

Аллельный полиморфизм гена *GPIIb* как фактор, ассоциированный с вероятностью развития иммунной тромбоцитопении и тяжестью геморрагического синдрома

И.И. Зотова, С.И. Капустин, С.В. Грицаев, Н.В. Минеева, И.И. Кробинец, Ж.Ю. Сидорова, С.С. Бессмельцев, А.В. Чечеткин

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., 16

Контакты: Ирина Ивановна Зотова hemzot@mail.ru

Проведено исследование полиморфизма генов тромбоцитарных гликопротеинов *GPIIIa* (T1565C), *GPIIb* (T2622G) и *GPIa* (A1648G), ответственных за формирование аллоантигенных систем тромбоцитов HPA-1, -2, -3 и -5, у больных хронической иммунной тромбоцитопенией (ИТП) и контрольной группы. Среди больных ИТП доля гомозигот гена *GPIIb* 2622 GG (HPA-3b/3b) более чем в 2 раза превысила таковую в КГ: 23,9 % против 11,4 % соответственно (отношение шансов (ОШ) = 2,4, 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,0–5,8; $p = 0,05$). Частота генотипа HPA-3a/3a (*GPIIb* 2622TT, 843Ile/Ile) оказалась выше у больных ИТП с геморрагическим синдромом (ГС) 2–3-й степени: 55,6 % против 25,0 % в группе с ГС 0–1-й степени (ОШ = 3,8, 95 % ДИ: 1,3–10,7, $p = 0,02$). Полученные данные свидетельствуют о влиянии полиморфизма T2622G гена *GPIIb* на развитие как самого заболевания (генотип 2622 GG), так и сопровождающих его тяжелых проявлений ГС (генотип 2622 TT), что позволяет рассматривать указанный полиморфизм в качестве прогностического критерия неблагоприятного течения ИТП.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, геморрагический синдром, полиморфизм генов, ген *GPIIb*, генотип HPA-3b/3b (*GPIIb* 2622 GG), генотип HPA-3a/3a (*GPIIb* 2622TT)

Для цитирования: Зотова И.И., Капустин С.И., Грицаев С.В. и др. Аллельный полиморфизм гена *GPIIb* как фактор, ассоциированный с вероятностью развития иммунной тромбоцитопении и тяжестью геморрагического синдрома. Онкогематология 2018;13(2):93–99

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-93-99

GPIIb allelic polymorphism as a factor associated with the probability of immune thrombocytopenia and the severity of hemorrhagic syndrome

I.I. Zotova, S.I. Kapustin, S.V. Gritsaev, N.V. Mineeva, I.I. Krobinec, Zh. Yu. Sidorova, S.S. Bessmeltsev, A.V. Chechetkin

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology under the Federal Medico-Biological Agency; 16 Vtoraya Sovetskaya St., 191024 Saint Petersburg, Russia

Polymorphism of platelet glycoproteins *GPIIIa* (T1565C), *GPIIb* (T2622G) and *GPIa* (A1648G) genes, responsible for the formation of alloantigenic platelet systems HPA-1, -2, -3 and -5, in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) and in control group (CG) was investigated. Among ITP patients, the proportion of homozygotes of the *GPIIb* 2622 GG (HPA-3b/3b) gene was more than 2 times higher than in CG: 23.9 % versus 11.4 % (odds ratio (OR) = 2.4, 95 % confidence interval (CI): 1.0–5.8, $p = 0.05$). The frequency of HPA-3a/3a (*GPIIb* 2622TT, 843Ile/Ile) genotype was higher in ITP patients with 2–3rd degrees of hemorrhagic syndrome (HS): 55.6% versus 25.0% in the group with 0–1st degree of HS (OR = 3.8, 95 % CI: 1.3–10.7, $p = 0.02$). The obtained data suggest the effect of T2622G polymorphism *GPIIb* gene both on development of disease (2622 GG genotype), and on serious manifestations of HS (2622 TT genotype), which allows considering this polymorphism as unfavorable prognostic criterion in ITP patients.

Key words: immune thrombocytopenia, hemorrhagic syndrome, gene polymorphism, *GPIIb* gene, HPA-3b/3b (*GPIIb* 2622 GG) genotype, HPA-3a/3a (*GPIIb* 2622TT) genotype

For citation: Zotova I.I., Kapustin S.I., Gritsaev S.V. et al. *GPIIb* allelic polymorphism as a factor associated with the probability of immune thrombocytopenia and the severity of hemorrhagic syndrome. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(2):93–99

Введение

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП), известная ранее как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, характеризуется вариабельностью клинического течения, что проявляется, в частности, различной степенью выраженности геморрагического синдрома (ГС). Развитие ГС опосредовано прежде всего количеством тромбоцитов и их функциональной активностью, а также коморбидностью пациента, его физической и социальной активностью и другими факторами. Несмотря на то что вероятность развития клинически значимых кровотечений возрастает при уровне тромбоцитов $<20-30 \times 10^9/\text{л}$, у части больных даже такая выраженная тромбоцитопения нередко протекает бессимптомно [1, 2]. В свою очередь, тяжелый ГС – непосредственная причина смерти 1,6–3,9 % больных ежегодно [3]. Это дает основание рассматривать ИТП как социально значимое заболевание, а также подчеркивает актуальность выявления прогностических факторов, ассоциированных с риском возникновения тяжелого ГС и эффективностью лечения.

Одним из перспективных подходов к стратификации больных ИТП на группы риска является использование биологических маркеров, определяющих индивидуальные особенности течения заболевания. В этой связи несомненный научный и практический интерес представляет изучение патогенетической значимости аллельного полиморфизма генов, участвующих в регуляции иммунного ответа, мегакариопоэза и функциональной активности тромбоцитов.

В настоящее время получены данные об ассоциации некоторых генетических вариантов с риском возникновения ИТП [4–7] с чувствительностью и/или резистентностью к отдельным видам терапии [8–11]. Однако следует отметить, что результаты этих исследований противоречивы.

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует однозначное мнение о роли генетических факторов в формировании предрасположенности к развитию ИТП, прогнозировании характера течения болезни, включая выраженность ГС, и ответа на лечение.

Основная часть авторов уделяет внимание изучению особенностей полиморфизма генов иммунного ответа, в частности провоспалительных цитокинов у больных ИТП [4–8]. Вместе с тем важную роль в формировании аутоиммунных и гемостатических реакций при данной патологии могут играть аллельные варианты генов тромбоцитарных гликопротеинов (GP) *GPIIIa*, *GPIIb*, *GPIIb* и *GPIa*, определяющие наличие аллоантигенных систем тромбоцитов (НРА) – НРА-1, -2, -3 и -5 соответственно. Известно, что помимо влияния на антигенные характеристики тромбоцитов НРА-ассоциированные нуклеотидные замены в генах указанных гликопротеинов могут приводить к существенному изменению адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов.

Целью настоящего исследования стало изучение ассоциативных связей между особенностями генотипа генов *GPIIIa*, *GPIIb*, *GPIIb* и *GPIa* и выраженностью ГС у больных хронической ИТП.

Материалы и методы

В исследование были включены 67 больных хронической ИТП, находившихся под наблюдением в клинико-диагностическом отделении ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России с января 2011 по ноябрь 2017 г. Диагноз и показания к проведению терапии устанавливались согласно международным и национальным рекомендациям [12, 13]. Степень выраженности ГС оценивалась по шкале кровотечений Всемирной организации здравоохранения [14].

Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Медиана возраста составила 57 (21–77) лет. Преобладающим большинством были женщины (86 %). Длительность ИТП от момента диагностики до включения в исследование находилась в диапазоне от 2 до 48 лет. Минимальное число тромбоцитов составило $17 \times 10^9/\text{л}$ (медиана).

По тяжести ГС были сформированы 2 группы больных. В 1-ю группу вошли 40 пациентов с ГС 0–1-й степени, вторая включала 27 больных с ГС 2–3-й степени. Наиболее частыми проявлениями ГС 2–3-й степени были маточные кровотечения, кровоизлияния в склеру, реже макрогематурия, кровохарканье и мелена. У 3 пациентов имели место внутримозговые кровоизлияния по типу геморрагического инсульта, завершившиеся летальным исходом у 2 из них. Все пациенты 2-й группы нуждались в применении различных методов экстренной гемостатической терапии, что стало основанием для верификации у них тяжелой формы ИТП.

Контрольную группу (КГ) составили 147 доноров крови.

Для решения цели исследования был проанализирован полиморфизм генов *GPIIIa* (T1565C), *GPIIb* (T434C), *GPIIb* (T2622G) и *GPIa* (A1648G), ответственных за формирование аллоантигенных систем тромбоцитов НРА-1, -2, -3 и -5 соответственно. Для генотипирования использовали метод ПЦР-ПДРФ, основанный на полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующем анализе полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) продуктов ПЦР, обработанных специфическими эндонуклеазами рестрикции. Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лейкоцитов периферической крови, стабилизированной этилендиаминтетрауксусной кислотой в конечной концентрации 0,25 %, с помощью солевого метода. После измерения ее концентрации на спектрофотометре проводили амплификацию 50–300 нг образца ДНК в стандартных условиях. По окончании ПЦР продукты реакции инкубировали с 10–15 ед. соответствующей эндонуклеазы рестрикции в течение 16–24 ч, после чего проводили

электрофорез в 6 % полиакриламидном геле. Генотип пациента определяли в соответствии с набором фрагментов ДНК, выявленных в геле в результате проведения ПЦР-ПДФ-анализа.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы GraphPad Prism, версия 4.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA). Частоту встречаемости генотипов определяли прямым подсчетом. Для оценки степени различий в ЧВ генотипов между исследуемыми группами использовался точный критерий Фишера. При этом рассчитывали коэффициент отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ), а также *p*-значение. Соответствие распределения генотипов в обследованных группах каноническому распределению Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 . Во всех случаях статистическая значимость различий принималась при значении *p* < 0,05.

Результаты исследования

Отдельные клинико-гематологические показатели пациентов в группах, сформированных по степени тяжести ГС, представлены в табл. 1.

Медиана возраста больных в группах с ГС 0–1 и 2–3-й степени составила 54 и 39 лет соответственно.

Длительность заболевания (медиана) в группах составила 11 и 9 лет соответственно. Доля больных, получивших 2 и более линий терапии, была выше в группе с ГС 2–3-й степени: 70 % против 45 % в группе с ГС 0–1-й степени. Различия между группами по отдельным клинико-гематологическим показателям не достигали значимых величин.

Результаты сравнительного анализа распределения генотипов у больных ИТП и в КГ представлены в табл. 2.

Наиболее выраженное отличие группы больных от КГ было обнаружено при анализе полиморфизма T2622G гена *GPIIb*, ответственного за формирование аллоантигенной системы тромбоцитов НРА-3. Доля гомозигот 2622 GG (НРА-3b/3b) среди пациентов с ИТП более чем в 2 раза превышала таковую в КГ: 23,9 % против 11,4 % соответственно, ОШ = 2,4, 95 % ДИ: 1,0–5,8; *p* = 0,05. В то же время частота встречаемости гетерозигот по гену *GPIIb* в группе больных была ниже, но не достигала статистически значимого различия: 38,8 % против 52, 2 % в контроле, ОШ = 0,6, 95 % ДИ: 0,3–1,1; *p* = 0,11. Стоит отметить, что характер распределения генотипов по полиморфизму *GPIIb* T2622G у пациентов с ИТП имел тенденцию к отклонению от канонического распределения Харди–Вайнберга (*p* = 0,086).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Группа больных Patient group		
	ГС 0–1-й степени HS 0–1 st degree n = 40	ГС 2–3-й степени HS 2–3 rd degree n = 27	Всего Total n = 67
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	54 (21–77)	39 (24–65)	57 (21–77)
Женщины, n (%) Female, n (%)	34 (85)	24 (89)	58 (86)
Медиана длительности ИТП от диагностики (диапазон), годы Median ITP duration from diagnosis (range), years	11 (2–48)	9 (2–46)	7 (2–48)
Предшествующая терапия, n (%) Previously therapy, n (%)			
кортикостероиды corticosteroids	40 (100)	27 (100)	67 (100)
внутривенный иммуноглобулин intravenous immunoglobulin	2 (5)	3 (11)	5 (7,5)
спленэктомия splenectomy	13 (33)	6 (22)	19 (28)
агонисты рецептора тромбопоэтина thrombopoietin receptor agonists	12 (30)	15 (56)	27 (40)
≥ 2 линий терапии ≥ 2 lines of therapy	18 (45)	19 (70)	37 (55)
Медиана минимального числа тромбоцитов (диапазон), 10 ⁹ /л Median of minimum platelets number (range), 10 ⁹ /L	21 (0–47)	11 (0–26)	17 (0–47)

Примечание. ГС – геморрагический синдром; ИТП – иммунная тромбоцитопения.

Note. HS – hemorrhagic syndrome; ITP – immune thrombocytopenia.

Таблица 2. Распределение генотипов изученных генов у больных иммунной тромбоцитопенией и в контрольной группе

Table 2. Genotypes distribution of the studied genes in immune thrombocytopenia patients and control group

Ген, полиморфизм Gene, polymorphism	Генотип Genotype	Частота генотипа, % Genotype frequency, %		ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)	p
		ИТП ITP n = 67	КГ CG n = 147		
GPIIIa, T1565C (Leu33Pro, HPA-1)	1565 TT	74,6	67,0	0,6 (0,3–1,2)	0,16
	1565 TC	22,4	32,0		
	1565 CC	3,0	1,0		
GPIIb, C434T (Thr145Met, HPA-2)	434 CC	83,6	83,6	–	–
	434 CT	16,4	15,6		
	434 TT	0,0	0,8		
GPIIb, T2622G (HPA-3)	2622 TT	37,3	36,4	0,6 (0,3–1,1) 2,4 (1,0–5,8)	0,11 0,05
	2622 TG	38,8	52,2		
	2622 GG	23,9	11,4		
GPIa, A1648G (HPA-5)	1648 AA	76,1	82,4	–	–
	1648 AG	23,9	17,6		
	1648 GG	0,0	0,0		

Примечание. ИТП – иммунная тромбоцитопения; КГ – контрольная группа; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.
Note. ITP – immune thrombocytopenia; CG – control group; OR – odds ratio; CI – confidence interval.

В группе больных наблюдалось также снижение доли гетерозигот по гену *GPIIIa* (22,4 % против 32,0 % в норме, ОШ = 0,6, 95 % ДИ: 0,3–1,2; $p = 0,16$) и, напротив, некоторое увеличение частоты встречаемости генотипа *GPIa* 1648 AG (23,9 % против 17,6 % в КГ, ОШ = 1,5, 95 % ДИ: 0,6–3,6; $p = 0,5$). Однако эти различия не были статистически значимыми (см. табл. 2).

С целью установления ассоциации тяжести ГС с генотипами изученных генов был проведен сравнительный анализ распределения генотипов в группах больных. Результаты представлены в табл. 3.

Более половины пациентов с тяжелым течением ГС являлись гомозиготами по аллели 2622Т гена *GPIIb* (HPA-3a/3a), тогда как в группе больных с незначительными геморрагическими проявлениями доля таких лиц составила лишь 25,0 %: ОШ = 3,8, 95 % ДИ: 1,3–10,7; $p = 0,02$. Напротив, гомозиготное носительство аллели 2622G в 2 раза чаще обнаруживалось среди больных с легкой степенью тяжести ГС (30,0 % против 14,8 % в группе ГС 2–3-й степени, ОШ = 2,5, 95 % ДИ: 0,7–8,7; $p = 0,24$), однако это различие не было статистически значимым. Кроме того, в группе с ГС 0–1-й степени отмечалось трехкратное увеличение частоты встречаемости гетерозигот по гену *GPIIb* (434 TC, HPA-2a/2b) по сравнению с группой пациентов с тяжелым течением ГС: 22,5 % против 7,4 % соответственно, ОШ = 3,6, 95 % ДИ: 0,7–18,4; $p = 0,18$. Доля гетерозигот по гену *GPIIIa* была почти в 1,5 раза выше среди больных с легкой степенью тяжести ГС: 25,0 % против 18,5 % в группе ГС 2–3-й степени, ОШ = 1,5, 95 % ДИ: 0,4–4,9; $p = 0,77$ (см. табл. 3).

Обсуждение

Выраженность ГС является важнейшим критерием оценки тяжести течения ИТП и выбора метода терапии [12, 13, 15, 16].

Несмотря на то что вероятность развития ГС непосредственно зависит от степени тяжести тромбоцитопении, следует отметить отсутствие четкой корреляции между количеством тромбоцитов и геморрагическими проявлениями у больных ИТП. Так, спонтанный ГС при уровне тромбоцитов более $30–50 \times 10^9/\text{л}$ встречается редко, в то время как персистирующая тромбоцитопения $<30 \times 10^9/\text{л}$ ассоциирована с высоким риском развития клинически значимых кровотечений [2, 15]. Именно при этом количестве тромбоцитов современными руководствами рекомендуется проведение терапии [12, 13]. Кроме того, следует отметить, что наибольшие трудности в решении вопроса о лечении возникают при числе тромбоцитов в диапазоне от 20 до $30 \times 10^9/\text{л}$. Абсолютным показанием для инициации терапии независимо от наличия ГС является тромбоцитопения менее $10 \times 10^9/\text{л}$. Среди пациентов этой группы отмечается наибольшая частота возникновения клинически значимых кровотечений (76,0 % при 2-летнем наблюдении) и, как следствие, смертности (47,8 % в течение 5 лет) [3, 17].

Таким образом, с учетом индивидуальных особенностей проявлений ИТП, прежде всего вероятности возникновения и тяжести ГС, вполне оправданным представляется поиск биологических маркеров прогноза развития заболевания и его течения.

В настоящее время предпринимаются попытки определения прогностического потенциала генетического полиморфизма у больных ИТП. Так, в работе

Таблица 3. Распределение генотипов у больных иммунной тромбоцитопенией в зависимости от тяжести геморрагического синдрома

Table 3. Genotypes distribution in immune thrombocytopenia patients depending on the severity of hemorrhagic syndrome

Ген, полиморфизм Gene, polymorphism	Генотип Genotype	Частота встречаемости генотипа, % Genotype frequency, %		ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)	p
		ГС 0–1-й степени HS 0–1 st degree n = 40	ГС 2–3-й степени HS 2–3 rd degree n = 27		
<i>GPIIIa</i> , T1565C (Leu33Pro, HPA-1)	1565 TT	72,5	77,8	1,5 (0,4–4,9)	0,77
	1565 TC	25,0	18,5		
	1565 CC	2,5	3,7		
<i>GPIIb</i> , C434T (Thr145Met, HPA-2)	434 CC	77,5	92,6	3,6 (0,7–18,4)	0,18
	434 CT	22,5	7,4		
	434 TT	0,0	0,0		
<i>GPIIb</i> , T2622G (HPA-3)	2622 TT	25,0	55,6	0,3 (0,13–1,1) 2,5 (0,7–8,7)	0,02 0,24
	2622 TG	45,0	29,6		
	2622 GG	30,0	14,8		
<i>GPIa</i> , A1648G (HPA-5)	1648 AA	77,5	74,1	–	–
	1648 AG	22,5	25,9		
	1648 GG	0,0	0,0		

Примечание. ГС – геморрагический синдром; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note. HS – hemorrhagic syndrome; OR – odds ratio; CI – confidence interval.

J. Despotovic et al. продемонстрирована возможность использования определенных генетических вариантов в качестве самостоятельных негативных предикторов развития и тяжести течения хронической ИТП [18].

В то же время ассоциация полиморфизма генов GP с развитием ГС при болезнях, сопровождающихся проявлениями кровоточивости, ранее не изучалась. В доступной литературе нам удалось найти лишь сообщения о связи генетических вариантов полиморфизма генов GP с атеротромботическими заболеваниями, в частности с ишемическим инсультом [19–21].

Полученные нами результаты значимого увеличения доли гомозигот гена *GPIIb* 2622 GG (HPA-3b/3b) среди больных ИТП по сравнению с КГ могут быть интерпретированы как возможная вовлеченность системы HPA-3 в патогенез ИТП. Таким образом, указанный генотип можно обозначить как фактор предрасположенности к развитию заболевания.

Впервые данный полиморфизм был описан при посттрансфузионной или неонатальной аллоиммунной тромбоцитопенической пурпуре [22]. Как известно, мутация T2622G в гене *GPIIb* приводит к замене изолейцина серином в позиции 843 аминокислотной последовательности этого гликопротеина, следствием которой является изменение антигенной структуры рецептора GPIIb/IIIa (система HPA-3). Кроме того, полиморфизм HPA-3a/3b может оказывать влияние на сродство указанного рецептора к коллагену и/или фибрину, а также на его сигнальные свойства, что сопровождается усилением адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов [19].

Также нами выявлена ассоциация полиморфизма гена *GPIIb* (T2622G) со степенью тяжести ГС у больных ИТП. Гомозиготы по аллели 2622T *GPIIb* 2622TT, 843Ile/Ile (HPA-3a/3a) характеризовались высоким риском развития ГС 2–3-й степени тяжести, тогда как генотип *GPIIb* 2622GG (HPA-3b/3b), напротив, значительно чаще встречался у пациентов с менее выраженными геморрагическими проявлениями (ГС 0–1-й степени). Таким образом, можно предположить, что генотип HPA-3a/3a связан со снижением способности тромбоцитов к агрегации и, соответственно, с повышенным риском развития кровотечений.

Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии полиморфизма T2622G гена *GPIIb* как на развитие самого заболевания (генотип 2622 GG), так и сопровождающих его тяжелых проявлений ГС (генотип 2622 TT). Это позволяет рассматривать указанный полиморфизм в качестве прогностического критерия неблагоприятного течения ИТП.

Заключение

Представленные в статье данные впервые демонстрируют ассоциативную связь предрасположенности к развитию ИТП и выраженности ГС с особенностями генотипа генов гликопротеинов, являющихся важнейшими компонентами рецепторного аппарата тромбоцитов.

Дальнейшее изучение и идентификация биологических факторов прогноза течения ИТП, включая развитие тяжелого ГС, позволят проводить стратификацию больных на группы риска и проводить более персонализированную терапию.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- George J.N., Woolf S.H., Raskob G.E. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88(1):3–40. PMID: 8704187.
- Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. *Br J Haematol* 2003;120(4):574–96. PMID: 12588344.
- Cohen Y.C., Djulbegovic B., Shamai-Lubovitz O. et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160(11):1630–8. PMID: 10847256.
- El Ghannam D., Fawzy I.M., Azmy E. et al. Relation of interleukin-10 promoter polymorphisms to adult chronic immune thrombocytopenic purpura in a cohort of Egyptian population. *Immunol Invest* 2015;44(7):616–26. DOI: 10.3109/08820139.2015.1064948. PMID: 26436850.
- Li H., Zhou Z., Tai W. et al. Decreased frequency of IL-17F rs763780 site allele G is associated with genetic susceptibility to immune thrombocytopenia in a Chinese population. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23(5):466–71. DOI: 10.1177/1076029615618022. PMID: 26620416.
- Zhou H., Yang J., Liu L. et al. The polymorphisms of tumor necrosis factor-induced protein 3 gene may contribute to the susceptibility of chronic primary immune thrombocytopenia in Chinese population. *Platelets* 2016;27(1):26–31. DOI: 10.3109/09537104.2015.1022142. PMID: 25806576.
- Saitoh T., Kasamatsu T., Inoue M. et al. Interleukin-10 gene polymorphism reflects the severity of chronic immune thrombocytopenia in Japanese patients. *Int J Lab Hematol* 2011;33(5):526–32. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2011.01320.x. PMID: 21463487.
- Pehlivan M., Okan V., Sever T. et al. Investigation of TNF-alpha, TGF-beta 1, IL-10, IL-6, IFN-gamma, MBL, GPIA, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2011;22(8):588–95. DOI: 10.3109/09537104.2011.577255. PMID: 21591983.
- Li J., Ma S., Shao L. et al. Inflammation-related gene polymorphisms associated with primary immune thrombocytopenia. *Front Immunol* 2017;8:744. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00744. PMID: 28702029.
- Lyu M., Li Y., Hao Y. et al. Stromal cell-derived factor-1 rs2297630 polymorphism associated with platelet production and treatment response in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. *Platelets* 2016;27(4):338–43. DOI: 10.3109/09537104.2015.1103368. PMID: 26587874.
- Xuan M., Li H., Fu R. et al. Association of ABCB1 gene polymorphisms and haplotypes with therapeutic efficacy of glucocorticoids in Chinese patients with immune thrombocytopenia. *Hum Immunol* 2014;75(4):317–21. DOI: 10.1016/j.humimm.2014.01.01. PMID: 24486577.
- Provan D., Stasi R., Newland A.C. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565. PMID: 19846889.
- Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология* 2017;62(1, suppl.1):1–24. [Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V. et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults (2016 edition). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfusiology* 2017;62(1, suppl.1):1–24. (In Russ.)].
- Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47(1):207–14. PMID: 7459811.
- Neunert C., Noroozi N., Norman G. et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015;13(3):457–64. DOI: 10.1111/jth.12813. PMID: 25495497.
- Stasi R., Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 2004;79(4):504–22. DOI: 10.4065/79.4.504. PMID: 15065616.
- Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol Suppl* 2008;69:3–8. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00998.x. PMID: 18211567.
- Despotovic J.M., Polfus L.M., Flanagan J.M. et al. Genes influencing the development and severity of chronic ITP identified through whole exome sequencing. *Blood* 2015;126(23):73.
- Carter A.M., Catto A.J., Bamford J.M. et al. Association of the platelet glycoprotein IIb HPA-3 polymorphism with survival after acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30(12):2606–11. PMID: 10582985.
- Duan H., Cai Y., Sun X. Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphism HPA-3 b/b is associated with increased risk of ischemic stroke in patients under 60 years of age. *Med Sci Monit* 2012;18(1):CR19–24. PMID: 22207115.
- Liu H., Wang Y., Zheng J. et al. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Iba VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis. *Int J Stroke* 2017;12(1):46–70. DOI: 10.1177/1747493016672085. PMID: 28004990.
- Lyman S., Aster R.H., Visentin G.P., Newman P.J. Polymorphism of human platelet membrane glycoprotein IIb associated with the Baka/Bak alloantigen system. *Blood* 1990;75(12):2343–48. PMID: 2350579.

Вклад авторов

И.И. Зотова: концепция, дизайн и написание статьи, ведение больных, сбор и интерпретация данных, предоставление материалов;

С.И. Капустин, С.В. Грицаев: участие в написании статьи, окончательное одобрение рукописи;

С.И. Капустин, Н.В. Минеева, И.И. Кробриней: выполнение генетических исследований, интерпретация данных;

С.И. Капустин, Ж.Ю. Сидорова: проведение статистического анализа;

С.С. Бессмельцев, А.В. Чечеткин: административная поддержка.

Authors' contributions

I.I. Zotova: concept, article design and preparation, patient care, data collection and interpretation, material provision;

S.I. Kapustin, S.V. Gritsaev: participation in article preparation, final article approval;

S.I. Kapustin, N.V. Mineeva, I.I. Krobinets: genetic testing, data interpretation;
S.I. Kapustin, Zh.Yu. Sidorova: statistical analysis;
S.S. Bessmeltsev, A.V. Chechetkin: administrative support.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты, а также здоровые доноры из группы контроля подписали информированное согласие об участии в исследовании.
Informed consent. All patients and healthy donors from the control group have signed the informed consent form for participation in the study.