

Молекулярно-генетическая характеристика гемостаза пациентов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом

Константин Михайлович Манахов^{1*}, Денис Сосович Сарксян¹,
Михаил Валерьевич Дударев¹, Татьяна Олеговна Толстолуцкая^{1,2},
Наталья Сергеевна Пономаренко², Виктор Васильевич Малеев³

¹Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск, Россия;

²Первая республиканская клиническая больница, г. Ижевск, Россия;

³Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии
Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

Реферат

Цель. Оценить прогностическое значение однонуклеотидных полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла при геморрагической лихорадке с почечным синдромом.

Методы. На базе Республиканской клинической инфекционной больницы г. Ижевска проведено обследование 43 пациентов, перенёвших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. В качестве осложнений регистрировали инфекционно-токсический шок в декомпенсированной стадии, отёк лёгких в альвеолярной стадии, острое повреждение почек класса F (критерии RIFLE). Молекулярно-генетический анализ геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты больных выполняли после её выделения из клеток периферической крови. Генотипирование производили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с конформационно-блокированными зондами. Статистический анализ осуществляли в лицензированной программе SPSS 22.0; уровень значимости различия между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (для количественных переменных) и точного критерия Фишера (для качественных переменных).

Результаты. При тяжёлом течении реже встречались генотип C/C гена ITGB3:1565T/C ($p=0,0278$) и генотип C/C гена MTHFR1298 A/C ($p=0,0407$), отмечено более частое выявление аллеля G гена FGB:–455G/A ($p=0,046$) и аллеля T гена ITGB3:1565T/C ($p=0,0166$). Установлено более частое выявление генотипа 5G/4G гена PAI-1:675 5G/4G в случае возникновения инфекционно-токсического шока ($p=0,0433$). Генотип C/C гена ITGB3:1565T/C ($p=0,0145$) и сочетание патологических генотипов A/C и C/C гена MTHFR1298A/C ($p=0,0004$) реже встречаются при развитии острого повреждения почек класса F.

Вывод. Проведение молекулярно-генетического анализа позволяет выявить пациентов с генотипами, предрасполагающими к тяжёлому и осложнённому варианту течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Ключевые слова: полиморфизм генов, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

Для цитирования: Манахов К.М., Сарксян Д.С., Дударев М.В. и др. Молекулярно-генетическая характеристика гемостаза пациентов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (6): 812–819. DOI: 10.17816/KMJ2020-812.

Molecular genetic characteristics of hemostasis in hemorrhagic fever with renal syndrome

K.M. Manakhov¹, D.S. Sarksyian¹, M.V. Dudarev¹, T.O. Tolstoluckaya^{1,2}, N.S. Ponomarenko², V.V. Maleev³

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

²The First Republican clinical hospital, Izhevsk, Russia;

³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the predictive value of single-nucleotide polymorphisms of hemostasis and folate cycle genes in hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS).

Methods. 43 patients undergoing HFRS were examined based on the Republican clinical infectious diseases hospital in Izhevsk. Toxic shock syndrome (TSS) in the decompensated phase, pulmonary edema in the alveolar phase, and acute kidney injury (AKI) at stage F [RIFLE criteria (risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease)] were registered as complications. Molecular analysis of patients' genomic DNA was performed after its isolation from peripheral blood cells. Genotyping was performed by using multiplex real-time PCR with conformationally restricted probes. Statistical analysis was performed by the licensed program SPSS 22.0; the significance level of difference between groups was determined using the nonparametric Mann–Whitney test (for quantitative variables) and the Fisher's exact test (for qualitative variables).

Results. The C/C genotype of the ITGB3:1565T/C gene ($p=0.0278$), and the C/C genotype of the MTHFR1298 A/C gene ($p=0.0407$) was less common in severe cases, while the G allele of FGB:–455G/A gene ($p=0.046$) and the T allele of the ITGB3:1565T/C gene ($p=0.0166$) was more frequent. More frequent detection of the 5G/4G genotype of the PAI-1:675 5G/4G gene was found in the case of TSS ($p=0.0433$). Genotype C/C of the ITGB3:1565T/C gene ($p=0.0145$) and a combination of pathological genotypes A/C and C/C of the MTHFR1298A/C gene ($p=0.0004$) are less common in the development of AKI at stage F.

Conclusion. The molecular genetic analysis makes it possible to identify patients with genotypes predisposing to a severe and complicated course of hemorrhagic fever with renal syndrome.

Keywords: gene polymorphism, hemorrhagic fever with renal syndrome.

For citation: Manakhov K.M., Sarksyas D.S., Dudarev M.V. et al. Molecular genetic characteristics of hemostasis in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (6): 812–819. DOI: 10.17816/KMJ2020-812.

Актуальность. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — распространённое на территории Удмуртской Республики природно-очаговое заболевание, вызываемое РНК-содержащим¹ вирусом из семейства *Hantaviridae*. Несмотря на значительное генетическое разнообразие представителей этого семейства, на территории республики встречается преимущественно серотип *Puumala* [1,2].

Клиническая картина и течение ГЛПС отличаются известным полиморфизмом — наряду с типичными легко и среднетяжело протекающими циклическими формами заболевания встречаются тяжёлые случаи, осложнённые инфекционно-токсическим шоком, отёком лёгких, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдромом), острой почечной недостаточностью, возникают летальные исходы [2].

Одним из вариантов объяснения разнообразия клинической картины заболевания может быть индивидуальность реакции организма человека на хантавирусную инфекцию, обусловленная генетическими особенностями. Так, в последнее время изучены ассоциации полиморфизмов в генах белков иммунной системы (МНС, TNF, IL1) [3–7], эндотелия (VE-кадгерин, NOS) [8, 9], гемостаза (SERPINE1, ITGA2B) [10, 11], системы детоксикации (CYP1A1, GSTP1) [12] и их связь с тяжестью течения ГЛПС.

Существуют данные о том, что гаплотипы В*08-DRB1*03 [4,13] и В*46-DRB1*09,

В*51-DRB1*09 в гене HLA связаны с более тяжёлой формой ГЛПС [14,15], а аллели В*27 и DRB1*15 — с лёгким течением заболевания [16].

Есть указания, что аллель А и генотип АА полиморфизма –308G>А (rs1800629) в гене TNF [6,7,17], генотип ТТ 1550T>С гена CDH5 (rs1049970) [8], аллель G в полиморфизме –844A>G (rs2227631) гена SERPINE1 [10], аллели HPA3 В [18], генотип ТТ гена eNOS:894G/T [9], генотипы 1A2C и AG полиморфных локусов rs1048943 гена CYP1A1 и rs1695 гена GSTP1 влияют на тяжесть течения ГЛПС [12].

Известно об изменении уровня экспрессии генов GATA3 [19,20], T-BET, CD3, IFN β , NF κ B, STAT1 и MxA [20] в клеточных культурах при инфицировании хантавирусом.

В этой связи считаем актуальным проведение молекулярно-генетического исследования однонуклеотидного полиморфизма генов свёртывающей системы крови и обмена фолатов больных ГЛПС для установления их влияния на особенности клинической картины заболевания.

Однонуклеотидный полиморфизм представляет собой отличие последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) размером в один нуклеотид в геноме человека и возникает в результате точечных мутаций. Считают, что однонуклеотидные полиморфизмы генов самостоятельно не приводят к заболеваниям,

¹РНК — рибонуклеиновая кислота.

а лишь сказываются на восприимчивости к заболеваниям и вносят особенности в их течение.

Цель работы: оценить прогностическое значение однонуклеотидных полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла при ГЛПС.

Материал и методы исследования. В основу работы положены результаты ретроспективного исследования, организованного в весенне-летний период 2019 г. Больные ГЛПС находились на стационарном лечении в Республиканской клинической инфекционной больнице г. Ижевска [21]. Все больные проживали на территории природного очага, диагноз ГЛПС во всех случаях имел серологическое подтверждение с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) [2].

Критерии включения — поступление на стационарное лечение в первые 48 ч от начала заболевания, клинико-эпидемиологические признаки ГЛПС при поступлении, возраст 25–66 лет, отсутствие хронической соматической патологии, курения и злоупотребления алкоголем.

Критерии последующего исключения — отрицательный результат в ИФА (серологическое исключение ГЛПС), лёгкое течение заболевания.

Все больные получали однотипную патогенетическую терапию, при возникновении осложнений лечение дополняли согласно клиническими рекомендациям. Для оценки тяжести течения ГЛПС использовали балльную систему, в которой учитываются нарушения гемодинамики, мочеобразования, появление геморрагического синдрома, уровень креатинина сыворотки крови, наличие отёка мозга и лёгких, разрыва почки [22]. В качестве осложнений регистрировали инфекционно-токсический шок (ИТШ) в декомпенсированной стадии, отёк лёгких в альвеолярной стадии, острое повреждение почек (ОПП) класса F по классификации RIFLE² [2,23].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ижевской государственной медицинской академии (протокол №654 от 23.04.2019). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В ходе пилотного исследования были сформированы две группы больных (табл. 1,2):

Аббревиатура RIFLE образована первыми буквами каждой из последовательно выделенных стадий острого повреждения почек: риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), утрата функции (Loss), терминальная почечная недостаточность (End stage renal disease).

– первая группа — 13 человек, перенёсших среднетяжёлую (неосложнённую) клиническую форму заболевания;

– во вторую группу объединили 30 больных с тяжёлым и осложнённым течением ГЛПС.

Группы были сопоставимы по возрасту: в первой группе возраст составил 39 [34,0; 45,0] лет, во второй — 42,5 [37,0;52,0] года ($p=0,255$).

Молекулярно-генетический анализ геномной ДНК больных производили при взятии контрольных анализов крови при выписке из стационара из клеток периферической крови с помощью набора реагентов «РеалБест Экстракция 100». Для определения полиморфизмов генов использовали набор реагентов «РеалБест-Генетика Гемостаз (12)». Всего проанализирован однонуклеотидный полиморфизм (SNP) 12 генов, имеющих значение для функционирования свёртывающей системы крови, фибринолиза, сосудистой стенки и тромбоцитов (табл. 3).

Генотипирование производили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с конформационно-блокированными зондами. Использовали регистрирующий амплификатор CFX96 (фирма Bio-Rad, США). Информация о частотах аллелей SNP для европеоидов была получена из результатов исследований, выполненных в рамках международных проектов.

Клинико-лабораторные данные сохраняли в базе данных Microsoft Office Excel, для статистического анализа использовали лицензированную программу SPSS 22.0. Уровень значимости различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (для количественных переменных) и точного критерия Фишера (для качественных переменных) [21].

Результаты. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включённых в исследование, и частота развития осложнений ГЛПС в сравниваемых группах представлены в табл. 1 и 2. Как следует из представленных данных, при тяжёлом течении заболевания были значительно более выраженные проявления почечного повреждения (протеинурия, патологический мочевой осадок) и нарушения азотовыделительной функции почек (степень повышения уровня креатинина и мочевины). Более чем у половины пациентов с тяжёлой ГЛПС развивалось ОПП класса F по RIFLE, а у каждого третьего — клиническая картина ИТШ.

Частоты однонуклеотидных полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включённых в исследование

Оцениваемые параметры	Больные первой группы — ГЛПС, средней степени тяжести (n=13)	Больные второй группы — ГЛПС, тяжёлое (осложнённое) течение (n=30)	Уровень значимости различий между группами
Возраст, годы	39,0 [34,0; 45,0]	42,5 [37,0; 52,0]	0,255
Мужчины	12	25	0,4354
Женщины	1	5	0,4354
Степень тяжести течения ГЛПС, баллы	5,0 [5,0; 6,0]	22,0 [21,0; 26,0]	<0,001
Температура тела (макс.), °С	39,0 [39,0; 39,0]	39,0 [39,0; 39,5]	0,457
Длительность лихорадки >37 °С, дни	6,0 [5,0; 8,0]	7,0 [6,0; 8,0]	0,15
Геморрагический синдром (кровоподтёки на коже, носовое кровотечение), %	0	16,67	0,1174
Боль в поясничной области, %	53,85	76,67	0,1345
Олигурия, анурия, %	84,62	96,67	0,1543
Эритроциты крови, $\times 10^{12}/л$	4,77 [4,42; 5,07]	4,75 [4,1; 5,36]	1,0
Лейкоциты крови, $\times 10^9/л$	10,9 [8; 13,3]	15,1 [10,9; 19,1]	0,012
Палочкоядерные нейтрофилы, %	8,0 [5,0; 12,0]	7,0 [4,0; 14,0]	0,851
Лимфоциты, %	17,0 [15,0; 21,0]	13,0 [8,0; 17,0]	0,056
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	64,0 [53,0; 83,0]	58,5 [38,7; 87,0]	0,751
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	20,0 [17,0; 31,0]	11,5 [6,0; 18,0]	0,003
Протеинурия >0,030 г/л, %	100	100	—
Протеинурия, г/л	502,0 [396,0; 1016,0]	1920,0 [1205,0; 3307,0]	<0,001
Лейкоцитурия >4 в поле зрения, %	7,69	60	0,0015
Эритроцитурия >2 в поле зрения, %	30,77	76,67	0,0042
Клетки почечного эпителия >2 в поле зрения, %	23,08	83,33	0,0001
Мочевина >8,5 ммоль/л, %	46,15	96,67	0,0001
Мочевина, ммоль/л	8,3 [6,5; 10,7]	32,95 [16,4; 48,6]	<0,001
Креатинин >100 мкмоль/л, %	61,54	100	0,0003
Креатинин, мкмоль/л	132,0 [98,0; 143,0]	432,75 [211,4; 701,0]	<0,001
Антитела к вирусу ГЛПС класса IgM (+), %	100	100	—

Примечание: ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; Ig — иммуноглобулин.

Таблица 2. Частота регистрации осложнений геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) у пациентов сравниваемых групп

Осложнения	Больные первой группы — ГЛПС, средней степени тяжести (n=13)	Больные второй группы — ГЛПС, тяжёлое (осложнённое) течение (n=30)	Уровень значимости различий между группами
Летальность, %	0	3,33	0,5054
Инфекционно-токсический шок, %	0	33,33	0,0175
Отек лёгких, %	0	20	0,0822
Острое повреждение почек класса F по RIFLE, %	7,69	63,33	0,0008
Гемодиализ, %	0	10	0,2372

Таблица 3. Результаты исследования однонуклеотидных полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

Полиморфизм генов тромбофилии		Группа больных средней степени тяжести (n=13)	Группа больных тяжёлой степени тяжести (n=30)	Уровень значимости различий между группами
F5:1691 G/A	G/A, %	7,69	10	0,8109
	A/A, %	0	0	—
	A, %	3,85	5	0,8155
F2:20210 G/A	G/A, %	0	3,33	0,5054
	A/A, %	0	0	—
	A, %	0	1,67	0,5079
F7:10976 G/A	G/A, %	30,77	30	0,9598
	A/A, %	7,69	0	0,1243
	A, %	23,08	15	0,3647
F13:c.103 G/A	G/T, %	38,46	26,67	0,4393
	T/T, %	7,69	6,67	0,9035
	T, %	26,92	20	0,4773
FGB:-455 G/A	G/A, %	46,15	30	0,3074
	A/A, %	15,38	3,33	0,1543
	A, %	38,46	18,33	0,046
PAI-1:-675 5G/4G	5G/4G, %	46,15	46,67	0,9753
	4G/4G, %	53,85	53,33	0,9753
	4G, %	76,92	76,67	0,9794
MTHFR:1298 A/C	A/C, %	30,77	36,67	0,7094
	C/C, %	23,08	3,33	0,0407
	C, %	38,46	21,67	0,1061
MTHFR:677 C/T	C/T, %	46,15	46,67	0,9753
	T/T, %	7,69	3,33	0,533
	T, %	30,77	26,67	0,6969
MTR:2756 A/G	A/G, %	38,46	30	0,5866
	G/G, %	7,69	6,67	0,9035
	G, %	26,92	21,67	0,5962
MTRR:66 A/G	A/G, %	53,85	43,33	0,5256
	G/G, %	15,38	36,67	0,1629
	G, %	42,31	58,33	0,1712
ITGB3:1565 T/C	T/C, %	30,77	20	0,4427
	C/C, %	15,38	0	0,0278
	C, %	30,77	10	0,0166
ITGA2:807 C/T	C/T, %	38,46	36,67	0,911
	T/T, %	7,69	26,67	0,1601
	T, %	26,92	45	0,1153

Примечание. Плазменное звено гемостаза, свёртывающая система: F5 — фактор Лейдена; F2 — протромбин; F7 — проконвертин; F13 — 13-й фактор свёртывания; FGB — фибриноген. Фибринолиз: PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа. Сосудистое звено гемостаза, фолатный цикл: MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза; MTR — метионинсинтаза; MTRR — метионинсинтаза-редуктаза. Тромбоцитарное звено: ITGB3 — тромбоцитарный рецептор фибриногена, кодирующий белок интегрин β_3 ; ITGA2 — тромбоцитарный рецептор к коллагену, кодирующий белок интегрин α_2 .

у больных ГЛПС представлены в табл. 3. Сравнение частот распределения гомозиготных мутаций в группах свидетельствует об их вероятной связи с тяжестью течения ГЛПС.

Так, у больных второй группы реже встречались генотип С/С гена ITGB3:1565T/C ($p=0,0278$) и генотип С/С гена MTHFR1298 A/C ($p=0,0407$). Также при тяжёлом течении ГЛПС (у больных второй группы) отмечено более частое выявление аллеля G гена FGB:–455G/A ($p=0,046$) и аллеля T гена ITGB3:1565T/C ($p=0,0166$).

Кроме того, установлено более частое выявление генотипа 5G/4G гена PAI-1:675 5G/4G в случае возникновения ИТШ у больных второй группы ($p=0,0433$).

В ходе исследования установлено, что в случае развития ОПП класса F (критерии RIFLE) почти в 2 раза реже встречались генотип С/С гена ITGB3:1565T/C ($p=0,0145$) и сочетание генотипов А/С и С/С гена MTHFR1298A/C ($p=0,0004$). Также при ОПП регистрировали более частое выявление патологических генотипов А/Г и Г/Г гена MTRR66A/G ($p=0,0011$). Установлено, что в группе больных ГЛПС, осложнённой ОПП, реже встречается аллель С гена ITGB3:1565T/C ($p=0,0204$), реже выявляется аллель С гена MTHFR1298 A/C ($p=0,0012$), чаще выявлялся аллель G гена MTRR66A/G ($p=0,0065$).

Установлено влияние некоторых генов на отдельные клинико-лабораторные показатели ГЛПС.

Так, мутации С/Т и Т/Т в гене ITGA2:807 С/Т становятся причиной более длительной лихорадки [при нормальном полиморфизме С/С — 6,0 [4,0; 7,0] дней, при гетерозиготной мутации С/Т — 8,0 [6,5; 10] дней ($p=0,009$), при гомозиготной мутации Т/Т — 8,0 [6,0; 8,0] дней ($p=0,045$)]. Генотип С/С в гене MTHFR:677 С/Т обуславливает низкое количество тромбоцитов при поступлении [при нормальном полиморфизме С/С — 62,0 [39,0; 79,0] $\times 10^9$ /л, при гетерозиготной мутации С/Т — 56,0 [40,5; 88,5] $\times 10^9$ /л ($p=0,548$), при гомозиготной мутации Т/Т — 111,5 [92,0; 131,0] $\times 10^9$ /л ($p=0,049$)].

Отдельно укажем, что в ходе исследования не было установлено различий в частоте мутаций изучаемых генов у пациентов в зависимости от развития отёка лёгких — характерного осложнения ГЛПС.

Обсуждение. Известно, что в основе патогенеза ГЛПС лежит вирус-индуцированное иммуноопосредованное поражение эндотелиальных клеток. В итоге повреждение эндотелия сопровождается повышением проницаемости капилляров, транссудацией плазмы, отёком

интерстициальной ткани, развитием гемоконцентрации и тромбообразованием. Именно повреждение эндотелия и его дезинтеграция ведут к динамическим нарушениям микроциркуляции в отдельных органах, развитию ОПП, возникновению респираторного дистресс-синдрома, ИТШ, появлению характерной для ГЛПС тромбоцитопении и ДВС-синдрома.

Ожидается, что в патогенезе ГЛПС белки системы гемостаза будут иметь ключевое значение, а дисбаланс системы усугубит сосудистые и геморрагические проявления заболевания.

В работе изучено влияние однонуклеотидных SNP-мутаций некоторых генов системы свёртывания крови и фолатного цикла на течение и частоту осложнений при ГЛПС.

В ходе работы впервые показана ассоциация аллеля G гена FGB:–455 G/A, аллеля T гена ITGB3:1565T/C с тяжёлым течением заболевания; генотипа 5G/4G гена PAI-1:675 5G/4G — с развитием ИТШ; аллеля T гена ITGB3:1565T/C, аллеля A и генотипа A/A гена MTHFR1298 A/C, патологических генотипов A/G и G/G и аллеля G гена MTRR:66A/G — с развитием ОПП.

При этом известно, что полиморфизм –455 G/A гена FGB (ген фибриногена) приводит к увеличению продукции фибриногена и обуславливает развитие тромбофилии, является предрасполагающим фактором к развитию ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома, болезни периферических артерий и инсульта [24,25].

Известно, что ген ITGB3 (гликопротеина — тромбоцитарного рецептора к фибриногену) кодирует синтез β_3 -цепи интегринового комплекса GP2b/3a, участвующего в межклеточных взаимодействиях. Аллель С обуславливает повышенную адгезию тромбоцитов и повышает риск развития острого коронарного синдрома [26], также установлено его влияние на невынашивание беременности [27], понижение эффективности ацетилсалициловой кислоты (аспирина) [28].

Есть указания, что патологический полиморфизм гена PAI-1 (плазменного активатора плазминогена) обуславливает более высокую концентрацию ингибитора активатора плазминогена и уменьшает активность противосвёртывающей системы. Генотип 4G/4G ассоциирован с повышением риска тромбообразования [29]; PAI-1 выявляют в высоких концентрациях в тканях умерших больных при сепсисе [30].

Существует мнение, что мутация гена MTHFR влияет на развитие тромбозов, в част-

ности в почечных венах, есть указания, что патологический полиморфизм обуславливает гипергомоцистеинемию при почечной патологии [31], а изменение гена MTRR влияет на поражение венечных (коронарных) артерий [32].

В ходе работы не получено подтверждения результатов схожих исследований о влиянии мутаций в гене ITGA2 (ген тромбоцитарного рецептора к коллагену) на тяжесть течения ГЛПС [11].

При этом обращает на себя внимание крайне высокая частота гетерозиготной мутации 675 5G/4G в гене PAI-1 в обеих группах больных. Этот феномен нельзя объяснить в рамках выполненного исследования, но теоретически, данная мутация может быть ассоциирована с большей предрасположенностью к возникновению ГЛПС.

ВЫВОДЫ

1. Прединдикторы тяжёлого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом — наличие аллеля G гена FGB:–455G/A и аллеля T гена ITGB3:1565T/C, а также отсутствие генотипа C/C гена ITGB3:1565T/C и генотипа C/C гена MTHFR1298A/C.

2. Генотип 5G/4G гена PAI:675 5G/4G предрасполагает к развитию инфекционно-токсического шока.

3. Тяжёлое острое повреждение почек чаще развивается у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом с генотипами A/G и G/G, а также аллелем G гена MTRR66A/G, и значительно реже у пациентов, имеющих генотип C/C гена ITGB3:1565 T/C и генотипы A/C и C/C гена MTHFR1298A/C.

Участие авторов. К.М.М. — поиск и анализ литературных источников, сбор и статистическая обработка материала, анализ результатов, редактирование окончательного варианта рукописи; Д.С.С. — поиск и анализ литературных источников, анализ и интерпретация полученных результатов, редактирование окончательного варианта рукописи; М.В.Д. и В.В.М. — руководители исследования, редактирование окончательного варианта рукописи; Т.О.Т. и Н.С.П. — проведение исследования.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Исаева Г.Ш. и др. Оценка эпидемиологической ситуации по геморрагиче-

ской лихорадке с почечным синдромом в мире и России, прогноз на 2020 г. *Пробл. особо опасных инфекций*. 2020; (2): 62–70. [Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Isaeva G.Sh. et al. Assessment of epidemiological situation on hemorrhagic fever with renal syndrome around the world and in Russia, forecast for 2020. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2020; (2): 62–70. (In Russ.)] DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-62-70.

2. Манахов К.М., Каменщикова Т.М., Царенко О.Е. и др. Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом при сахарном диабете. *Тепан. архив*. 2019; 91 (11): 10–15. [Manakhov K.M., Kamenshchikova T.M., Tsarenko O.E. et al. Features of the course of hemorrhagic fever with renal syndrome in diabetes mellitus. *Therapeutic archive*. 2019; 91 (11): 10–15. (In Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000359.

3. Korva M., Saksida A., Kunilo S. et al. HLA-associated hemorrhagic fever with renal syndrome disease progression in Slovenian patients. *Clin. Vaccine Immunol*. 2011; 18 (9): 1435–1440. DOI: 10.1128/0147-5177.11.000359.

4. Mustonen J., Partanen J., Kanerva M. et al. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Kidney Intern*. 1996; 49 (1): 217–221. DOI: 10.1038/ki.1996.29.

5. Makela S., Hurme M., Ala-Houhala I. et al. Polymorphism of the cytokine genes in hospitalized patients with Puumala hantavirus infections. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2001; 16: 1368–1373. DOI: 10.1093/ndt/16.7.1368.

6. Kanerva M., Vaheri A., Mustonen J. et al. High-producer allele of tumour necrosis factor-alpha is part of the susceptibility MHC haplotype in severe Puumala virus-induced Nephropathia Epidemica. *J. Infect. Dis*. 1998; 30 (5): 532–534. DOI: 10.1080/00365549850161629.

7. Хунафина Д.Х., Хабелова Т.А., Кутуев О.И. и др. Полиморфизм генов TNFA, IL1B и IL1-RN у больных ГЛПС. *Мед. вестн. Башкортостана*. 2008; 3 (5): 77–82. [Hunafina D.H., Habelova T.A., Kutuev O.I. et al. Polymorphism of genes TNFA, IL1B и IL1-RN in patients with HFRS. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2008; 3 (5): 77–82. (In Russ.)]

8. Байгильдина А.А., Исламгулов Д.В. Генетическая детерминированность изменения экспрессии VE-кадгерина и повышенной деэндотелизации сосудов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Молекулярн. генетика, микробиол. и вирусол*. 2012; (4): 23–27. [Baigildina A.A., Islamgulov D.V. Genetic determining of the change in VE-cadherin expression and intensified vessel deendothelisation during hemorrhagic fever with renal syndrome. *Mol. Genet. Microbiol. Virol*. 2012; 27 (4): 160–166. (In Russ.)] DOI: 10.3103/S0891416812040027.

9. Koskela S., Laine O., Makela S. et al. Endothelial nitric oxide synthase G894T polymorphism associates with disease severity in Puumala hantavirus infection. *PLoS One*. 2015; 10 (11): e0142872. DOI: 10.1371/journal.pone.0142872.

10. Laine O., Joutsu-Korhonen L., Makela S. et al. Polymorphisms of PAI-1 and platelet GP Ia may associate with impairment of renal function and thrombocytopenia in Puumala hantavirus infection. *Thromb. Res*. 2012; 129: 611–615. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.007.

11. Liu Z., Gao M., Han Q. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa (HPA-1 and HPA-3) polymorphisms in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Human Immunol*. 2009; 70: 452–456. DOI: 10.1016/j.humimm.2009.03.009.

12. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А., Хасанова А.Н. Прогностическая значимость полиморфизма генов ферментов детоксикации у больных ге-

моррагической лихорадкой с почечным синдромом. *Ж. инфектол.* 2016; 8 (1): 73–78. [Hasanova G.M., Tutel'jan A.V., Valishin D.A., Hasanova A.N. Forecasting model of gene enzyme polymorphism detoxification in patients suffered from HFRS. *Zhurnal infektologii.* 2016; 8 (1): 73–78. (In Russ.)]

13. Makela S., Mustonen J., Ala-Houhala I. et al. Human Leukocyte Antigen — B8-DR3 Is a more important risk factor for severe Puumala hantavirus infection than the tumor necrosis factor —a(308) G/A polymorphism. *J. Infect. Dis.* 2002; 186: 843–846. DOI: 10.1086/342413.

14. Ma Y., Yuan B., Yi J. et al. The genetic polymorphisms of HLA are strongly correlated with the disease severity after Hantaan virus infection in the Chinese Han population. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 2012: 308237. DOI: 10.1155/2012/308237.

15. Wang M.L., Lai J.H., Zhu Y. et al. Genetic susceptibility to haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantaan virus in Chinese Han population. *Int. J. Immunogenet.* 2009; 36 (4): 227–229. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2009.00848.x.

16. Korva M., Saksida A., Kunilo S. et al. HLA-associated hemorrhagic fever with renal syndrome disease progression in slovenian patients. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18 (9): 1435–1440. DOI: 10.1128/01.05187-11.

17. Mäkelä S., Hurme M., Ala-Houhala I. et al. Polymorphism of the cytokine genes in hospitalized patients with Puumala hantavirus infection. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (7): 1368–1373. DOI: 10.1093/ndt/16.7.1368.

18. Liu Z., Gao M., Han Q. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa (HPA-1 and HPA-3) polymorphisms in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Human Immunology.* 2009; 70: 452–456. DOI: 10.1016/j.humimm.2009.03.009.

19. Libraty D.H., Mäkelä S., Vlk J. et al. The degree of leukocytosis and urine GATA-3 mRNA levels are risk factors for severe acute kidney injury in Puumala virus nephropathia epidemica. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e35402. DOI: 10.1371/journal.pone.0035402.

20. Resman Rus K., Korva M., Bogovic P. et al. Delayed interferon type I-induced antiviral state is a potential factor for hemorrhagic fever with renal syndrome severity. *J. Infect. Dis.* 2018; 217 (6): 926–932. DOI: 10.1093/infdis/jix650.

21. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. и др. Клинико-функциональное состояние почек у больных иксодовым клещевым боррелиозом, вызванным *Borrelia taylori*. *Инфекц. болезни.* 2013; 11 (2): 21–25. [Sarksyian D.S., Maleev V.V., Platonov A.E. et al. Clinical and functional status of kidneys in patients with ixodes tick-borne borreliosis caused *Borrelia miyamotoi*. *Infektsionnye bolezni.* 2013; 11 (2): 21–25. (In Russ.)]

22. Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Галимов Р.Р., Шестаков И.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых. Клинические рекомендации. 2014; 74. [Valishin D.A., Murzabaeva R.T., Galimov R.R., Shestakov I.V. *Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom u vzroslykh.* Klinicheskie rekomendatsii. (Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults. Clinical recommendations.) 2014; 74. (In Russ.)]

23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Inter. Suppl.* 2012; 2 (1): 1–138.

24. Luo H., Li X., Jiang A. et al. Associations of β -fibrinogen polymorphisms with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019; 28 (2): 243–250. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.007.

25. Reiner A.P., Carty C.L., Carlson C.S. et al. Association between patterns of nucleotide variation across the three fibrinogen genes and plasma fibrinogen levels: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4 (6): 1279–1287.

26. Kucharska-Newton A.M., Monda K.L., Campbell S. et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* 2011; 216 (1): 151–156. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.038.

27. Ruzzi L., Ciarafoni I., Silvestri L. et al. Association of PLA2 polymorphism of the ITGB3 gene with early fetal loss. *Fertil. Steril.* 2005; 83 (2): 511–512. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.10.024.

28. Jastrzebska M., Lisman D., Szelepajlo A. et al. Evaluation of platelet reactivity during combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease in relation to diabetes type 2 and the GPIIb/IIIa receptor gene polymorphism. *J. Physiol. Pharmacol.* 2019; 70 (2): 10.26402/jpp.2019.2.01. DOI: 10.26402/jpp.2019.2.01.

29. Liu Y., Cheng J., Guo X. et al. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and meta-analysis involving 149,908 subjects. *Gene.* 2018; 673: 167–173. DOI: 10.1016/j.gene.2018.06.040.

30. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb. Res.* 2017; 149: 38–44. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.

31. Ramanathan G., Harichandana B., Kannan S. et al. Association between end-stage diabetic nephropathy and MTHFR (C677T and A1298C) gene polymorphisms. *Nephrology (Carlton).* 2019; 24 (2): 155–159. DOI: 10.1111/nep.13208.

32. Brown C.A., McKinney K.Q., Kaufman J.S. et al. A common polymorphism in methionine synthase reductase increases risk of premature coronary artery disease. *J. Cardiovasc. Risk.* 2000; 7 (3): 197–200. DOI: 10.1177/204748730000700306.