

health and the opportunities for maintaining it. This is the path towards raising the health indicators in insured people, which would result in achieving better economic results for the insurance funds.

References

1. Health Insurance Act.
2. Nikolov N., N. Mikhailov, N. Popov, T. Zlatanova. Voluntary Health Insurance in Bulgaria, Proceedings from the fourth scientific conference with international participation "Multidisciplinary approach in health care", November 19, 2020. Medical University of Sofia, Central Medical Library, 2021, ISBN 978-619-7491-32-6, pp. 20-22.
3. Zlatanova, T., Tsv. Petrova-Gotova, N. Popov, D. Shtereva-Tzunni, R. Yaneva, Economics of Healthcare, GorexPress, Sofia, 2017.
4. Financial Supervision Commission (FSC). www.fsc.bg.
5. Yaneva R. Social Priorities and Market in Healthcare, Medical Meridians Magazine, ed. of the Center for Sustainable Development, 2020, no. 2, ISSN 1314-1090, pp. 16-20
6. Andreeva-Raynova T., Ts. Vodenicharov, N. Popov. Challenges for health insurance in Bulgaria. Health and Science, December 2016, Year VI, Issue 4 (024), pp. 16-19.
7. Insurance Code.
8. https://www.eiopa.europa.eu/media/speeches-presentations/speech/crisis-and-recovery-challenges-and-opportunities-insurance_en.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТРОМБОТИЧНОЇ ТРОМБОЦИТОПЕНІЧНОЇ ПУРПУРИ, ЯКА ПРИХОВУВАЛАСЯ ПІД МАСКОЮ ВАЖКОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Дука Ю.М.

*Дніпровський державний медичний університет,
доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства,
гінекології та перинатології
факультету післядипломної освіти*

Ющенко М.І.

*Дніпровський державний медичний університет,
очний аспірант кафедри акушерства,
гінекології та перинатології
факультету післядипломної освіти*

CLINICAL CASE OF THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPOSE HIDDEN UNDER THE MASK OF SEVERE PREECLAMPSIA

Duka Y.,

*Dnipro State Medical University,
doctor of medical sciences, associate professor of obstetrics,
gynecology and perinatology
Faculty of Postgraduate Education*

Yushchenko M.

*Dnipro State Medical University,
full-time graduate student of the Department of Obstetrics,
gynecology and perinatology
Faculty of Postgraduate Education*

DOI: [10.5281/zenodo.6616410](https://doi.org/10.5281/zenodo.6616410)

АНОТАЦІЯ

Наводиться опис діагностики та ефективного лікування тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП), що розвинулася в останньому триместрі вагітності. У хворої 26 років на 32 тижні вагітності з'явилися зміни з боку лабораторних маркерів на тлі відсутності скарг. В аналізах крові було виявлено анемію, ретикулоцитоз, тромбоцитопенію, підвищення АлСТ, АлАТ, у сечі – підвищення рівня білка (протеїнурія). Пацієнтці проведено визначення поліморфізмів у генах тромбофілії та ангиогенезу на початку вагітності. Термінове розродження на п'ятий день хвороби із попереднім введенням преднізолону забезпечили народження здорової дитини масою 1460 г, довжиною 39 см, з оцінкою за шкалою Апгар 4/6 балів. Після пологів, на тлі терапії преднізолоном, зберігалися тромбоцитопенія на рівні $52 \times 10^9/\text{л}$, кумбс-негативна гемолітична анемія, протеїнурія, мікрогематурія. На підставі мікроангіопатичної гемолітичної анемії та тромбоцитопенії, появи генералізованого петехіального висипу та екхімозів, встановлено діагноз тромботичної тромбоцитопенічної пурпури. Згодом діагноз був остаточно підтверджений виявленням низької активності ADAMTS-13.

ABSTRACT

We report a case of diagnosis and successful treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) developing in the third trimester of gestation. At the 32nd week of pregnancy, a 26-year-old patient developed changes in laboratory markers against the background of no complaints. Blood tests revealed anemia, reticulocytosis, thrombocytopenia, increased AST, ALT, in the urine - an increase in protein levels (proteinuria). The patient underwent the determination of polymorphisms in the genes of thrombophilia and angiogenesis at the beginning of pregnancy. Urgent delivery on the fifth day of illness with a preliminary administration of prednisolone ensured the birth of a healthy child weighing 1460 g, 39 cm long, with an Apgar score of 4/6 points. After delivery, on the background of prednisolone therapy, thrombocytopenia remained at the level of $52 \times 10^9/l$, Coombs-negative hemolytic anemia, proteinuria, microhematuria. Based on microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia, the appearance of a generalized petechial rash and ecchymosis, a diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura was made. Subsequently, the diagnosis was finally confirmed by the detection of low ADAMTS-13 activity.

Ключевые слова: тромботична тромбоцитопенічна пурпура, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, ADAMTS-13, преєклампсія, вагітність.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic anemia, thrombocytopenia, ADAMTS-13, preeclampsia, pregnancy.

Вступ.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) – рідкісне, але потенційно смертельне захворювання крові. Його частота становить від 2 до 6 на мільйон людей. Однією з причин ТТП є успадкований тяжкий дефіцит активності ADAMTS-13 у плазмі, що виникає внаслідок мутацій ADAMTS-13. Найчастіше ТТП розвивається через аутоантитіла, які пригнічують активність ADAMTS-13 у плазмі. Такий вид ТТП називається імуноопосередкованим (ІТТП). Понад 95% всіх випадків ТТП припадає на ІТТП, тоді як спадкова ТТП становить <5% випадків [1,2,5,9]. У деяких групах, таких як, маленькі діти та вагітні жінки, спадкова ТТП може становити від 25% до 50% усіх випадків ТТП. Прояви ТТП характеризуються тромбоцитопенією, мікроангіопатичною гемолітичною анемією та різним ступенем ушкодження внутрішніх органів. Ці ознаки та симптоми значною мірою перетинаються з іншою тромботичною мікроангіопатією – гемолітико-уремічним синдромом (ГУС), який включає ГУС, пов'язаний з шигатоксином, та ГУС, опосередкований комплектом [7]. Відмінність між ТТП та ГУС заснована на тесті активності ADAMTS-13 у плазмі. Активність ADAMTS-13 у плазмі менше 10 МО/дл (часто позначається як 10% від нормальної активності ADAMTS-13) є характерною ознакою ТТП. Коли активність ADAMTS-13 у плазмі перевищує 10 МО/дл, діагноз ГУС слід розглядати після виключення інших вторинних причин тромботичної мікроангіопатії. Відмінність між ТТП та ГУС має вирішальне значення для ініціювання відповідної терапевтичної стратегії [3,6,8,9]. ТТП, небезпечно для життя захворювання крові, має значну захворюваність та смертність у гострій фазі. Як при спадкових, так і при імуноопосередкованих формах ТТП також впливає на якість життя пацієнтів у довгостроковій перспективі через загострення, рецидиви та стійкі нейрокогнітивні дефекти. Незважаючи на нещодавні досягнення у діагностиці та лікуванні, ТТП продовжує представляти серйозну проблему для медичних працівників та пацієнтів. Є обмежені та різномірні дані про те, як найкраще поставити ранній діагноз, як відрізнити його від інших форм тромботичної мікроангіопатії та як керувати ТТП у гострому епізоді та під час ремісії. Через рідкість ТТП у більшості медичних працівників дуже обмежений досвід боротьби з цим захворюванням [5,7,8,10].

Клінічне спостереження.

До відділення патології вагітності Комунального підприємства «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром «ДОР» (медична установа III рівня акредитації) госпіталізовано пацієнтку В., 26 років, у задовільному стані з діагнозом: I вагітність, 31 тиждень. Тромбоцитопенія. Анемія середнього ступеня. Носій поліморфізму у генах тромбофілії високого ризику (F₂-протромбін). Скарг при госпіталізації пацієнтка не висувала. Приводом для госпіталізації стали результати лабораторних методів дослідження, які проводились згідно з графіком візитів. Було відзначено збільшення рівня печінкових трансаміназ: аланінамінотрансфераза (АЛТ) – 52 Од/л, аспаратамінотрансфераза (АСТ) – 34 Од/л; звертала на себе увагу тромбоцитопенія на рівні $45,9 \times 10^9/l$, анемія середнього ступеня тяжкості – Нб 82 г/л, протеїнурія (разова порція) становила 0,75 г/л. Особливу увагу привертала на себе той факт, що за два дні до отримання перерахованих вище аналізів пацієнтка здавала клінічний аналіз крові, в якому рівень Нб був 104 г/л.

З анамнезу: дана вагітність ускладнилася загрозою переривання вагітності в терміні гестації 6 тижнів з утворенням ретрохоріальної гематоми розмірами 12×10 мм. На етапі ускладнення стабілізація гематоми проводилася з використанням транексамової кислоти в дозі 500 мг 3 рази на добу протягом 3 діб. На цьому ж терміні під час проведення дослідження на наявність поліморфізмів у генах тромбофілії були виявлені поліморфізми в генах: F₂-протромбін 20210 G>A, PAI-1 4G/5G. У зв'язку з виявленим гетерозиготним поліморфізмом у гені F₂-протромбін у поєднанні з гомозиготним у гені PAI-1 вагітній після стабілізації гематоми була призначена терапія низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин натрію) з розрахунком використовуваної дози з урахуванням маси тіла пацієнтки –

20 мг 2 рази на день підшкіряно щодня у безперервному режимі. На тлі терапії регрес гематоми спостерігався протягом 2 тижнів. Після проведення ультразвукового скринінгу в 11 тиж. та 3 дні з додатковим проведенням вимірювання пульсаційних індексів у маткових артеріях, дослідження PRISCA-1 та плацентарного фактора росту (PLGF) було проведено розрахунок ризиків розвитку прееклампсії, згідно з калькулятором Фонду медицини плода (Fetal medicine foundation – FMF), який виявив низький ризик (1 :1667). Також, у подальшому пацієнтці було проведено перерахунок ризиків у II триместрі в терміні 23-24 за допомогою визначення рівня співвідношення водорозчинна тирозинкіназа-1 / плацентарний фактор росту (SFLT-1/PLGF), яке відповідало 2,287, що також свідчило на користь низького ризику розвитку плацента-асоційованих ускладнень протягом найближчих 4 тижнів гестації.

Крім цього, додатково, після отримання поінформованої згоди, пацієнтці проведено визначення поліморфізмів у генах ангіогенезу (судинно-ендотеліального фактора росту А (VEGFA -634 C>G) та синтази окису азоту (NOS3 -786 C>T). За результатами цих аналізів у пацієнтки були виявлені гетерозиготні поліморфізми в гені VEGFA -634 C>G і NOS3 -786 C>T, які є алелями ризику виникнення плацентарної дисфункції.

Відсутність скарг, а також абсолютно нормальний рівень артеріального тиску (АТ) – 110/70, пульс – 78 уд/хв, дозволили повторити аналіз крові на співвідношення SFLT-1/PLGF при надходженні для повторного розрахунку ризиків розвитку ускладнень, пов'язаних із плацентарною дисфункцією (прееклампсія, затримка зростання плода). Результат цього дослідження показав рівень SFLT-1/PLGF 155,4, що свідчило про наявність вираженої плацентарної дисфункції та високого ризику пренатальних ускладнень. Також варто зазначити, що стан плода весь період перебування матері в стаціонарі був задовільним, підтвердженням чого були результати проведення КТГ та УЗД у динаміці. Враховуючи наростаючі зміни в лабораторних показниках, результати дослідження співвідношення SFLT-1/PLGF був проведений консиліум у складі лікаря-акушера-гінеколога, лікаря-гематолога, лікаря-анестезіолога-реаніматолога. Після проведення консиліуму прийнято рішення про призначення глюкокортикостероїдної терапії для збільшення кількості тромбоцитів та подальше пролонгування вагітності. Однак, через 2 доби у пацієнтки різко збільшується рівень АТ до 140/110 мм. рт. ст, а також була відзначена негативна динаміка в клінічному аналізі крові, а саме: зниження кількості тромбоцитів до 30 Г/л. Було ухвалено рішення про завершення вагітності шляхом ургентного оперативного розродження.

При проведенні кесаревого розтину було вилучено дитину жіночої статі, масою 1460 г, довжиною 39 см, з оцінкою за шкалою Апгар 4/6 балів. Незважаючи на низький рівень тромбоцитів, загальна крововтрата була 700 мл. Результати патогістологічного дослідження плаценти виявили хронічну

субкомпенсовану фето-плацентарну недостатність на кшталт материнської мальперфузії, гіпоксичні зміни у дистальних відділах ворсин, осередки псевдоінфарктів.

Післяпологовий період ускладнився появами генералізованого петехіального висипу та екхімозів, а також відсутністю позитивної динаміки під час післяопераційного лікування з нормалізації рівня гемоглобіну та тромбоцитів. У зв'язку з цим, пацієнтці було рекомендовано дослідження крові на активність ADAMTS-13. Отриманий результат виявив активність ADAMTS-13 на рівні 2%, наявність прикордонного значення рівня антитіл ADAMTS-13 – 14,5 u/ml. Встановлено діагноз тромботичної тромбоцитопенічної пурпури.

Пацієнтка виписана на 10 добу після кесаревого розтину з рекомендаціями щодо подальшого лікування та спостереження у гематолога.

На жаль, діагноз ТТП був виставлений нами вже ретроспективно і тому ми не вели жінку, згідно з сучасними рекомендаціями, але своєчасне, можливо, навіть імперічне призначення глюкокортикостероїдів, позитивно вплинуло на результати даної вагітності. Крім того, рекомендації міжнародного товариства тромбозу та гемостазу також рекомендують розпочинати глюкокортикостероїдну терапію до отримання результату на активність ADAMTS-13. Але навіть при повній впевненості, що це була саме ТТП, хоча діагностика в нашій країні цього ускладнення зазнає великих труднощів, ми могли зіткнутися з фінансовими проблемами в лікуванні цього захворювання в нашій країні.

Таким чином, наведене клінічне спостереження доводить, що під маскою клінічної картини прееклампсії можуть ховатися досить рідкісні та тяжкі захворювання, які дуже часто призводять до летальних наслідків або інвалідизації пацієнток. При цьому, відсутність цілодобового рутинного доступу до таких специфічних досліджень, як визначення активності ADAMTS-13 та визначення рівня співвідношення SFLT-1/PLGF, відсуває нас на крок назад від отримання та накопичення безцінного клінічного досвіду з ведення вагітності у пацієнток з тромботичними мікроангіопатіями, диференціальної діагностики цієї групи хвороб.

Список літератури

1. Кирсанова Т.В., Меркушева Л.И., Козловская Н.А. и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром при беременности: особенности течения, сложности диагностики, подходы к терапии. Акушерство и гинекология. 2013; 6: 70–5.
2. Филатов Л.Б. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. В кн.: Редкие гематологические болезни и синдромы. Под ред. М.А. Волковой. М.: Практическая медицина, 2011: 32–51.
3. Allford S.L., Hunt B.J., Rose P. et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. Br. J. Haematol. 2003; 120(4): 556–73
4. Keiser S.D., Boyd K.W., Rehberg J.F. et al. A high LDH to AST ratio helps to differentiate preg-

nancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012; 25(7):1059–63.

5. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, et al. Epidemiology and patho-physiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016;3:e237-e245.

6. Raman R., Yang S., Wu H.M., Cataland S.R. ADAMTS13 activity and the risk of thrombotic thrombocytopenic purpura relapse in pregnancy. *Br. J. Haematol.* 2011; 153(2): 277–9.

7. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency:

comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1676-1682.

8. Sarode R., Bandarenko N., Brecher M.E. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J. Clin. Apher.* 2013 Oct 17. PMID: 24136342.

9. Tsai H.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2013; 27(3): 565–84.

10. Zheng, X.L., Vesely, S.K., Cataland, S.R., Coppo, P., Geldziler, B., Iorio, A., Matsumoto, M., Mustafa, R.A., Pai, M., Rock, G., Russell, L., Tarawneh, R., Valdes, J., Peyvandi, F., 2020. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18, 2486–2495. doi:10.1111/jth.15006.

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PERFORATED DUODENAL ULCER

*Omarov N.,
Aimagambetov M.,
Bulegenov T.,
Mukataeva A.,
Kaldybek A.,
Apetova A.,
Toleuova A.,
Konopyanova N.,
Orinbay A.*

*Department of "Hospital and Pediatric Surgery"
Non-Profit Joint Stock Company "Semey Medical University",
Semey, Republic of Kazakhstan
DOI: [10.5281/zenodo.6616416](https://doi.org/10.5281/zenodo.6616416)*

ABSTRACT

The article reflects the types of surgical treatment of perforated ulcers of the stomach and duodenum in the surgical department of the University Hospital non-profit joint stock company «Medical University of Samey». The article presents the experience of treating 19 patients. The analysis of the long-term results of surgical treatment and the quality of life of patients in the period from 2017 to 2022 is given.

Keywords: ulcer suturing, ulcer excision, duodenoplasty, minimally invasive technologies.

Introductions

The relevance of the problem. Gastric ulcer and duodenal ulcer is and remains today one of the urgent health problems [2,3,4] Perforation is a life-threatening complication observed on average in 5% of patients with peptic ulcer disease. However, if patients are overly exposed to adverse factors and do not receive adequate conservative treatment, the risk of perforation may increase significantly. [1,6,8,12,17,18]

In the literature, perforation among ulcerative patients ranges from 5-15%. This complication occurs significantly more often in men than in women aged 20-40 years (67.6%). There is evidence that peptic ulcer disease mainly affects men (9:1) aged 30 to 55 years. Currently, perforating ulcers of the stomach and duodenum account for 0.1% of surgical diseases. In acute surgical pathology of abdominal organs, the perforation of ulcers is 1.5-2.6% [5,7,11,13,16,23].

One of the most frequent indications for surgery is the perforation of an ulcer. Duodenal localization of the

ulcer accounts for the majority of cases of perforation (75-85%). This complication is characterized by a fairly high mortality rate (depending on the clinical group of patients – 5%-30%) [4,9,10,20,22,25]. The greatest number of perforations is observed in the autumn and spring season, which coincides with the frequency of exacerbation of peptic ulcer disease. Contributing factors are quite often some external influence: nervous experience, stomach overflow with food, alcohol intake, physical stress and trauma, fatigue and other adverse factors. Perforation occurs in both old and fresh ulcers. Perforation is more often complicated by ulcers located on the anterior surface of the duodenum, small curvature of the stomach. [14,15,19,21,27].

The key issue in the treatment of perforated ulcers is the problem of choosing the optimal surgical tactics, which at the same time allows to reduce the risk of death and achieve the most favorable functional result. This approach should take into account not only the general principles of abdominal surgery, but also the