрегантную терапию (низкомолекулярные гепарины (НМГ) в дозе 0,8–1,2 мл/сут и клопидогрел 75 мг/сут) под контролем коагулограммы (АЧТВ, анти-Ха-активность) и тромбоэластограммы. Проводились также заместительные трансфузии эритроцитной массы и раствора альбумина, метаболическая терапия витамином В₁₂, фолиевой кислотой, витамином Е. На фоне лечения Нб стабилизировался в пределах 90–100 г/л, число тромбоцитов и лейкоцитов повысилось до нормальных значений ($340,0 \times 10^9/\text{л}$ и $4,0 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). Нормализовалось содержание сывороточного билирубина, активность ЛДГ снизилась с 3500 до 2000 Ед/л.

Через 3 недели после операции пациентка в относительно удовлетворительном состоянии была выписана на амбулаторное лечение под наблюдением специалистов клиники ГНЦ, портального хирурга РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского и гематолога по месту жительства. Ей было рекомендовано продолжить профилактическую антикоагулянтную терапию НМГ (0,4–0,8 мл/сут) и заместительные трансфузии отмытых эритроцитов при снижении Нб до 65–70 г/л.

На момент подготовки статьи период наблюдения за больной после оперативного лечения портальной гипертензии составляет 8 месяцев. Состояние и самочувствие больной относительно удовлетворительные. За указанный период пациентка перенесла один гемолитический криз с максимальным снижением Нб до 70 г/л, потребовавший проведения заместительных гемотрансфузий. Кроме этого случая, Нб стабильно находится на уровне 90 г/л. Число тромбоцитов и лейкоцитов в пределах нормальных значений ($280,0 \times 10^9/\text{л}$ и $3,8 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). Пациентка продолжает получать антикоагулянтную терапию НМГ в профилактической дозе.

ЛИТЕРАТУРА


1. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *Межд. мед. журн.* 2001. № 3. С. 86–87.
2. Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Хроническая гемолитическая анемия с постоянной гемосидеринурией и пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Болезнь Маркиафавы // *Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М.: Медицина, 1970. С. 135–145.*
3. Кулагин А. Д., Лисуков И. А., Птушкин В. В., Шилова Е. Р. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // *Онкогематология.* 2014. Т. 9. № 2. С. 20–28.
4. Шумаев К. Б., Космачевская О. В., Топунов А. Ф. Оксид азота — с гемоглобином и не только // *Химия и жизнь.* 2008. № 4. С. 22–25.
5. de Latour R. P., Mary J. Y., Salanoubat C., Terriou L. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories // *Blood.* 2008. Vol. 112. N 8. P. 3099–3106.
6. Hill A., Richards S. J., Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентки исходно (с 17 лет) имела место апластическая анемия с трансформацией в пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ) или, исходя из данных анамнеза, наблюдался гипопластический вариант ПНГ. На фоне иммуносупрессивной терапии циклоспорином А и длительного введения рекомбинантного человеческого эритропоэтина у больной развился тромбоз портальной системы — воротной, селезеночной и верхней брыжеечной вен, — который привел к развитию коллатерального кровообращения и внепеченочной портальной гипертензии, осложнившейся рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями. Последние, в свою очередь, способствовали вторичному нарушению эритропоэза вследствие развития абсолютного дефицита железа. Не исключено, что усиление трансфузионной зависимости в 2012–2014 гг. было следствием скрытых кровопотерь из желудочно-кишечного тракта на фоне портальной гастро- и колопатии, свойственной больным с выраженной портальной гипертензией. В пользу данного предположения свидетельствует лабораторная картина истинного дефицита железа, в то время как на практике снижение гемоглобина рассматривалось только как проявление гемолитического процесса.

Трудное решение о необходимости проведения хирургического лечения портальной гипертензии (спленэктомии) базировалось на понимании того, что очередное кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у пациентки с глубокой тромбоцитопенией и гипопротромбинемией может оказаться фатальным. При выборе между опасностью летального исхода вследствие желудочно-кишечного кровотечения и риском новых тромботических осложнений у спленэктомированной больной ПНГ чаша весов склонилась в пользу хирургического лечения. Относительно гладкий послеоперационный период и результаты динамического наблюдения больной в течение последующих 8 месяцев оправдали наши ожидания и позволяют делать осторожные оптимистичные прогнозы на фоне профилактической антикоагулянтной терапии.

haemoglobinuria // *Br. J. Haematol.* 2007. Vol. 137. N 3. P. 181–192.

7. Hillmen P., Lewis S. M., Bessler M., Luzzatto L. et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. N 19. P. 1253–1258.
8. Kelly R., Richards S., Hillmen P., Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2009. Vol. 5. P. 911–921.
9. Parker C., Omine M., Richards S., Nishimura J. et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2005. Vol. 106. N 12. P. 3699–3709.
10. Risitano A. M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and other complement-mediated hematological disorders // *Immunobiology.* 2012. Vol. 217. N 11. P. 1080–1087.
11. Sharma V. R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathogenesis, testing, and diagnosis // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2013. Vol. 11. N 9. Suppl. 13. P. S2–8.
12. Socié G., Mary J. Y., de Gramont A., Rio B. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology // *Lancet.* 1996. Vol. 348. N 9027. P. 573–577. 

Библиографическая ссылка:

Деженкова А. В., Никулина О. Ф., Цветаева Н. В., Киценко Е. А. и др. Внепеченочная портальная гипертензия у больного пароксизмальной ночной гемоглобинурией // *Доктор.Ру. Гематология.* 2016. № 5 (122). С. 52–55.