



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3 / 2020 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Епидемиология на придобитата тромботична тромбоцитопенична пурпура

Костадин Костадинов¹, Георги Стефанов², Георги Искров^{1,2},
Румен Стефанов^{1,2}

¹ Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет
по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив
² Институт по редки болести, Пловдив

Резюме

Придобитата тромботична тромбоцитопенична пурпура (пТПП) представлява рядко заболяване с разнообразна клинична манифестация, включваща фебрилитет, анемия, тромбоцитопения, неврологична симптоматика и остро бъбречно увреждане. Познато и описано първоначално през 1924 г., днес са известни патофизиологичните аспекти, отличаващи го от другите тромботични васкулопатии и служещи за таргет на иновативни терапии. ТПП се разделя на наследствена и придобита форма. Придобитата може да бъде идиопатична или вторична. Актуалната класификация на Световната здравна организация дефинира ТПП към категорията на тромботичните микроангиопатии.

Изучаването на епидемиологията на пТПП представлява труден процес поради редица обективни фактори. Заболяването се характеризира със специфичен лабораторен имунологичен панел, който често е материално-технически необезпечено изследване за редица клинични центрове. Наличието на тежки клинични презентации, често срещани коморбидности и бърза летална прогресия са също пречка за установяване на реалната болестност.

Настоящата публикация има за цел да анализира епидемиологични данни за пТПП и да представи оценка за разпространението на това заболяване в България.

Ключови думи: придобитата тромботична тромбоцитопенична пурпура, епидемиология, болестност

Epidemiology of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

Kostadin Kostadinov¹, Georgi Stefanov², Georgi Iskrov^{1,2},
Rumen Stefanov^{1,2}

¹ Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public
Health, Medical University of Plovdiv
² Institute for Rare Diseases, Plovdiv

Abstract

Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP) is a rare disease with a variety of clinical manifestations, including fever, anemia, thrombocytopenia, neurological symptoms and acute renal injury. This condition was first described in 1924. Nowadays the pathophysiologic aspects that distinguish aTTP from other thrombotic vasculopathies serve as a target for innovative therapies. TTP consists of hereditary and acquired types. The acquired one could be further divided into idiopathic and secondary. The current classification of the World Health Organization puts TTP in the category of thrombotic microangiopathies.

The epidemiological study of aTTP is a difficult process due to a number of objective factors. This condition is characterized by a distinctive laboratory immunological panel, which is often missing in most clinical centres. The presence of severe clinical presentations, common comorbidities and rapid lethal progression are also obstacles to understand aTTP's real-world prevalence.

This publication aims to analyse the available epidemiological data on aTTP, as well as to provide an estimate of this condition's prevalence in Bulgaria.

Keywords: acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, epidemiology, prevalence

Кореспонденция:

Д-р Костадин Костадинов
e-mail: drkostadinkostadinov@gmail.com

Correspondence:

Dr. Kostadin Kostadinov, MD
e-mail: drkostadinkostadinov@gmail.com

Въведение

Исторически преглед на заболяването

Тромботичната тромбоцитопенична пурпура (ТТП) като нозологична единица е позната от 1924 г., след като Moschcowitz на заседание на Нюйоркското патоанатомично общество, описва състоянието на 16-годишно момиче починало след епизод на слабост, треска, неврологична симптоматика, анемия и тежка тромбоцитопения. Заболяването е означено като фатална тромботична тромбоцитопения. В аутопсионни материали от същия период се описва с множество микротромбози в артериолите и капиллярите на висцералните органи [1]. През 1955 г. Gasser et al. описват серия от пет деца с клинична картина на хемолитико-уремичен синдром (ХУС), при които клинично е установена тромбоцитопения, неминуемо медурирана микроангиопатия, хемолитична анемия и остро бъбречно увреждане с последваща смърт и данни за кортикална бъбречна некроза [2]. До началото на 90-те години на миналия век етиологията на ТТП остава неизвестна, а смъртността достига до 90%. През 1982 г. започва да се подготвя ролята на мултицентричен гликопротеин, известен като фактор на Фон Вилебранг (VWF), като големи полимери от него са открити в плазмата на пациенти с ТТП [3]. През 1985 г. полимери на фактора, свързани с фибрин, са идентифицирани и във висцерални тромби при пациент, починал от ТТП [4]. Добрите резултати от емпирични терапии, включващи основно плазморециване, намаляват значително смъртността, която в периода е отчетена като драматично снижена до 20% [5]. Това дава основание и за предположението за липса на плазмен протеин, отговорен за регулацията или разграждането на полимерите на VWF. През 1996 г. Furlan et al. публикуват аминокиселината последователност на протеаза, отговорна за ензимното разцепване на полимерите на VWF, означава я като VWF-CP (cleaving protease) [6]. През 1998 г. отново Furlan et al. свързват липсата на посочената протеаза с клиничната картина на ТТП [7]. Същата година Tsai et al. чрез смесване на плазма на пациенти с ТТП с тази на здрави контроли, установят наличие на антитела от клас IgG, редуциращи активността или напълно инхибиращи установената протеаза [8]. През 2003 г. Scheiflinger et al., а през 2006г. Ferrari установяват съответно антитела от клас IgM и IgA. През 2001 г. в резултат на две научни съобщения използващи генно клониране [9] и анализ на аминокиселината последователност [10], установената протеаза е идентифицирана като ADAMTS 13 (част от семейство металопротеази). От тогава насам няколко проучвания [11-13] определят именно дефицита на този ензим като диференциално диагностичен белег между различните типове ТТП. Активност на ADAMTS 13 под 10% е основният отличителен белег на пациентите с ТТП спрямо

тези с ХУС [14]. Поради тази причина в миналото заболяването се е класифицирало в множество ръководства като ТТП/ХУС синдром. Отделно няколко ретроспективни анализа откриват пациенти с ТТП, класифицирани като атипичен ХУС [15]. Към момента ТТП е класифицирана от последното издание на Международната класификация на болестите (МКБ-10) в групата на васкулопатии с код M31.1, като заболяването е означено и като рядко с идентификатор в Orphanet ORPHA93585. Редуцираната или липсваща активност на ADAMTS 13 без присъствие на антитела определя състоянието като вродено, докато установяването на последните детерминира придобитата ТТП (пТТП), която от своя страна се разделя на идиопатична или вторична (при HIV инфекция, онкологични заболявания, бременност, аутоимунни заболявания).

Клинична изява и път на пациента

Класическата изява на заболяването включва пет основни симптома: треска, неврологични нарушения, остро бъбречно увреждане, хемолитична анемия и тромбоцитопения. Въпреки това, в няколко обзора на клиничната манифестация на пТТП, съчетанието на тези признаци е налично в едва 10% от случаите [16-21]. Почти постоянен симптом на заболяването е тежката тромбоцитопения и хемолитична анемия – клинично изявена с кожно-лигавична или гастроинтестинална хеморагия. Шистоцити в ДКК присъстват в по-голямата част от пациентите още преди появата на клинична манифестация, като в до 19% се открива резидуална шистоцитоза и след терапевтична плазмафереза [22]. Около 60% от пациентите имат неврологични симптоми в резултат на органна исхемия с вариация на клиничната презентация от общо неврологични прояви (като главоболие, обърканост) до исхемичен мозъчен инсулт и кома [22-26]. Сърдечната исхемия се среща също при пациентите с ТТП, като до 25% от случаите имат исхемични реполяризационни промени в ЕКГ [27]. Мезентериална тромбоза с последващ исхемичен гастроентерит, с долно диспептичен синдром са установени до около 35% от случаите [25]. Бъбречното увреждане също не е необичайно, като се изразява с изолирана протеинурия и/или хематурия до остра тубулна некроза в 10% до 27% от пациентите [28]. Около 50% от установените ТТП епизоди се развиват в контекста на друго системно заболяване – аутоимунно или възпалително [21-26]. Популации, определени като рискови, са бременни, ХИВ позитивни лица, онкологично болни, пациенти с аутоимунни заболявания и пациенти на системна медикаментозна терапия. Клиничният ход на заболяването по-често протича като остро и животозастрашаващо кървене или клиника на остра органна исхемия, отколкото случаи с кожно-лигавична хеморагия и по-леки исхемични прояви [28]. В перспектива стои задачата за оценка на социално-икономическата тежест, както и определяне на времето от клинична презентация

до диагностично уточняване, като подобни изследвания за българска популация не са известни.

Епидемиология на ТТП

Изучаването на епидемиологичното развитие и характеристики на тази рядка патология е предизвикателство поради редица фактори – на първо място диагностичната отлика от другите видове тромботични ангиопатии. Дефицитът и антитела срещу ADAMTS 13 представлява специализирано лабораторно изследване, често недостъпно в звената на първична грижа за пациенти с клинична изява на заболяването. Състоянието е възможно да бъде класифицирано като атипичен ХУС поради липса или невъзможност за изследване на ADAMTS 13 профил [29]. Според Remuzzi et al. нивата на ADAMTS 13 не могат да служат за категорично разграничаване на ТТП от атипичния ХУС [30-31]. Плазмаферезата като основна терапевтична мярка оказва влияние върху посоченото изследване, като е възможна погрешна интерпретация на резултата [27]. Поради често срещаната се остро настъпила, животозастрашаваща клинична презентация е налице бързо прогресиране и ниска преживяемост преди поставяне на диагнозата. Клиничната картина е хетерогенна, като при до 36% от случаите е налице придружаващи заболявания [32].

Диагностицирането и поведението при тези пациенти изисква мултидисциплинарно сътрудничество между експерти с опит в областта на тромботичните ангиопатии.

Цел

Настоящата публикация има за цел да анализира епидемиологични данни за пТТП и да представи оценка за разпространението на тази група заболявания в България.

Материал и методи

Осъществен е систематичен обзор на научните публикации при следния подход:

- Източници

Прегледани са 7 бази данни за научни публикации на английски език: Pubmed, LIVIVO, Cochrane, Tripdatabase, ScienceDirect, Scopus, Web of science. За публикации на български език са използвани Google Scholar, Централна медицинска библиотека към Медицински университет – София и електронните регистри на Националния център за информация и документация (НАЦИД). Прегледани са епидемиологичните данни за пТТП в европейския референтен портал за редки болести Orphanet. Библиографията на включените статии е анализирана за допълнителна информация.

За целта на изследването е потърсена и информация от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) по

реда за достъп до обществена информация. Отправено е запитване относно броя на новоустановените случаи на заболяването в България за периода 2015-2019 г. при пациенти, преминали болнично лечение или установени в извънболнична медицинска практика с посочения код по МКБ-10. Преглед липсата на задължителен ADAMTS панел при изграждането на диагнозата към запитването се добави и подобна информация и за пациентите, диагностицирани с ХУС.

- Стратегия на търсенето

Стратегията на търсенето включва следните ключови думи и комбинации от тях acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP, thrombotic microangiopathy, epidemiology, prevalence, incidence, ADAMTS13. За български източници се ползваха ключови думи: придобита тромботична тромбоцитопенична пурпура, Мошковиц, пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура, ТТП, епидемиология, заболяемост, болестност, ADAMTS13. Разгледани са само научни статии и налични резюмета на английски или български език.

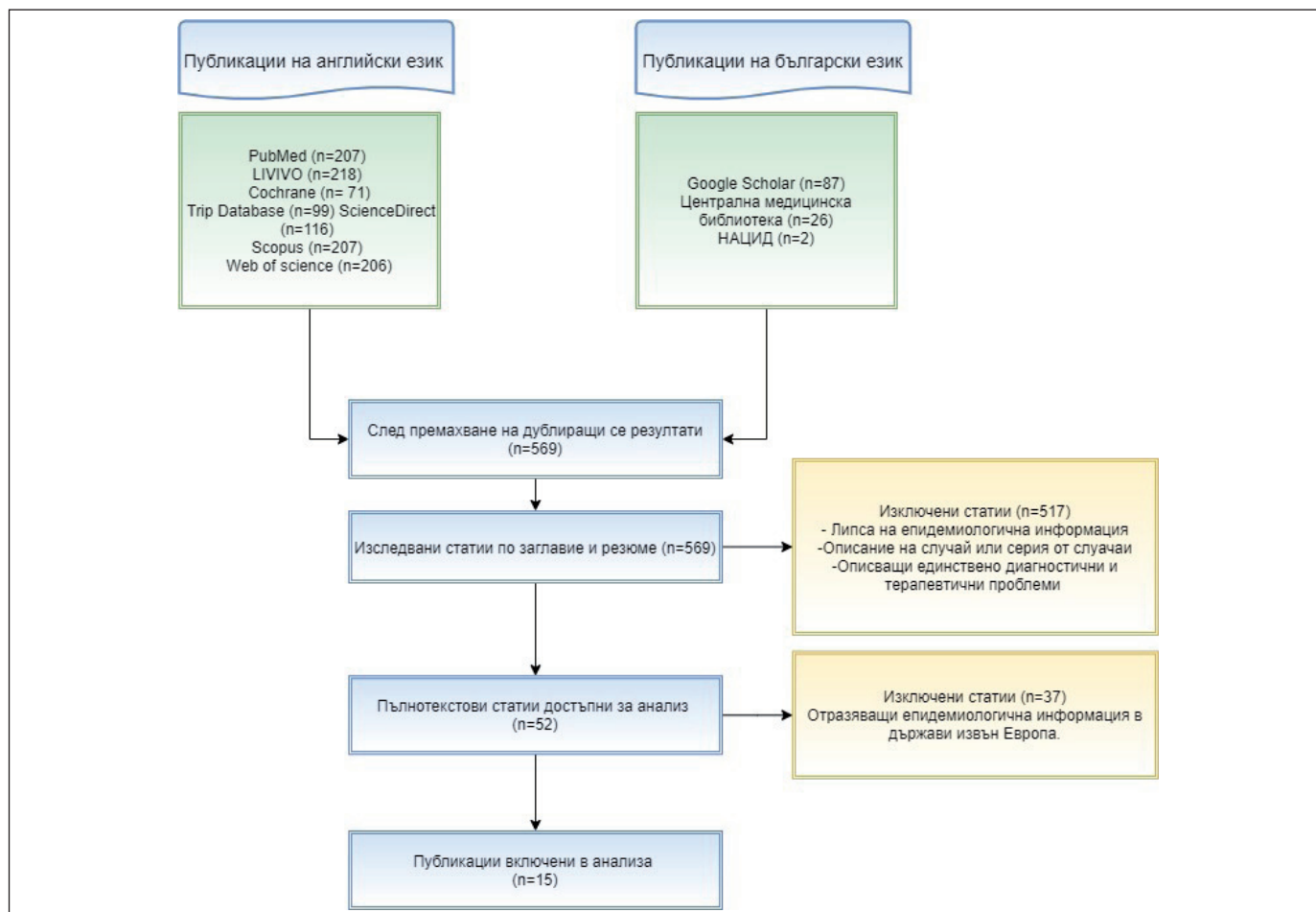
- Селекция на публикациите

От всички статии са селектирани тези, отразяващи епидемиологични показатели за пТТП. Изключени са статиите относно епидемиологията на тромботичните ангиопатии като нозологична група, без данни за ТТП спрямо съответните диагностични критерии. Във връзка с екстраполацията на резултати за българска популация, епидемиологични данни извън Европа са разгледани в контекста на съпоставка, но не са взети при изчисленията на предполагаемото разпространение у нас. За численост на българската популация са използвани данни на Националния статистически институт (НСИ), актуални към 31.12.2019 г. [33]. Фигура 1 представя схематично описаната методология.

Резултати и обсъждане

Епидемиологични данни от Orphanet

По обобщени данни на Orphanet заболяемостта от ТТП се оценява на 1/250 000 души за година [34]. Придобитата форма е много по-често срещана от вродената, като съставлява над 95% от всички случаи на ТТП. Налична е полова диференциация, с отношение 3:1 в полза на женския пол. Началото на заболяването обикновено е внезапно и се проявява в зряла възраст (средната възраст на поставяне на диагнозата е 40 години). Използваните данни в платформата отразяват усреднена заболяемост на база предимно на публикации от САЩ към момента на актуализация.



Фигура 1. PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) протокол за селекция на публикации с епидемиологични данни за пТП

Епидемиологични данни от Европа

Открити са 6 публикации, предоставящи информация относно разпространено на пТП в Германия, Италия, Франция, Великобритания и Испания. Повечето от тях представляват ретроспективен анализ на пациенти с поставена диагноза по актуалните диагностични критерии с измерване на антитела срещу и активността на ADAMTS 13.

Miesbach et al. публикуват епидемиологични данни за пТП за Германия през 2019 г. [35]. Проучването представлява ретроспективен анализ на болнично установени случаи на пациенти с микроангиопатия, документирана в медицинските записи с код по МКБ-10 M31.1 (тромботична микроангиопатия, включително ТТП) или D59.3 (хемолитико-уремичен синдром). В изследването са избрани 30 болнични центъра, предварително идентифицирани с най-голям брой преминали пациенти с установени микроангиопатии (МАП). Изследователският екип е подготвил и изпратил на определените центрове системен протокол за събиране на информация за преминалите пациенти с МАП за периода 2014-2017 г. Анкетната карта включва въпроси за диагностично отгиферинциране на ТТП от ХУС посредством проведени изследвания за ADAMTS 13 активност и антитела.

Резултатите от изследването се базират на отговорилите 8 от избраните 30 центъра, като са прегледани 600 хоспитализации. Авторите заключват за заболяемост от 1.47 (95% CI: 1.28–1.57) на 1 милион случая за година и средна честота от 2.10 (95% CI: 1.60–2.58) остри ТТП епизода. Колективът посочва, че взетата популация в риск за анализ включва цялото население към посочената година (всички възрастни). Предвид възрастовата характеристика на заболяването са предоставени и оценки при избрана популация от само възрастни (навършили 18 г.) – заболяемост от 1.70 (95% CI: 1.48–1.81) на 1 милион възрастни за година и средна годишна честота на острите епизоди на ТТП от 2.42 (95% CI: 1.86–3.00) на 1 милион за година.

Две публикации на Veyradier et al. [26] и Mariotte et al. [20] предоставят епидемиологични данни за пТП във Франция. И двете статии анализират първични данни от френския регистър за ТТП, изготвен от националния референтен център за тромботични микроангиопатии и събиращ информация от 1999 г. Подобно на разгледаните до момента данни от проучването в Германия и тук пациентите са отгиферинцирани посредством посочените лабораторни констелации за ADAMTS 13.

Mariotte et al. разглеждат период от 15 години (1999-2013 г.) и установяват периодна болестност от 13 случая на един милион население [20]. От своя страна, Veugradier посочва заболеваемост от 1.5 случая на един милион за година [26]. Съотношението жени – мъже е 2:1, а средната възраст на засегнатите 43.8 г. Съществено е да се спомене, че публикуваните данни представят включени пациентите с първи епизод на ТТП и установена активност на ADAMTS 13 под 10% измерени с високо стандартизирани методи. Това, както и периода на анализ, дават висока степен на доверителност за посочените резултати. В съображение следва да се отчете, че установената заболеваемост е сред възрастното население (над 18 г.).

В проучването на Scully et al. са предоставени епидемиологични данни за Великобритания въз основа на регистър, включващ пациенти от 7 университетски болнични центъра за периода 2002-2006 г. с потвърдена пТПП [16]. Публикацията анализира 236 остри ТТП епизода сред 178 пациенти за обхванатия период. Изчислената заболеваемост е 6 на милион за година. В изследването преобладаващата група пациенти са от европеидна раса (64%), а три четвърти от случаите са установени при жени. По форма на заболяването в до 75% се касае за идиопатична. Средната възраст на засегнатите жени е 39 г., а на мъжете 46 г. Смъртността в изучаваната кохорта е 8.5%, с преобладация на женския пол, особено в първите 24 часа от болничното пролежаване. Отчетливата разлика в епидемиологичните данни спрямо сходни кохорти в други западноевропейски държави е отпадна основно на включващите критерии за пациентите. В описания период част от пациентите са включени по клинична диагноза, без лабораторен анализ на ADAMTS активност или наличие на инхибиторни антитела. Тези мотиви дават основание на някои автори да предполагат надценяване на отчетената заболеваемост [35]. От 2018 г. под ръководството на Scully е изграден национален регистър, с по-строги включващи критерии към ADAMTS 13 профил, като публикувани резултати от него към момента на настоящето изследване не са открити.

През 2019 г. Pascual et al. публикуват данни от Испанския регистър за пТПП [36]. Екипът систематизира информацията от 42 болнични центъра, включващи пациенти над 16 години с установена диагноза, използващи описания досега ADAMTS панел. Авторите установяват заболеваемост сред популацията от 2.25 случая на милион за година, смъртност от 7.3% и болестност от 19 случая на милион в изследвания период (2005-2017 г.).

През 2009 г. и началото на 2020 г. Mancini et al. публикуват научни съобщения с епидемиологични данни от ТТП регистъра в Милано [32]. В резултатите липсват данни за заболеваемост и болестност. Въпреки това включените

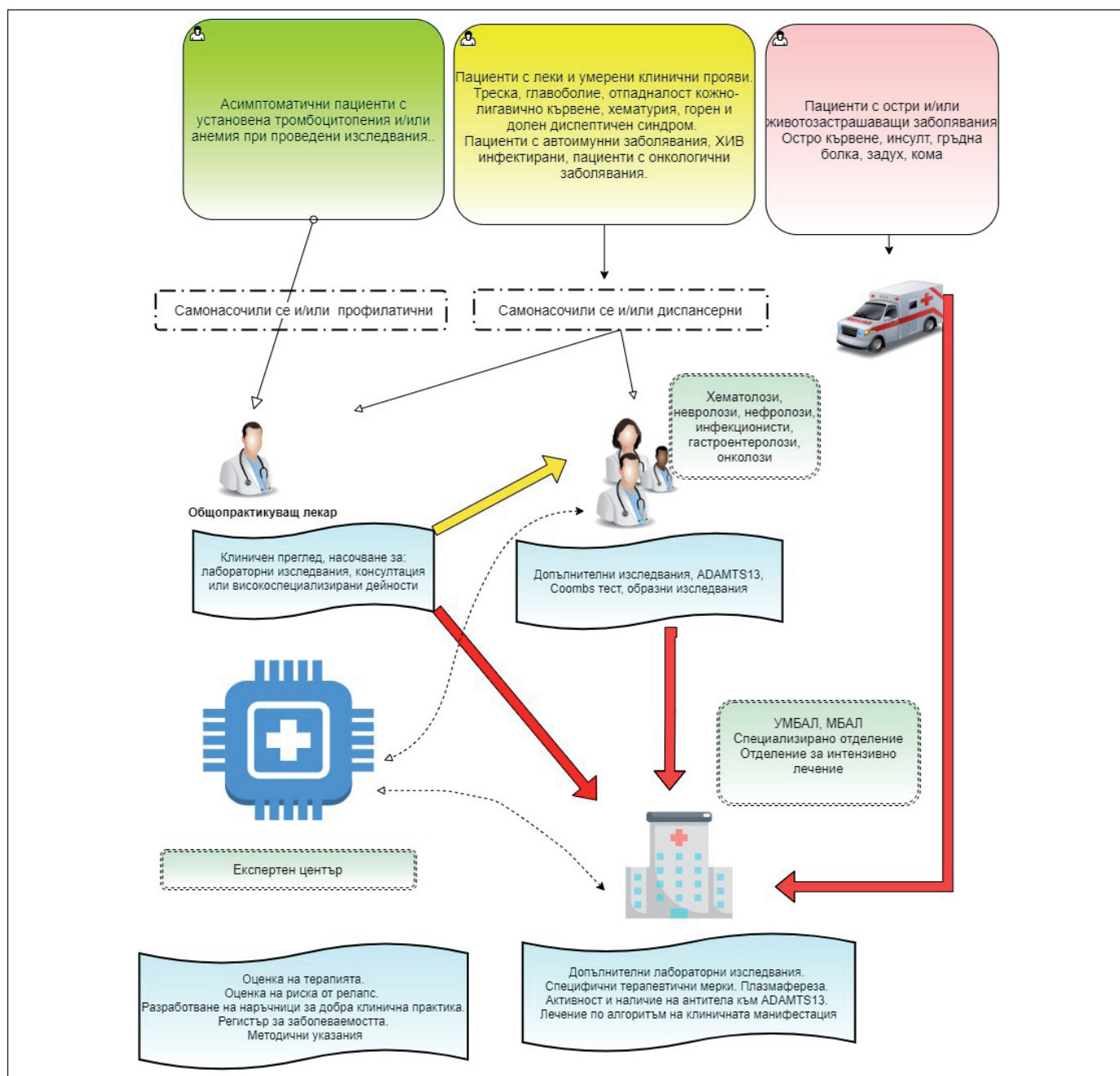
в изследването 302 пациенти показват сходно разпределение по пол и възраст спрямо представените по-горе данни от други европейски кохорти. Засегнатите жени представляват 76.5% спрямо 23.5% включени мъже. Средната възраст от 40 г. е в синхрон с други проучвания. Интересна е сравнително ниската отчетена смъртност от 5%, която и според дискусията на авторите се дължи на по-добрата диагностична терапевтична обусловеност за заболяването в изследвания период (2002-2015 г.). Като ограничения на анализа колективът посочва, че количеството на включените пациенти в посочения регистър не отразява същинското разпределение на заболяването дори в областта Ломбардия поради неучастие на 34 групи болнични центъра в региона.

Епидемиологични данни и прогностичен модел за България

В настоящия анализ не се установиха научни публикации, систематично анализиращи разпространението на пТПП в България. Повечето от откритите статии представляват обзори или представяне на клинични случаи [37-40]. В системата на НАЦИД са открити 2 дисертационни труда, разглеждащи ТТП в контекста на диференциална диагноза от идиопатична тромбоцитопенична пурпура (ИТП), която всъщност е обектът на изследване.

През 2011 г. Българското гружество по клинична и трансфузионна хематология в своите методични указания публикува диагностично разпределение на ТТП/ХУС синдрома като „1. Идиопатична и вродена ТТП-ХУС“; „2. Вторична / симптоматична ТТП-ХУС“ (в това число при бременност, инфекции – ентеротоксин при E.coli и шигелози с епидемичен характер, СПИН, неоплазии, костно-мозъчна трансплантация след миелоаблативната терапия, ухапвания от змии, вродени малформации – кавернозни хемангиоми) и „3. Интермитентна ТТП-ХУС“ [41]. Като критерий за диагноза е посочено „Синдромна диагноза, съчетана с метода на изключването“, а като заболеваемост – около 4 случая на 1 милион годишно. Не са посочени диференциално диагностични отлики на ТТП от ХУС или необходими критерии за разпределение на пациентите в описаните категории. Реферирани препоръки и данни за заболеваемост се базират на ръководство за диагноза и управление на тромботичните микроангиопатични анемии от 2003 г. [42], което на свой ред се позовава на данни за заболеваемост от 1995 г.

Според административните разпоредби в България, пациентите с диагнозата пТПП подлежат на диагностика, регистрирани, отчитане и лечение в рамките на болнични звена по нефрология и ревматология. Съществува и нормативно изключване на отчитането на подобни случаи в рамките на диагностично-терапевтичните алгоритми на хематологичните клиники и отделения.



Фигура 2. Очакван път на пациентите с ТТП в системата на здравеопазване в България

Въпреки това, поради разнообразната клинична картина и чести животозастрашаващи остри системни нарушения, част от случаите се регистрират с код по МКБ-10, съответстващ на клиничната манифестация (инсулт, кома, кървене от ГИТ и др.). Тези пациенти биват лекувани в други от посочените отделения (в т.ч. интензивни грижи, неврология, гастроентерология и др.) и често остават скрити от възможността за точна регистрация. В основа на използваната литература и организацията на здравеопазване в България е създаден очакван път на пациентите с пТТП, отразен на фигура 2.

Липсата на научни публикации с епидемиологични данни за пТТП в България, както и обективните трудности

при изучаване на епидемиологията на това заболяване чрез данните на НЗОК (Таблица 1), правят екстраполирането на резултати от други страни възможен и приемлив начин за оценка на разпространението на тази група заболявания у нас. За целта са използвани данни за разпространението на ТТП сред европейската популация. За пълнота са представени и официалните данни за заболеваемост от Orphanet, но те са изведени предимно от американска популация.

На таблица 2 са предоставени включените в проучването данни за заболеваемост от анализирани статии за европейската популация. На базата на посочената популация в риск е оценен очакваният брой новорегистрирани случаи на година в България. Резултатите варират от 8 до

Таблица 1. Данни на НЗОК за разпространението на ТТП/ХУС в България

Година	Брой хоспитализирани с МКБ-10 М31.1 (ТТП)	Брой ЗОЛ с диагноза МКБ М31.1	Брой хоспитализирани случаи с МКБ D69.5 (ХУС)
2015 г.	3	11	60
2016 г.	0	17	77
2017 г.	4	13	57
2018 г.	7	16	62
2019 г.	5	17	65

Таблица 2. Екстраполирани данни за очакван брой новорегистрирани случаи в България

Източник (изследван период)	Заболеваемост на 1 милион	Популация в риск	Очакван брой новорегистрирани пациенти в България*	95% CI
Orphanet	4	0+ г.	28	27-58
Miesbach et al. (Германия) (2014 – 2017 г.)	1,47	0+ г.	10	8-26
Veyradier A et al. (Франция) (1999 – 2013 г.)	1,5	18+ г.	8	7-28
Scully M. et al. (Великобритания) (2002 – 2006 г.)	6	18+ г.	34	4-84
Pascual et al. (Испания) (2005 – 2017 г.)	2,25	16+ г.	13	12-37

* Население в България към 31.12.2019 г. – 6 951 482, население над 16 г. – 5 949 224, население над 18 г. – 5 636 247

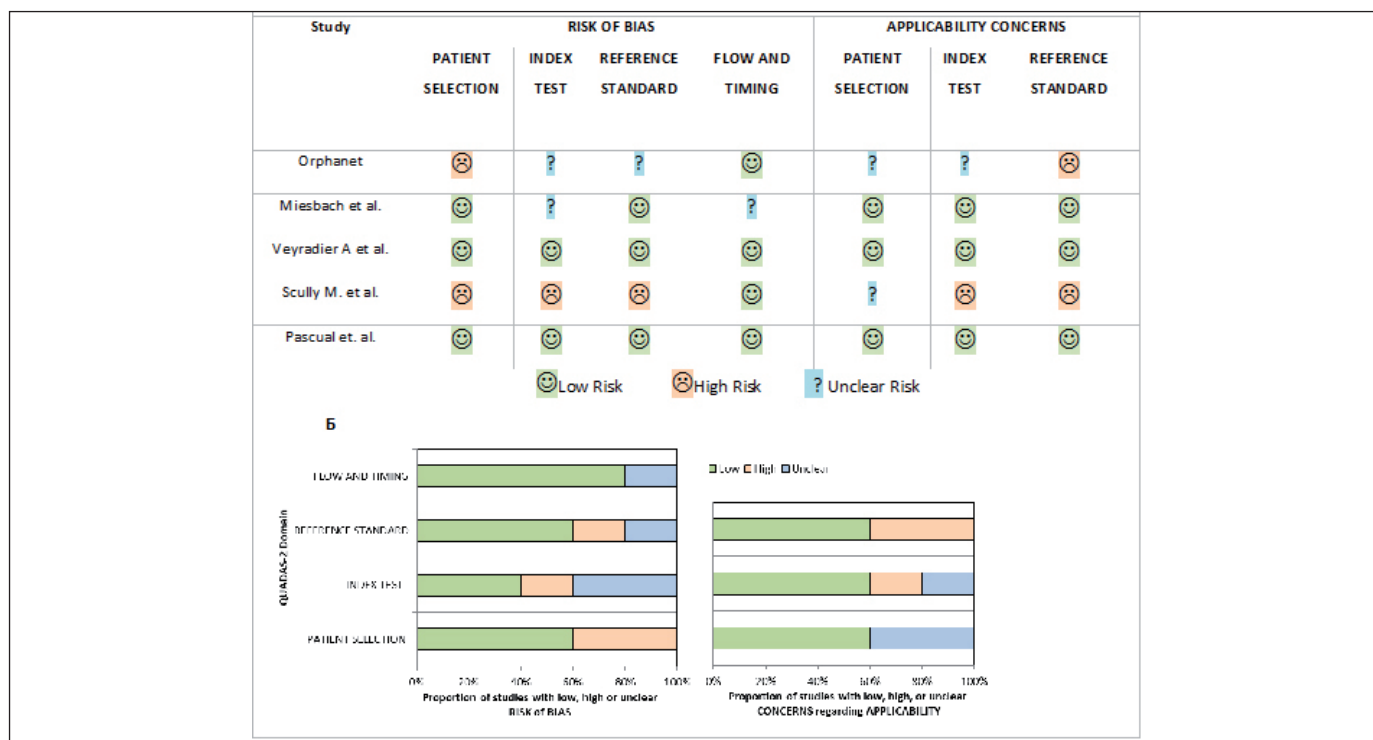
34 новозаболели на година. Въпреки това, два от посочените източника (Orphanet и Scully et al.) следва да бъдат разглеждани под внимание, предвид и резултатите получени при използване на QUADAS-2 инструментариума, представен на фигура 3. Получените стойности за заболеваемост от посочените не бива да се екстраполират за българската популация без допълнителен анализ и прецизиране на използваната методология в тях.

Останалите три източника отговарят напълно на съвременните изисквания за диагностично уточняване. Те систематизират данни за отразените популации и използват сходна методология. Тези публикации дават основание за очакван брой от не повече от 13 новодиагностицирани случаи на пТТП на година в България.

Таблица 1 следва да се коментира при посочените вече съображения, от които основното е липсата на задължително диагностично уточняване между пТТП и ХУС синдром при регистрацията на заболяването. Това предполага наличието на случаи на пТТП, отразени като ХУС.

Ограничения

Направената косвенна оценка за разпространението на ТТП в България трябва да бъде интерпретирана при следните ограничения. Описаните данни са екстраполирани от европейски популации и могат да служат като очакван брой новорегистрирани случаи от пТТП в България. Недостатъците при регистрацията на пациентите в България, както и липсата на осъвременени препоръки за диагностика и лечение обуславят наличието на скрита заболеваемост. Клиничната презентация на пациентите с остри животозастрашаващи състояния, висок леталитет в първите часове след хоспитализация и коморбидността също влияят за ниско ниво на фактическата заболеваемост и болестност. Внимание трябва да се отдели и на основния диагностичен лабораторен панел от изследвания, които често се оказват недостъпни за повечето клинични центрове и представляват бариера както за пациентите, така и за диагностичните екипи във връзка с навременна и правилна диагноза.



Фигура 3. Оценка на качеството на анализирани публикации (QUADAS-2):

А) Risk от грешка и приложимост;

Б) Графика за риск от грешка и приложимост

Заклучение

Данните от научната литература неговусмислено показват, че нТТП представлява клиничен и научен интерес за широк кръг от специалисти – хематолози, нефролози, кардиолози, невролози, реаниматори и др. Малкият брой публикации на български автори е резултат както от редкостта на тази патология, така и от сравнително ограничения опит у нас. Необходими са допълнителни проучвания с цел анализ на епидемиологията на ТТП и в частност на придобитата ѝ форма в България.

Библиография

- Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Pathol Soc.* 1924; 24:21-24.
- Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1955;85: 905–9.
- Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1982; 307(23):1432-1435.
- Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res.* 1985;38(5):469-479.
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al; Canadian Apheresis Study Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1991;325(6):393-397.
- Furlan M, Robles R, L'Ammler B. Partial purification and characterization

of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood.* 1996;87(10):4223-4234.

- Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 1998;339(22):1578-1584.
- Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998; 339(22):1585-1594.
- Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 2001;413(6855):488-494.
- Soejima K, Mimura N, Hirashima M, et al. A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease? *J Biochem.* 2001;130(4):475-480.
- Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood.* 2001;98(6):1765-1772.
- Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, L'Ammler B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2002;100(2):710-713.
- Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadle JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004;103(11): 4043-4049.
- Sarig G. (2014). ADAMTS-13 in the Diagnosis and Management of Thrombotic Microangiopathies. *Rambam Maimonides Medical Journal,* 5(4), e0026. doi:10.5041/rmmj.10160
- Agosti P, Mancini I, Artoni A, Ferrari B, P Yenerel M. N. (2014).

- ontiggia, S., Trisolini, S. Peyvandi, F. (2019). The features of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura occurring at advanced age. *Thrombosis Research*. doi:10.1016/j.thromres.2019.10.010
16. Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol*. 2008;142(5):819-826.
17. Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of Nara Medical University during 1998-2008. *Intern Med*. 2010; 49(1):7-15
18. Jang MJ, Chong SY, Kim I-H, et al. Clinical features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura: the Korean TTP registry experience. *Int J Hematol*. 2011;93(2):163-169
19. Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, et al; TTP registry steering committee. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. *Intern Med J*. 2016;46(1):71-79.
20. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, et al; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Epidemiology and pathophysiology 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(5): e237-e245.
21. George JN, Vesely SK, Terrell DR. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome (TTPHUS) Registry: a community perspective of patients with clinically diagnosed TTP-HUS. *Semin Hematol*. 2004;41(1):60-67.
22. Peedin, A. R., Park, Y. A., Mazepa, M. A., Rollins-Raval, M. A., Brecher, M. E., & Raval, J. S. (2018). Predictive Value of Schistocytes in Recurrence of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura With Severe ADAMTS13 Deficiency at Discontinuation of Daily Therapeutic Plasma Exchange. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. doi:10.1111/1744-9987.12713
23. Jang MJ, Chong SY, Kim I-H, et al. Clinical features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura: the Korean TTP registry experience. *Int J Hematol*. 2011;93(2):163-169.
24. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2013;122(12):2023-2029, quiz 2142.
25. Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, et al; TTP registry steering committee. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. *Intern Med J*. 2016;46(1):71-79.
26. Veyradier A, editor PTT: épidémiologie de la cohorte du CNR-MAT sur 16 ans. *Compte rendu de la 8è réunion du CNR-MAT; 2015 10/16/2015; Paris2015*. (abstract in English)
27. Benhamou Y, Boelle P-Y, Baudin B, et al; Reference Center for Thrombotic Microangiopathies; Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2015;13(2):293-302.
28. Zafrani L, Mariotte E, Darmon M, et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost*. 2015;13(3):380-389.
29. Scully, M., Hunt, B. J., Benjamin, S., Liesner, R., Rose, Peyvandi, F. (2012). Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British Journal of Haematology*, 158(3), 323–335. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09167
30. Remuzzi G, Galbusera M, Noris M, Canciani MT, Daina E, Bresin E, Contaretti S, Caprioli J, Gamba S, Ruggenenti P, Perico N, Mannucci PM; Italian Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) is deficient in recurrent and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2002 Aug 1;100(3):778-85. doi: 10.1182/blood-2001-12-0166. PMID: 12130486.
31. Remuzzi G. Is ADAMTS-13 deficiency specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? *No. J Thromb Haemost*. 2003 Apr;1(4):632-4. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00170.x. PMID: 12871391.
32. Mancini, I., Pontiggia, S., Palla, R., Artoni, A., Valsecchi, C Carla Valsecchi Barbara Ferrari Danijela Mikovic Flora Peyvandi (2019). Clinical and Laboratory Features of Patients with Acquired ThromboticThrombocytopenic Purpura: Fourteen Years of the Milan TTP Registry. *Thrombosis and Haemostasis*. doi:10.1055/s-0039-1679907
33. НСИ. Население и демографски процеси през 2019г. https://www.nsi.bg/sites/default/files/files/pressreleases/Population2019_XE8MEZL.pdf
34. Coppo P. (2015, February) Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. [www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=12423&disease=Immune-mediated-thrombotic-thrombocytopenic purpura &search= Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=12423&disease=Immune-mediated-thrombotic-thrombocytopenic+purpura+&search=Disease_Search_Simple) гостънен на 09.08.2020г.
35. Miesbach, W., Menne, J., Bommer, M., Schönemarck, U., Feldkamp, T., Nitschke, Schwander, B. (2019). Incidence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in Germany: a hospital level study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1). doi:10.1186/s13023-019-1240-0
36. Pascual, Cristina & del Rio-Garma, Julio & Rubia, Javier & Viejo, Aurora & Fernandez-Sojo, Jesus & Martin, Jesus & Solanich, Xavier & Candel, Faustino & Hernandez, Luis & Fernandez, Marta & Oliva, Ana & Garcia-Gala, Jose & Mingot, María & Gómez-Seguí, I. & Goterris, Rosa & Calviño, Michael & Antelo, María & Sanchez, Sol & Moreno, Jose & Salinas, Ramon. (2019). Incidence, Diagnosis, and Outcome of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP): A Nationwide Survey By the Spanish Apheresis Group. *Blood*. 134. 4910-4910. 10.1182/blood-2019-123258.
37. Тромботична-тромбоцитопенична пурпура на Moschkovic I. Dikov. *Detski i infekts. bolesti MP*, 2, 2010, N 2, ISSN 1313-762X, с. 39. Имунна тромбоцитопенична пурпура J. Dimitrova, I. Kalev. *Obshta meditsina*, 2, 2000, No 3, 32-37, 2 tab. Sum. Bulg., Engl. 24 ref., 2000
38. Тромботична тромбоцитопенична пурпура - синдром на Moschcowitz L. Gercheva, N. Tsvetkov, L. Jordanova, B. Tsvetkov, E. Marinov, I. Khristova, T. Betova. *Suvr. med.*, 45, 1994, No 4, 9-12, 3 fig. Sum. Bulg., Engl. 5 ref., 1994, ISSN: 0562-7192
39. Тромботична тромбоцитопенична пурпура I. Chakarski, G. Dimov, V. Vrachev, J. Karakolev. *Suvr. med.*, 53, 2002, No 4, 33-36. Sum. Bulg., Engl. 14 ref., 2002
40. Клинико-имунологични изследвания при имунната тромбоцитопенична пурпура в детска възраст: дисертационен труд, Веселина Иванова Кенгерова (автореперат)
41. Методични указания за диагностициране, лечение и проследяване на пациенти със заболявания на кръвта и кръвотворните органи, вер. 2, май 2011, Българско научно дружество по клинична и трансфузионна хематология http://bulgarian-hematology.com/documents_hematology/METODICHNI_17_10_2011.pdf
42. Allford, S.L., et al. (2003). Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic anaemias. *Brit J Haem* 120, 556-73.