

Синдром Бадда-Кіарі як ускладнення пароксизмальної нічної гемоглобінурії (Клінічний випадок)

В. В. Чернявський, О. А. Карнабеда, Л. Л. Павловський, Д. О. Ковтун

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Серед основних причин рецидивуючих тромбозів у пацієнтів молодого віку є пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ), ускладненням якої є синдром Бадда-Кіарі (БК), що характеризується тромбозом печінкових вен та/або нижньої порожнистої вени. Надзвичайно важливим завданням є виявлення ПНГ, адже її несвоєчасна діагностика призводить до рецидивуючих тромбозів, погіршення якості життя пацієнта та зростання смертності від ускладнень, які супроводжують ПНГ.

У статті проаналізовано клінічний випадок ПНГ у пацієнта молодого віку з рецидивуючим синдромом БК, який ілюструє актуальність та своєчасну діагностику цього захворювання. Внаслідок безуспішного фармакологічного лікування та прогресування печінкової недостатності хворому була виконана трансплантація печінки. Після оперативного втручання та стандартної посттрансплантаційної терапії стан пацієнта покращився, проте через деякий час у нього виник повторний тромбоз печінкових вен. Після консультації гематолога та при проведенні проточної цитометрії пацієнтові було встановлено діагноз ПНГ. Проте на тлі рецидивуючого тромбозу печінкових вен, імуносупресивної терапії та відсутності таргетного лікування ПНГ у пацієнта виникла поліорганна недостатність, що призвело до його смерті.

ПНГ належить до орфаних захворювань, що характеризується тяжким, хронічним, прогресуючим перебігом та супроводжуються формуванням дегенеративних змін в організмі, зниженням якості та скороченням тривалості життя хворих. Таргетна терапія дозволяє зменшити ризик розвитку тромбозів, переливань еритроцитарної маси та покращити якість життя пацієнтів з ПНГ.

Ключові слова: синдром Бадда-Кіарі, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, екулізумаб, тромбоз.

The Budd-Chiari syndrome as a complication of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Clinical case)

V. V. Chernyavskiy, O. A. Karnabeda, L. L. Pavlovskiy, D. O. Kovtun

Among the main causes of recurrent thrombosis in young patients there is paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), a complication of which is Budd-Chiari syndrome (BCS), characterized by thrombosis of the hepatic veins and/or inferior vena cava. Detection of PNH is an extremely important task, because its untimely diagnosis leads to recurrent thrombosis, deterioration of the patient's quality of life, and increased mortality from complications which accompany PNH.

The article analyzes a clinical case of PNH in a young patient with recurrent BCS, which illustrates the relevance and timely diagnosis of this disease. As a result of unsuccessful pharmacological treatment and progression of liver insufficiency, the patient had liver transplantation. After surgery and standard post-transplantation therapy the patient's condition improved, but after some time a recurrence of hepatic vein thrombosis was developed. After hematologist consultation and performing flow cytometry, the patient was diagnosed PNH. However, on the background of recurrent hepatic vein thrombosis, immunosuppressive therapy, and the lack of targeted treatment for PNH, multiple organ failure was developed, which led to the patient's death.

PNH is one of the orphan diseases, which is characterized by a severe, chronic, progressive course and accompanied by the formation of degenerative changes in the body, a decrease in the quality and shortening of the patient's life. Targeted therapy can reduce the risk of thrombosis, red blood cell transfusions and improve the quality of life of patients with PNH.

Keywords: Budd-Chiari syndrome, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, eculizumab, thrombosis.

Тромбофілія – це генетично обумовлена або набута схильність до розвитку тромботичних подій. Виділяють вроджену тромбофілію, що пов'язана з дефіцитом певних антикоагулянтних факторів, та набуту, яка виникає на тлі вживання ліків (оральні контрацептиви та ін.), онкологічних захворювань, васкулітів, запалення тощо. [1]. Клінічна симптоматика тромбофілій залежить від локалізації судин, в яких виникає тромбоз. Наприклад, наслідком утворення тромбу на рівні печінкових вен та/або нижньої порожнистої вени печінки є розвиток синдрому Бадда-Кіарі (БК). Клінічно він проявляється больовим синдромом у правому підбер'ї, виникненням жовтяниці, розвитком асцити, гепатоспленомегалії, порушенням функції нирок [2]. Серед набутих станів, що можуть при-

зводити до розвитку синдрому БК, є пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ) [3].

ПНГ – це набуте клональне захворювання системи крові, що характеризується внутрішньосудинним гемолизом, дисфункцією кісткового мозку та підвищенням ризиком тромботичних ускладнень [4]. Поширеність цього захворювання за даними різних джерел становить 1–1,5 випадки на 1 млн населення [5, 6]. Проте в деяких країнах світу кількість випадків може бути значно більше. Найчастіше на ПНГ страждають жінки (54,9%) віком від 30 до 59 років [7–10]. У третини з них виникають тромбоемболічні ускладнення, зокрема синдром БК [5, 11].

Серед причин ПНГ є мутації гена в X-хромосомі, який відповідає за кодування білка PIG-A у стовбурових клі-

тинах та їх попередників. Це впливає на зменшення або відсутність глікофосфатидилінозитолу (GPI) у білках CD55 і CD59, за допомогою якого вони прикріплюються до еритроцитів та інгібують систему комплементу. Таким чином це призводить до постійного або пароксизмального комплементного гемолізу еритроцитів [12–14].

До найбільш частих проявів ПНГ належать:

- анемічний синдром (спленомегалія, задишка, стенокардія, жовтушність шкіри),
- тромбози,
- гемоглобінурія,
- еректильна дисфункція,
- слабкість,
- розвиток хронічної хвороби нирок,
- легенева гіпертензія [4].

Лабораторно-діагностичне обстеження пацієнтів на ПНГ [15].

Основна діагностика ПНГ базується на визначенні дефіциту GPI на клітинах периферичної крові за допомогою проточної цитометрії [16]. Проте всім пацієнтам з ПНГ рекомендовано загальний аналіз крові з визначенням ретикулоцитів, біохімічний аналіз крові з дослідженням маркерів гемолізу (лактатдегідрогеназа (ЛДГ), білірубін прямий та непрямий, гаптоглобін), також проводять пробу Кумбса, оцінюють рівень феритину та насичення трансферину залізом. Аспірація та біопсія кісткового мозку необхідні для патологічної характеристики ПНГ та для проведення диференційної діагностики з іншими захворюваннями. Тривалий час пацієнти з ПНГ можуть проходити лікування з приводу мієлодиспластичного синдрому або апластичної анемії [17]. Проте наявність гемолізу і метод проточної цитометрії допомагають встановити правильний діагноз.

Лабораторні зміни у пацієнтів з ПНГ представлені у табл. 1.

ПНГ слід диференціювати із вродженими та набутими гемолітичними анеміями (табл. 2).

Метою дослідження був аналіз клінічного випадку ПНГ як причини розвитку синдрому БК.

Клінічний випадок

Пацієнт П., 27 років вперше звернувся до лікаря у листопаді 2022 р. зі скаргами на загальну слабкість, незду-

жання, збільшення живота. Результати загального аналізу крові продемонстрували наступне: еритроцити $3,4 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін 106 г/л, гематокрит 33%, тромбоцити $56 \cdot 10^9/л$, ЛДГ 973 О/л, білірубін загальний 39,5 ммоль/л. У результаті проведення УЗД органів черевної порожнини з наступним КТ-дослідженням, було виявлено гепатомегалію з ознаками хронічного венозного застою та спленомегалію. Пацієнтові було встановлено діагноз синдрому БК. Через безуспішне фармакологічне лікування та прогресування печінкової недостатності хворому була виконана ортотопічна трансплантація лівої долі печінки від живого родинного донора – матері.

При гістологічному дослідженні печінки пацієнта були виявлені дифузні дисциркуляторні зміни, центро-венозна гіперемія, крововиливи, геморагічні інфаркти у III зоні. Також синусоїди були дилатовані, повнокровні. У часточках виявлено поодинокі фокальні некрози. Гепатоцити у часточках розташовані балково, з вираженими дистрофічними змінами та пікнотичними ядрами, перивенулярно у цитоплазмі гепатоцитів незначне скупчення цитоплазматичного пігменту золотаво-коричневого кольору. У просвіті лівої печінкової вени виявлено тромб з ознаками організації. Отже, при патоморфологічному дослідженні печінки у пацієнта було підтверджено тромбоз печінкових вен.

Пацієнт перебував під спостереженням та продовжував посттрансплантаційну стандартну терапію (такролімус, медрол, сульфаметоксазол-триметоприм, ацикловір, пантопрозол).

У травні 2023 р. у пацієнта розвивається рецидив тромбозу печінкових вен. Клінічна симптоматика була типова для синдрому БК (загальна слабкість, нездування, підвищення температури тіла до $38^{\circ}C$, жовтушність шкіри та слизових оболонок). У загальному аналізі крові було виявлено: еритроцити $1,9 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін 73 г/л, гематокрит 22,6%, тромбоцити $78 \cdot 10^9/л$, ЛДГ 1336 О/л, білірубін загальний 61 ммоль/л.

Пацієнт був проконсультований гематологом, йому рекомендовано проведення імуноцитологічного дослідження методом проточної цитометрії високої точності з використанням гейтуючих антитіл CD45, CD15, CD235, CD64 та GPI – пов'язаних антитіл CD58,

Таблиця 1

Лабораторні зміни у пацієнтів на ПНГ

Загальний аналіз крові	Анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, ретикулоцитоз
Біохімічні ознаки гемолізу	Підвищений рівень ЛДГ, підвищений непрямий білірубін, низький гаптоглобін
Проточна цитометрія	Проточна цитометрія демонструє дефіцит GPI-AP на частині еритроцитів, гранулоцитів і моноцитів
Дефіцит заліза	Зниження насичення трансферину залізом, феритин може бути знижений або підвищений
Проба Кумбса	Негативний прямий антиглобулін

Таблиця 2

Диференційна діагностика гемолітичних анемії

Захворювання	Проба Кумбса	Непрямий білірубін	Характерні особливості
ПНГ	-	↑	Відсутність CD55 і CD59 на проточній цитометрії
Спадковий сфероцитоз	-	↑	↓ флюоресценція еритроцитів на ЕМА (тест на зв'язування еозину-5'-малеїміду, є проточним цитометричним тестом)
Аутоімунна гемолітична анемія	+	↑	Позитивний прямий антиглобуліновий тест на IgG або C3d
Гостра гемолітична трансфузійна реакція	+	↑	Попередня трансфузія

Таблиця 3

Результати проточної цитометрії

Тип клітин	Дефіцит експресії	Результат, %	Чутливість методу (LLOQ*), %
Еритроцити	Тип I (норма)	76,53	>0,005
	Тип II (частковий дефіцит CD59)	4,7	
	Тип III (повний дефіцит CD59)	18,77	
	ПНГ-клон серед еритроцитів (II+III тип)	23,47	
Моноцити	Тип I (норма)	32,54	>0,02
	Тип II (частковий дефіцит CD14/CD157)	1,21	
	Тип III (частковий дефіцит CD14/CD157)	66,25	
	ПНГ-клон серед моноцитів (II+III тип)	67,46	
Гранулоцити	Тип I (норма)	25,83	>0,02
	Тип II (частковий дефіцит CD24/CD157)	0,43	
	Тип III (частковий дефіцит CD24/CD157)	3,74	
	ПНГ-клон серед нейтрофілів (II+III тип)	74,17	

CD59, CD14, CD24 та CD157. Результати проточної цитометрії наведені в табл. 3.

Дані проточної цитометрії демонструють відсутність експресії CD55 і CD59 та ПНГ – клон, виявлений серед моноцитів (67,46%), нейтрофілів (74,17%) та еритроцитів за антигеном CD59 (23,47%). На підставі проведеного дослідження були виключені вроджені тромбофілії та підтверджено діагноз ПНГ.

В основі патогенезу тромбозу при ПНГ є активація комплементу. Зокрема C5a, який є дуже потужним запальним та протромботичним білком. На тромбоцитах є C5a рецептори, що активуються C5a комплементом, який призводить до агрегації тромбоцитів і пошкодження ендотелію. Вироблення тромбіну в результаті активації комплементу також впливає на продукцію C5a та ще більшу активацію тромбоцитів [18].

Тромбоз у пацієнтів на ПНГ виникає більше ніж у 40% та є основною причиною летальності, особливо при розвитку синдрому Бадда-Кіарі та тромбозу церебральних вен. Артеріальні події також трапляються у шість разів частіше

у хворих на ПНГ, ніж у загальній популяції, та зустрічається у більш молодому віці. За даними статистичних досліджень доведено, що тривалість життя пацієнтів без таргетного лікування ПНГ значно знижена [19, 20].

На сьогодні у країнах Європи та США зареєстровано три препарати для лікування ПНГ, зокрема екулізумаб та його похідна равулізумаб, а також пегцетакоплан [21, 22]. Перші два препарати інгібують комплемент C5. Було показано, що вони покращують якість життя, зменшують кількість переливань крові та ризик тромбозу [23, 24]. Більшість пацієнтів стають незалежними від трансфузії при терапії інгібіторами C5 [25, 26]. Пегцетакоплан – новий таргетний препарат, який є проксимальним інгібітором комплементу C3 та націлений як на внутрішньосудинний, так і на позасудинний гемоліз.

За даними сучасної літератури, сьогодні продовжується розроблення нових препаратів для лікування ПНГ. На жаль, в Україні досі незареєстровані ці препарати для лікування ПНГ. За відсутності таргетного лікування другою лінією терапії ПНГ є трансплантація кісткового мозку. Призначення імуносупресивної терапії є вимушеним кроком при неефективності трансплантації кісткового мозку. У разі розвитку гострого тромбозу та синдрому БК застосовують гепарин або низькомолекулярні гепарини. Проте попри застосування антикоагулянтів частота повторних тромбозів залишається високою. За наявності в анамнезі епізодів тромбозів антикоагулятна терапія в якості вторинної профілактики буде вже недостатня [27, 28]. Тому застосування екулізумабу є найбільш пріоритетною стратегією лікування як ПНГ, так і синдрому БК [4, 11, 29, 30].

Враховуючи це, пацієнт П. не зміг отримати таргетного лікування на тлі рецидивуючих тромботичних подій, включаючи синдром БК. У результаті цього на тлі поліорганної недостатності пацієнт помер.

ВИСНОВКИ

1. Пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ) належить до орфанних захворювань, що характеризується тяжким, хронічним, прогресуючим перебігом та супроводжуються формуванням дегенеративних змін в організмі, зниженням якості та скороченням тривалості життя хворих.
2. Пацієнти молодого віку з рецидивуючими тромбозами потребують проведення комплексного лабораторно-інструментального дослідження для виключення причини тромбозу, включаючи ПНГ.
3. Таргетна терапія дозволяє зменшити ризик тромбозів, переливань еритроцитарної маси та покращити якість життя пацієнтів з ПНГ.

Відомості про авторів

Чернявський Володимир Володимирович – д-р мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: vvch1979@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5831-8810

Карнабеда Оксана Андріївна – канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: oksanakarnabeo@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-4696-0301

Павловський Леонід Леонідович – д-р філософії, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: Leonyu09@i.ua*

ORCID: 0000-0001-7121-5867

Ковтун Дар'я Олександрівна – студентка 5-го курсу, член наукового студентського гуртка, кафедра внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Information about authors

Chernyavskiy Volodymyr V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: vvch1979@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5831-8810

Karnabeda Oksana A. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: oksanakarnabeo@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-4696-0301

Pavlovskiy Leonid L. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: Leonya09@i.ua*

ORCID: 0000-0001-7121-5867

Kovtun Daria O. – Student of the 5th Course, Member of the Scientific Student Group of the Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University

ПОСИЛАННЯ

- Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(3):147-58. doi: 10.1080/17474086.2019.1583555.
- Hitawala AA, Gupta V. Budd-Chiari Syndrome [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644367/>.
- Clinical Practice Guidelines. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016;64:179-202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
- Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17028. doi: 10.1038/nrdp.2017.28.
- Röth A, Maciejewski J, Nishimura JI, Jain D, Weitz JI. Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Expert consensus. *Eur J Haematol.* 2018;101(1):3-11. doi: 10.1111/ejh.13059.
- Yu F, Du Y, Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America. *Int J Hematol.* 2016;103(6):649-54. doi: 10.1007/s12185-016-1995-1.
- Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N Engl J Med.* 1991;325(14):991-6. doi: 10.1056/NEJM199110033251403.
- Naithani R, Mahapatra M, Dutta P, Kumar R, Pati HP, Choudhry VP. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in childhood and adolescence--a retrospective analysis of 18 cases. *Indian J Pediatr.* 2008;75(6):575-8. doi: 10.1007/s12098-008-0111-9.
- Curran KJ, Kernan NA, Prockop SE, Scaradavou A, Small TN, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(3):525-9. doi: 10.1002/pbc.23410.
- van den Heuvel-Eibrink MM, Breidius RG, te Winkel ML, Tamminga R, de Kraker J, Schouten-van Meeteren AY, et al. Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. *Br J Haematol.* 2005;128(4):571-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05337.x.
- Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2013;121(25):4985-96. doi: 10.1182/blood-2012-09-311381.
- Kim H, Kim IS, Cho SH, Lee HJ, Chang CL, Yoon KT. The first case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and Budd-Chiari syndrome treated with complement inhibitor eculizumab in Korea. *Blood Res.* 2017;52(2):145-8. doi: 10.5045/br.2017.52.2.145.
- Meyers G, Weitz I, Lamy T, Jean-Yves Cahn, Kroon H-A, Severino Beth, et al. Disease-related symptoms reported across a broad population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110(11):3683. doi: 10.1182/blood.V110.11.3683.3683.
- Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM Jr, Quinn-Senger K, Kelly R, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2010;149(3):414-25. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08096.x.
- Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):208-16. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.208.
- Brando B, Gatti A, Preijers F. Flow Cytometric Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Pearls and Pitfalls - A Critical Review Article. *EJIFCC.* 2019;30(4):355-70.
- Pu JJ, Mukhina G, Wang H, Savage WJ, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients presenting as aplastic anemia. *Eur J Haematol.* 2011;87(1):37-45. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01615.x.
- Helley D, de Latour RP, Porcher R, Rodrigues CA, Galy-Fauroux I, Mathéron J, et al. Evaluation of hemostasis and endothelial function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Haematol.* 2010;95(4):574-81. doi: 10.3324/haematol.2009.016121.
- Socié G, Schrezenmeier H, Muus P, Lisukov I, Röth A, Kulasekararaj A, et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. *Intern Med J.* 2016;46(9):1044-53. doi: 10.1111/imj.13160.
- Sørensen AL, Lund Hansen D, Frederiksen H. Early Mortality in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Cureus.* 2023;15(10):e47225. doi: 10.7759/cureus.47225.
- de Latour RP Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood.* 2008;112:3099-106. doi: 10.1182/blood-2008-01-133918.
- Cançado RD, Araújo ADS, Sandes AF, Arrais C, Lobo CLC, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(3):341-8. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.006.
- Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Ristano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2007;110(12):4123-8. doi: 10.1182/blood-2007-06-095646.
- Kelly RJ, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood.* 2011;117:6786-92. doi: 10.1182/blood-2011-02-333997.
- Weitz IC, Razavi P, Rochanda L, Zwicker J, Furie B, Manly D, et al. Eculizumab therapy results in rapid and sustained decreases in markers of thrombin generation and inflammation in patients with PNH independent of its effects on hemolysis and microparticle formation. *Thromb Res.* 2012;130(3):361-8. doi: 10.1016/j.thromres.2012.04.001.
- Gembillo G, Siligato R, Cernaro V, Santoro D. Complement Inhibition Therapy and Dialytic Strategies in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: The Nephrologist's Opinion. *J Clin Med.* 2020;9(5):1261. doi: 10.3390/jcm9051261.
- Emadi A, Brodsky RA. Successful discontinuation of anticoagulation following eculizumab administration in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2009;84(10):699-701. doi: 10.1002/ajh.21506.
- Araten DJ, Notaro R, Thaler HT, Kernan N, Boulard F, Castro-Malaspina H, et al. Thrombolytic therapy is effective in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of nine patients and a review of the literature. *Haematologica.* 2012;97(3):344-52. doi: 10.3324/haematol.2011.049767.
- Singer AL, Locke JE, Stewart ZA, Lonze BE, Hamilton JP, Scudiere JR, et al. Successful liver transplantation for Budd-Chiari syndrome in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with the anti-complement antibody eculizumab. *Liver Transpl.* 2009;15(5):540-3. doi: 10.1002/lt.21714.
- Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Darwish Murad S, Heller J, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol.* 2009;51(4):696-706. doi: 10.1016/j.jhep.2009.06.019.

Стаття надійшла до редакції 29.02.2024. – Дата першого рішення 08.03.2024. – Стаття подана до друку 10.04.2024